

# ВРОЖДЁННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ЦНС): КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРОБЛЕМЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Шевченко А.А.

Shevchenko A.A.

**Congenital malformations of the central nervous system (CNS):  
clinical and neurological aspects and problems of prenatal diagnostics**

SI “Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of the National academy of medical sciences of Ukraine”, Kyiv

**Резюме.** Статья посвящена актуальной проблеме медицины-врождённым мальформациям ЦНС с современным отображением основных клинических, неврологических и этических аспектов и проблем пренатальной диагностики. Показана необходимость использования современного метода нейровизуализации – магнитно-резонансной томографии для улучшения пренатальной диагностики врождённых мальформаций ЦНС с целью уменьшения перинатальной и детской смертности и первичной неврологической инвалидности.

**Ключевые слова:** врождённые мальформации, центральная нервная система, пренатальная диагностика, магнитно-резонансная томография, дети.

**Summary.** The paper is dedicated to actual problem of the medicine-congenital malformations of the central nervous system, with a modern presentation of basic clinical, neurological, ethical aspects and problems of the prenatal diagnostics. Necessity of the modern method of neuroimaging – magnetic resonance for the purposes of the improvement of the prenatal diagnostics of congenital anomalies of the central nervous system in order to reduce perinatal and infant mortality and primary neurological disability is shown.

**Keywords:** congenital malformations, central nervous system, prenatal diagnostics, magnetic resonance tomography, children.

**Н**есмотря на уровень развития медицинской науки, врождённые пороки развития (ВПР) ЦНС у детей являются одним из актуальных вопросов современной медицины, составляют около 25 % всех ВПР у детей, а их доля в структуре перинатальной и младенческой смертности в настоящее время занимает около 30% [7, 55]. Во многих случаях при наличии выраженных морфологических из-

менений возникают резистентные эпилептические припадки и грубый неврологический дефицит. Поэтому во многих странах мира современная диагностика (особенно пренатальная), профилактика и прогнозирование данной патологии занимает приоритетное направление. Кроме генетических нарушений, определённую роль в их возникновении могут составлять нарушения эмбриогенеза на различных этапах

беременности с участием различных экзо- и эндотоксинов, инфекционных факторов (вирус герпеса, цитомегаловирус, токсоплазма и т.д.) [3, 5]. Также следует подчеркнуть, что этот вопрос имеет не только медицинское значение, но, также, государственное и социальное, что особенно актуально в условиях нестабильной демографической ситуации. Существует несколько классификаций врождённых пороков развития ЦНС, учитывая структурно-патогенетический принцип, последовательные фазы формирования и созревания центральной нервной системы и с учетом паттернов генетической экспрессии. Необходимо отметить, что наиболее важной является классификация, которая была разработана и введена с учетом последовательных фаз формирования и созревания центральной нервной системы. Первый вариант этой классификации был предложен в 1996 году Barkovich A.J. и соавт. с последующими дополнениями в 2001 и 2005 годах [17, 48].

В настоящее время классификация мальформаций головного мозга имеет следующий вид:

I. Мальформации вследствие аномальной нейрональной и глиальной пролиферации или апоптоза

A. Уменьшенная пролиферация/

увеличенный апоптоз или увеличенная пролиферация/уменьшенный апоптоз-аномалии размеров мозга

1. Микроцефалия с нормальной или истонченной корой

2. Микролиссэнцефалия (микроцефалия с утолщением коры)

3. Микроцефалия с обширной полимикрогирией

4. Макроцефалия

Б. Аномальная пролиферация (аномальные типы клеток)

1. Ненеопластические

а.) кортикальные гамартомы туберозного склероза

б.) кортикальная дисплазия с баллонными клетками

в.) гемимегалэнцефалия

2. Неопластические (ассоциированные с кортикальными нарушениями)

а.) дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль

б.) ганглиogliома

в.) гангиоцитома

II. Мальформации вследствие аномальной нейрональной миграции

A. Лиссэнцефалия/субкортикальная гетеротопия

Б. Булыжный комплекс/синдромы врождённых мышечных дистрофий

В. Гетеротопия

1. Субэпендимальная (перивентрикулярная)

2. Субкортикальная

3. Краевая глионевральная

III. Мальформации вследствие ано-

мальной кортикальной организации (включая позднюю нейрональную миграцию)

А. Полимикрогирия и шизэнцефалия

1. Синдром билатеральной полимикрогирии

2. Шизэнцефалия (полимикрогирия с расщелинами)

3. Полимикрогирия или шизэнцефалия как часть сложных синдромов врождённой аномалии / умственной задержки

Б. Кортикальная дисплазия без баллонных клеток

В. Микродисгенезии

IV. Мальформации кортикального развития, не классифицированные иным образом

А. Мальформации, вторичные к врождённым нарушениям метаболизма

1. Митохондриальные и пируватные метаболические нарушения

2. Пероксисомные нарушения

Б. Другие неклассифицированные мальформации

1. Сублобарная дисплазия

2. Другие

Далее приводятся последовательные этапы онтогенеза головного мозга [55], с каждым из которых может быть связан определённый порок развития головного мозга:

- дорзальная индукция (3-4-я неделя гестации,- образование нервной трубки, клеток оболочек моз-

га, каудальных отделов нервной трубки), при нарушении процесса дорзальной индукции основными пороками являются анэнцефалия, энцефалоцеле, мальформация Арнольда-Киари;

- вентральная индукция (5-10-я недели гестации,- формирование передних отделов мозга и структуры лица), при нарушении вентральной индукции среди основных пороков ЦНС выделяют голопрозэнцефалию, септооптическую дисплазию, лобарную аплазию, агенезию прозрачной перегородки;

- нейрональная и глиальная пролиферация (2-5-й месяцы гестации,- пролиферация нейронов и глии в перивентрикулярных участках), при нарушении нейрональной пролиферации основными пороками являются микролиссэнцефалия, гемимегалэнцефалия, факоматозы, мегалэнцефалия и др.;

- нейрональная миграция (3-5-й месяцы гестации,- смещение клеток к периферии и формирование коры и субкортикальных структур, а также формирование слоёв коры мозжечка), при нарушении процесса нейрональной миграции основными пороками являются лиссэнцефалия, гетеротопия, агенезия мозолистого тела и др.;

- организация и миелинизация (с 6-го месяца до рождения и постнатального периода,- формирование

слоёв коры, развитие аксонов, дендритов, синапсов), при нарушении организации и миелинизации основными пороками являются полимикрогирия, шизэнцефалия, микродисгенезия.

В первой половине беременности преобладают процессы формирования мозговых структур и миграции нейронов, а во второй половине – начало процессов миелинизации нервных волокон, при этом каждый порок развития имеет связь с определённым периодом развития нервной системы [17, 55]. Мальформации, возникающие на ранних этапах онтогенеза, характеризуются значительной тяжестью, и, как правило, не совместимы с жизнью, - например, в случае анэнцефалии. Возникновение мальформации Арнольда-Киари также связано с этим этапом онтогенеза ЦНС. Данная аномалия представляет собой врождённую патологию развития ромбовидного мозга с опущением ствола головного мозга и миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, ущемлением их на этом уровне и затруднением свободной циркуляции спинно-мозговой жидкости. Среди всех аномалий кранио-вертебрального перехода (ассимиляция атланта, аномалия Киммерле, Клиппеля-Фейля, платибазия, базилярная импрессия и т.д.), при мальформации Арнольда-Киари наиболее часто встречаются эпи-

лептические припадки [13]. Выделяют 4 основных типа мальформации Арнольда-Киари в зависимости от степени смещения структур задней черепной ямки, причём характерным признаком 2-го типа является сочетание с менингомиелоцеле в поясничном отделе, а мальформации 3 и 4-го типов - обычно с жизнью несовместимы. Также отмечено сочетание мальформации Арнольда-Киари с аномалией мозолистого тела и прозрачной перегородки, полимикрогирией, гетеротопией коры, гипоплазией подкорковых узлов; с кранио-вертебральной костной аномалией; с синдромом Пьера Робена; с хромосомными аномалиями, в частности, с аномалиями 9-ой и 15-ой хромосом. Поэтому для дифференциальной диагностики данной мальформации необходимо проведение магнитно-резонансной томографии. [20, 39, 40]. Пренатальная диагностика мальформации Арнольда-Киари описана с 18-20 недели беременности с помощью ультразвукового исследования плода с характерными эхографическими признаками в виде изменения формы головы плода («лимон») и мозжечка («банан»), наличием спинно-мозговой грыжи в случае мальформации Арнольда-Киари 2 типа. С целью уточнения диагноза, при нечёткой визуализации и подозрении на аномалию, показано выполнение фе-

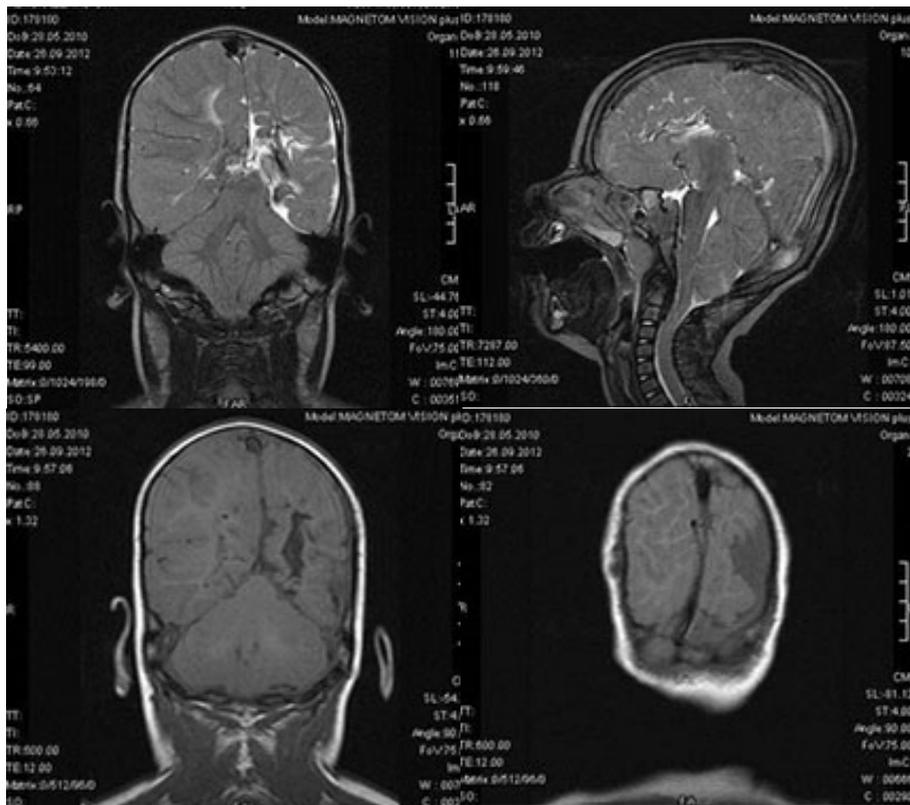


Рис. 1. МР-томограммы пациента с мальформацией Арнольда-Киари 1 типа и агенезией мозолистого тела.

тальной магнитно-резонансной томографии [11, 43]. Ниже приведены МР-томограммы пациента (2 года) с мальформацией Арнольда-Киари 1 типа в сочетании с агенезией мозолистого тела во фронтальной, сагиттальной и аксиальной проекциях (рис. 1) (собственные данные).

Среди наиболее тяжёлых мальформаций этапа вентральной индукции, следует выделить голопрозенцефалию, что обусловлено нарушением разделения конечного мозга (telencephalon) на два полу-

шария. Также данная мальформация может сочетаться со spina bifida, мальформацией Денди-Уокера, аномалиями нейрональной миграции и гидроцефалией [38, 42]. Различают 4 типа голопрозенцефалии: алобарный, семилобарный, лобарный и голопрозенцефалию «межполушарно-срединной линии» (MиН НРЕ). Из них наиболее тяжёлым является алобарный тип, когда полностью отсутствует разделение telencephalon на 2 полушария с одним огромным желудочком, а межполушарная щель, мо-

золистое тело, серп мозга, прозрачная перегородка, третий желудочек не сформированы, подкорковые образования и гиппокамп отсутствуют (рис.2). При семилобарном типе голопрозэнцефалии есть один желудочек и рудимент затылочных долей, передние отделы мозга диспластичны, межполушарная щель, мозолистое тело, серп мозга сформированы частично и присутствуют в задних отделах мозга, прозрачная перегородка отсутствует, боковые желудочки сливаются в области передних рогов и тел, подкорковые образования и гиппокамп диспластичны, третий желудочек гипоплазирован. В случае лобарной голопрозэнцефалии, есть щель между полушариями, но имеет место слияние по срединной линии поясной извилины. Головной мозг имеет сформировавшиеся отделы, которые могут быть нормальной величины. При данной форме голопрозэнцефалии, боковые желудочки соединены между собой на уровне передних рогов, отсутствует прозрачная перегородка, лобные доли гипоплазированы, третий желудочек дифференцированный. Подкорковые образования и гиппокамп сформированы. Обонятельные тракты и луковицы гипопластичны или отсутствуют. Мозолистое тело может быть нормальным, гипопластическим или отсутствовать. Голопрозэнцефалия «межполушарно-срединной линии»

по сравнению с тремя предыдущими типами, встречается реже и в более мягкой форме по своим клиническим проявлениям. Дорсальная часть полушарий не разделена на заднюю фронтальную и париетальную участки и во многих случаях каудальные ядра и таламические структуры тоже разделены не полностью. Однако, присутствует межполушарное разделение базального переднего мозга, передней части фронтальных долей и затылочных участков [32, 42]. Среди клинических аспектов голопрозэнцефалии следует отметить выраженную задержку психо-моторного развития; более, чем в 50 % случаев—эпилептические припадки с формированием фармакорезистентности; дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы и ствола мозга с нарушениями температурной регуляции; расстройства дыхательной и кардиальной функций; гидроцефалию; гипо- или аноскопию, аномалии зрительного нерва [42, 44]. Пренатальная диагностика голопрозэнцефалии с помощью ультразвукового метода исследования, основана на выявлении характерных изменений головного мозга в зависимости от типа аномалии, что может быть установлено в первом и втором триместрах беременности [52]. Ниже приведены МР-томограммы головного мозга в случае алобарного типа голопрозэнцефалии (рис.2) [58].

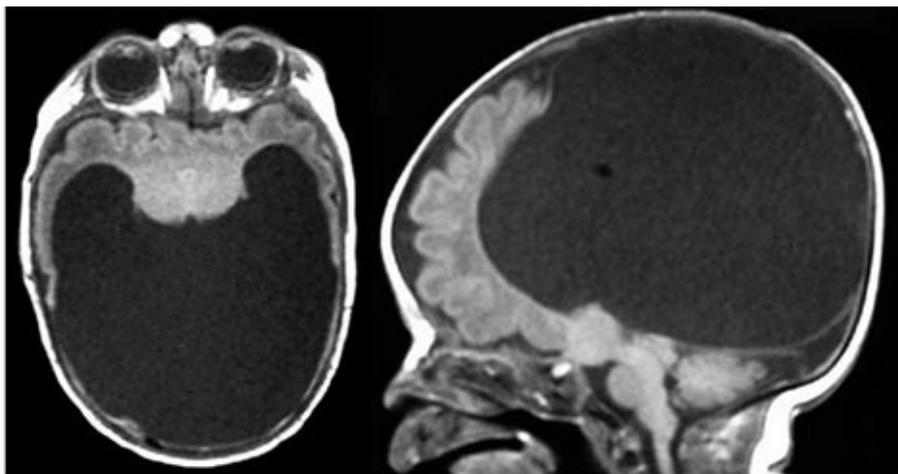


Рис. 2. МР-томограммы головного мозга при алобарном типе голопроэнцефалии.

Мальформации, отражающие нарушение процесса нейрональной и глиальной пролиферации, характеризуются изменением размеров головного мозга и его частей (микролиссэнцефалия, гемимегалэнцефалия, мегалэнцефалия), появлением патологических скоплений нейронов. Также среди аномалий, возникающих на данном этапе онтогенеза ЦНС, следует выделить отдельную группу факоматозов (с сочетанным поражением нервной системы, кожных покровов, глаз и внутренних органов)- нейрофиброматоз Реклингхаузена, туберозный склероз, энцефалотригеминальный ангиоматоз и т.д. [9, 47]. Ниже приведены несколько МР-томограмм пациента Г., 2 лет с туберозным склерозом в сагиттальной, фронтальной и аксиальной проекциях (рис. 3) (собственные данные).

Гемимегалэнцефалия (унилатеральная мегалэнцефалия) характеризуется диспластическим увеличением одного из полушарий головного мозга в результате аномальной пролиферации нейрональных и глиальных клеток, и клинически проявляется в виде резистентных эпилептических припадков (частостатусное течение и различные типы припадков), контралатерального гемипареза, гемианопсии и выраженных когнитивных нарушений. Данная патология может встречаться в изолированном виде и в сочетании с другими мальформациями ЦНС. Также выделяют 3 формы гемимегалэнцефалии: изолированную, синдромальную (в составе различных синдромов) и тотальную (включая ипсилатеральную гипертрофию полушария мозжечка, подкорковых ядер, ствола и спинного мозга). Диагноз

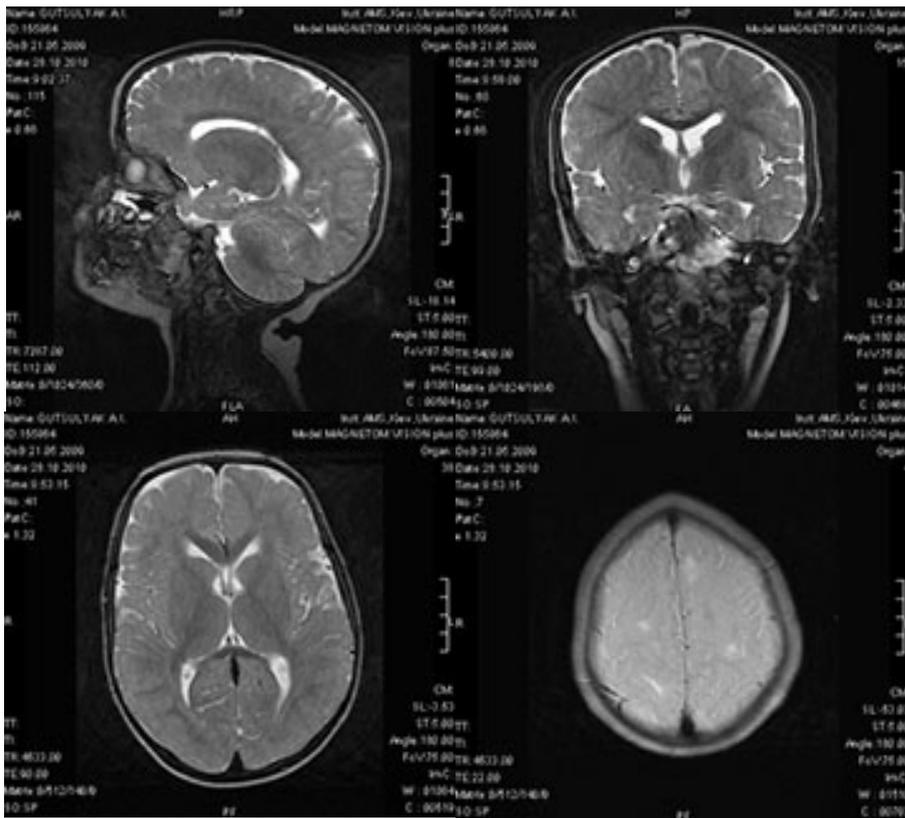


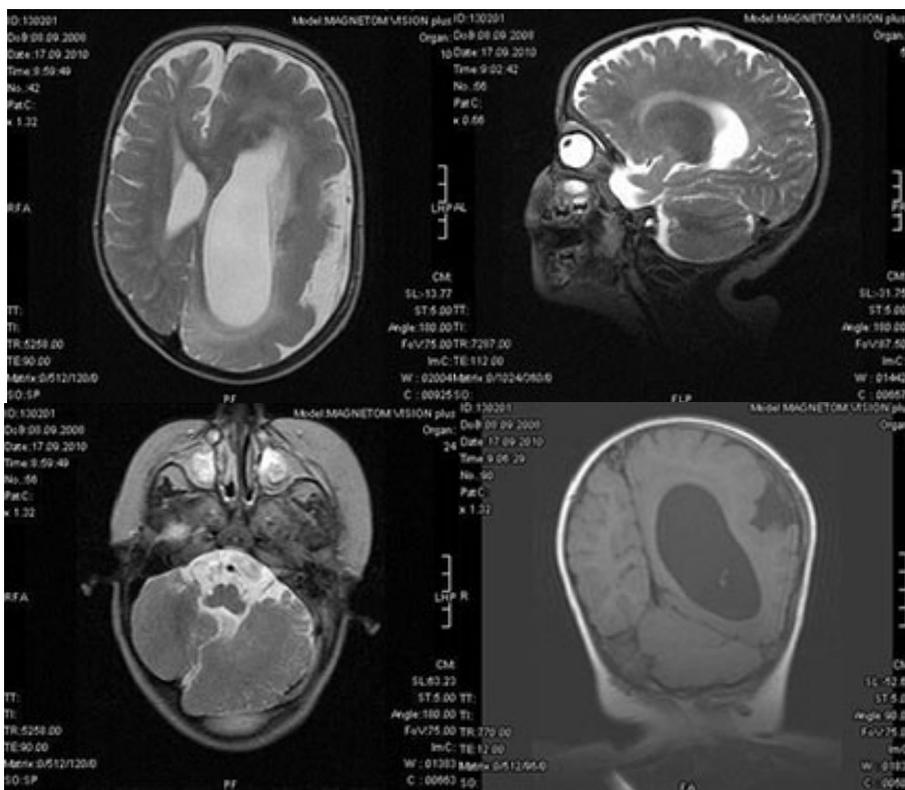
Рис.3. МР-томограммы головного мозга при туберозном склерозе (болезнь Бурневилля-Прингла).

данной аномалии устанавливается с помощью клинических, электроэнцефалографических данных и методов нейровизуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), наиболее информативным из которых является метод МРТ головного мозга. На МРТ изображениях определяются характерные изменения поражённого полушария в виде его увеличения, смещение затылочной доли через срединную линию, нечёткая граница

между серым и белым веществом, смещение межполушарной щели в здоровую сторону. Боковой желудочек увеличенного полушария увеличен, а его передний рог выпрямлен и удлинён. Отмечено, что наиболее часто изменения в коре увеличенного диспластичного полушария мозга могут быть представлены в виде участков лиссэнцефалии, полимикрогирии, пахигирии, агирии и гетеротопии серого вещества (нарушениями нейрональной миграции). В случае мегалэнцефалии отмечается

увеличение массы и размеров головного мозга, сопровождающееся нарушениями расположения извилин, изменениями цитоархитектоники коры, очагами гетеротопий в белом веществе и увеличением размеров черепа [10,24,25]. Необходимо отметить и возможность пренатальной диагностики гемимегалэнцефалии с помощью пренатальной эхографии и магнитно-резонансной томографии с 20-22-ой недель беременности. Метод пренатальной эхографии

(УЗИ) позволяет выявить увеличение одного полушария и ипсилатеральную венрикуломегалию, однако, не позволяет оценить диспластические изменения мозга плода [16, 45]. Ниже приводится несколько МР-томограмм пациента М., 2 лет с множественными пороками развития – левосторонняя гемимегалэнцефалия, лиссэнцефалия, левосторонняя мозжечковая дисплазия, гипоплазия мозолистого тела, аномалия развития лицевого черепа и мягких тканей



**Рис. 4.** МР-признаки сочетанной конгенитальной мальформации: гемимегалэнцефалии слева, лиссэнцефалии, мозжечковой дисплазии слева, гипоплазии мозолистого тела, аномалии развития лицевого черепа и мягких тканей лица слева, синдрома Пьера Робена.

лица слева, синдром Пьера Робена (аксиальная, сагиттальная, фронтальная проекции) (рис.4) (собственные данные).

Наиболее часто миграционные нарушения радиологически визуализируются кортикальными нарушениями и являются наиболее эпилептогенными поражениями мозга. Мальформации, возникающие на данном этапе, могут быть как генерализованными (лиссэнцефалия, ламинарные, субэпендимальные, субкортикальные гетеротопии), так и локальными (фокальные гетеротопия, агирия/пахигирия). Пороки сопровождаются тяжёлой и глубокой умственной отсталостью, нарушением двигательных функций, резистентными эпилептическими припадками. Прогноз для жизни в большинстве случаев является неблагоприятным [55].

Лиссэнцефалия (агирия) является вариантом грубого недоразвития мозговых извилин с гладкой поверхностью мозговых гемисфер, при котором кора чаще утолщенная, но имеет четыре аномальных слоя, и может быть как тотальной, так и очаговой. Во многих случаях лиссэнцефалия рассматривается как комплекс агирия (отсутствие извилин и борозд мозга) / пахикирия (широкие и плоские извилины, поверхностные борозды). Клинически сама лиссэнцефалия проявляется выраженной

умственной отсталостью, мышечной гипотонией и судорогами, которые могут иметь как раннее проявление (с первых дней жизни, так и более позднее (после первого года жизни). Пренатальная ультразвуковая диагностика данной аномалии описана и проводится после 22 недель беременности-как правило, в 3 триместре беременности [26, 29].

Гетеротопия серого вещества характеризуется скоплением нейронов аномальной локализации с нарушением радиальной миграции нейронов. В гистологическом аспекте для гетеротопии характерным является наличие полосок серого вещества в белом веществе между корой и боковыми желудочками. Выделяют 3 группы гетеротопий: субэпендимальные (нодулярные и диффузные); субкортикальные фокальные; субкортикальные ламинарные (синдром «двойной коры»). Данная структурная патология характеризуется высокой эпилептогенностью, с полиморфизмом эпилептических припадков, формированием резистентности к антиконвульсивной терапии, задержкой развития [14].

Среди серьёзных аномалий нейрональной миграции, следует отметить и агенезию мозолистого тела. Данная патология характеризуется частичным (гипоплазия) или полным (агенезия) отсутствием мозолистого тела (сплетение нервных волокон,

соединяющее два полушария головного мозга). Мозолистое тело имеет важное значение в координации информации и обмене сенсорными стимулами между полушариями, в процессе обучения и памяти [41]. Развитие мозолистого тела происходит на поздних этапах церебрального онтогенеза плода, в частности, между 12 и 18 неделями гестации. В случаях частичной агенезии отсутствует задняя часть мозолистого тела, значительно реже – передняя [12]. Также данная мальформация может быть как изолированной, так и сочетаться с другими пороками ЦНС, генетическими и хромосомными синдромами. Наиболее часто с ней сочетаются голопрозэнцефалия, синдромы Денди-Уокера и Арнольда-Киари. Среди хромосомных синдромов чаще отмечены трисомии 13 и 18, среди сочетанных пороков развития - кистозные внутрочерепные образования, синдром Денди-Уокера, пороки развития сердца и мочеполовой системы [41, 56]. Клинические проявления агенезии мозолистого тела отличаются полиморфизмом: может быть сочетание дизрафического статуса, умственной отсталости различной степени, эпилептических припадков, двигательных нарушений и аномалии развития внутренних органов. У детей с агенезией мозолистого тела в возрасте до года часто имеют место судороги, отставание

в моторном развитии, нарушение сенсорных реакций, снижение коммуникабельности [51, 52]. Оценка мозолистого тела при ультразвуковом исследовании возможна после 20 недель беременности. Эхография агенезии мозолистого тела представляет собой определенные сложности и проблемы. По данным Volpe P. и соавторов [56], пренатально агенезия мозолистого тела была установлена только в 37 % случаев. Наиболее показательным сечением для визуализации мозолистого тела является среднее сагиттальное сечение головы плода, на котором мозолистое тело представляет собой гипозоногенную полосу, ограниченную сверху и снизу двумя экзогенными линиями. Ультразвуковое исследование позволяет установить косвенные признаки отсутствия мозолистого тела: смещение вверх третьего желудочка, диспропорциональное увеличение задних рогов боковых желудочков, узкие и смещённые латерально передние рога боковых желудочков, расширение межполушарной борозды и отсутствие полости прозрачной перегородки. Для улучшения визуализации структур мозга можно использовать трансвагинальное исследование (в случае головного предлежания плода [15]). Ниже приведены МР-томограммы пациента А., 17 лет, с агенезией мозолистого тела (сагиттальная, фронт-

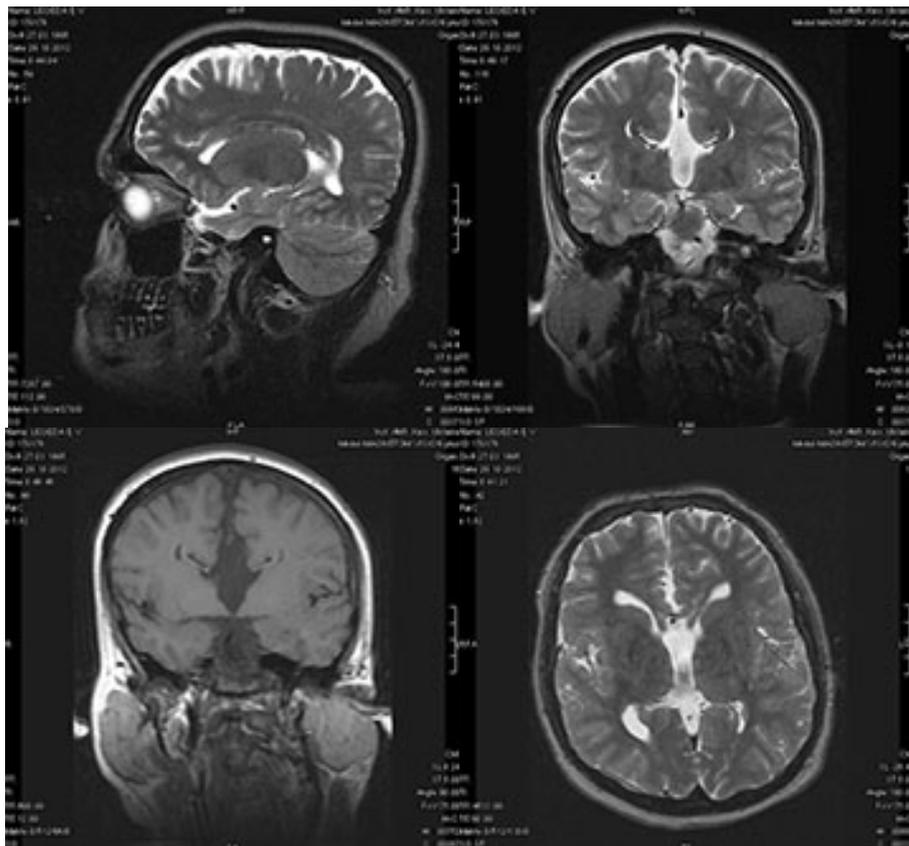


Рис. 5. МР-томограммы пациента с агенезией мозолистого тела, прозрачной перегородки и с субэпендимарной гетеротопией коры.

тальная, аксиальная проекции) (рис. 5) (собственные данные).

Среди мальформаций головного мозга вследствие нарушения кортикальной организации выделяют как диффузные (билатеральная диффузная полимикрогирия), так и фокальные (билатеральная фокальная полимикрогирия, шизэнцефалия, фокальная кортикальная дисплазия, микродисгенезия) [55].

Полимикрогирия является грубым

дефектом коры головного мозга с множеством мелких неглубоких извилин и нарушением архитектоники коры головного мозга. В случае диффузной полимикрогирии структурные изменения наиболее часто локализованы в затылочной области, при фокальных формах — во фронтальной, перисильвиевой и парието-окципитальной областях. Данная мальформация может быть как в структуре генетических и хро-

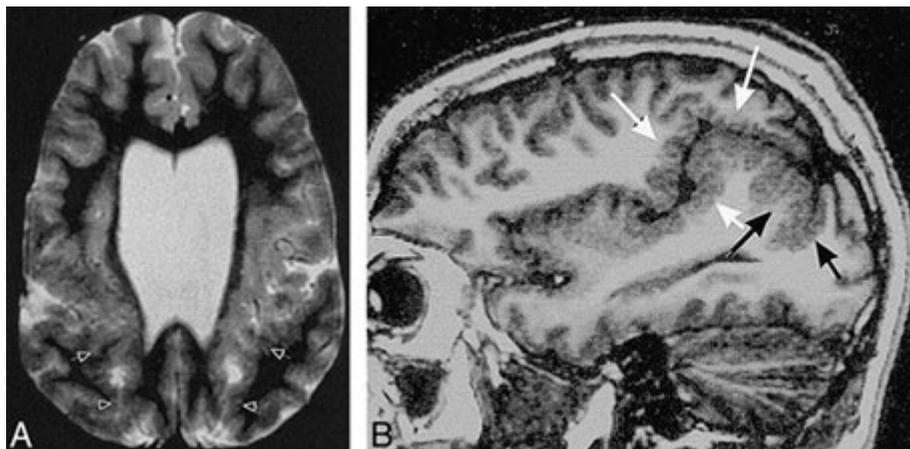


Рис. 6. Билатеральная перисильвиарная и парасагиттальная парието-окципитальная полимикрия (аксиальная, сагиттальная проекции).

мосомных синдромов (Смита-Лемли-Опица, Айкарди, Уолкера-Варбурга, Цельвегера, делеция 22q11.2, дупликация сегментов 9pter-9q22.2 и 7q35-7qter и т.д.), так и иметь спорадический характер возникновения-более часто. Характерными клиническими признаками в случае полимикрии являются выраженная задержка и отставание в психо-речевом и стато-кинетическом развитии и эпилептические припадки, которые могут проявляться уже с первых дней жизни. Встречаются различные типы эпилептических припадков в зависимости от выраженности и распространённости структурных изменений-как фокальные, так и генерализованные. Следует отдельно выделить двустороннюю полимикрию в области сильвиевой борозды-«врождённый перисильвиев синдром», проявляющийся псевдо-

бульбарным парезом, врожденной центральной диплегией лицевой, глоточной и жевательной мускулатуры, когнитивными нарушениями различной степени выраженности и эпилептическими припадками (фоковыми и генерализованными) с дебютом на первом году жизни и развитием фармакорезистентности [21, 30, 35]. Ниже на рис. 6 приведен клинический пример полимикрии в аксиальной и сагиттальной проекциях [18].

Шизэнцефалия (истинная порэнцефалия, расщепленный мозг) характеризуется расщеплением коры головного мозга с распространением от желудочков к субарахноидальному пространству. Стенки расщелины выстланы патологически утолщенной корой. Различают билатеральную и унилатеральную шизэнцефалию, с «открытыми» и «закры-

тыми» губами. В случае «закрытой» расщелины, отмечаются линейные дефекты коры, стенки которых соприкасаются, полость не заполнена спинно-мозговой жидкостью. При «открытой» расщелине стенки дефекта вещества мозга расположены на расстоянии друг от друга, и сам дефект заполнен спинно-мозговой жидкостью. Основным ультразвуковым критерием мальформации является расщелина вещества мозга, исходящая из бокового желудочка и доходящая до коры головного мозга. Данная мальформация диагностируется, как правило, в 3 триместре беременности, однако, в литературе встречаются случаи диагностированной шизэнцефалии в 19 недель беременности [2]. В клинической картине данной аномалии выделяют эпилептические припадки с частой фармакорезистентностью, выраженную задержку психо-моторного развития, тетрапарез при билатеральном типе шизэнцефалии и гемиплегию-при унилатеральном. Также выраженность клинических проявлений шизэнцефалии зависит и от её сочетания с другими мальформациями. Описаны семейные и спорадические формы шизэнцефалии, сочетание данной мальформации с полимикрогирией, дисгенезией мозолистого тела, кистой и отсутствием прозрачной перегородки [22, 23, 28]. Ниже на рис. 7 приво-

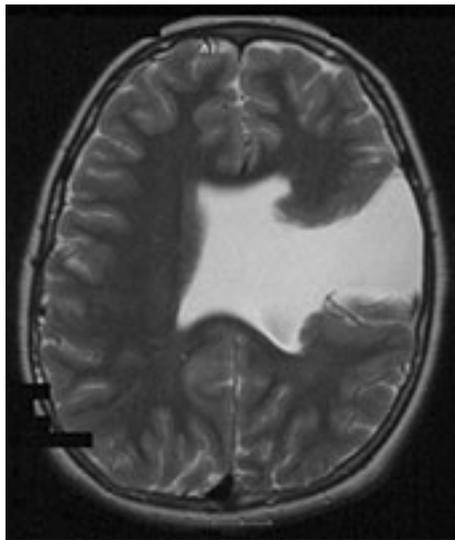


Рис. 7. Шизэнцефалия (унилатеральный тип), аксиальная проекция. Гигантская расщелина выстлана патологически утолщенной корой, заполнена спинно-мозговой жидкостью и простирается от бокового желудочка к поверхности коры. Отсутствует прозрачная перегородка.

дится пример унилатерального типа шизэнцефалии с «открытой» расщелиной [59].

Фокальная корковая дисплазия (ФКД) является частичным нарушением нейроонтогенетических процессов нейрональной миграции, в результате чего возникают изменения архитектоники коры головного мозга с аномалиями в сером и белом веществе, образованием патологических участков коры. Выделяют 3 основных типа ФКД: ФКД 1-го типа характеризуется более поздним началом с умеренно выраженной клинической симптоматикой, патологическими изменениями в височной доле и наблюдается чаще у взрос-

ных; ФКД 2-го типа-проявляется уже в детском возрасте с выраженной клинической симптоматикой и более обширными патоморфологическими изменениями, затрагивающими височную и лобную доли мозга; ФКД 3-го типа проявляется в раннем детском возрасте в сочетании с другой сопутствующей патологией в виде склероза, атрофии гиппокампа, сосудистых мальформаций, глиальных или глионевральных опухолей [19]. Патоморфологические изменения могут быть представлены в виде незначительных очаговых патоморфологических нарушений (микродисгенез), с незрелыми нейроглиальными элементами, очаговыми нарушениями архитектоники извилин и отсутствием незрелых гигантских (баллонных) клеток и с выраженными патоморфологическими нарушениями, дезорганизацией слоёв коры и наличием незрелых гигантских (баллонных) клеток. В качестве преимущественной локализации ФКД следует отметить лобные и височные отделы мозга чаще с одной стороны. Среди основных клинических проявлений ФКД необходимо выделить когнитивные нарушения и эпилептические припадки, возникающие более, чем у 50 % детей с данной аномалией. Характер эпилептических припадков – простые, сложные парциальные и с вторичной генерализацией и, учитывая преимуще-

ственный характер локализации ФКД-лобные, височные отделы,- формирование семиотики лобной и височной эпилепсии. Степень когнитивных нарушений зависит от выраженности патоморфологических изменений и наличия резистентных эпилептических припадков [36].

Учитывая разнообразие структурных типов данных мальформаций, дифференциальный диагноз может быть установлен только с помощью методов нейровизуализации.

Ведущее значение в комплексе мероприятий по профилактике и предупреждению врожденной патологии ЦНС, принадлежит пренатальной диагностике.

В настоящее время основными методами пренатальной диагностики являются ультразвуковое исследование, определение уровня альфа-фетопротеина, эстриола, хорионического гонадотропина, 17-гидроксипрогестерона, ассоциированного с беременностью плазменного белка в сыворотке крови матери, амниоцентез, биопсия ворсин хориона, получение крови и кожи плода. Следует отметить и современные молекулярно-цитогенетические методы исследования, основанные на гибридизации хромосом с различными вариантами ДНК-зондов или количественном определении специфических для каждой хромосомы маркерных последовательностей

ДНК: флуоресцентная гибридизация *in situ*, сравнительная геномная гибридизация на ДНК-микрочипах, количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция и мультиплексная лигазная амплификация. Определение прогноза рождения ребенка с врожденной и наследственной патологией в семье, расчет вероятного риска патологии, проводится врачом - генетиком [1, 4, 5].

Безусловно, ультразвуковой диагностике принадлежит значительное место по выявлению врожденных пороков развития. Для своевременной диагностики врожденных пороков развития плода всем беременным проводят ультразвуковое обследование не менее 3-х раз в течение беременности: в 10-12, 20-22 и 30-32 недель [6]. Установлено, что целый ряд пороков развития можно диагностировать уже в конце I - начале II триместра беременности. К таким порокам развития можно отнести, например, анэнцефалию, голопроэнцефалию, экзэнцефалию, омфалоцеле, гастрошизис, неразделимые плоды, амелию, ахондрогенез первого типа, лимфангиомы шеи, аморфный плод при многоплодной беременности [7, 46]. Необходимо также акцентировать о необходимости соблюдения сроков проведения эхографии, поскольку в начале II триместра часть пороков головного мозга (например, некоторые формы

гидроцефалии, варианты синдрома Денди-Уокера) еще не проявляют себя. Некоторые аномалии ЦНС (аневризма вены Галена, арахноидальные и порэнцефалические кисты, опухоли и т.д.) могут манифестировать только в III триместре, поэтому оценка структур головного мозга плода является обязательной и на третьем этапе ультразвукового скрининга [6, 34].

Пренатальное обследование ЦНС плода должно включать оценку формы головки плода, костей свода черепа, полости прозрачной перегородки, зрительных бугров и ножек мозга, латеральных и III желудочков, структур задней черепной ямки, в частности, мозжечка и большой цистерны, мозолистого тела, позвоночника и возможных дефектов нервной трубки. В случае необходимости, исследования структур мозга может быть дополнено доплеровским картированием и импульсной доплерографией для исключения сосудистой патологии. При изучении анатомии головного мозга, размеров и формы головки плода, важно уделять внимание визуализации лица плода. Изучение носогубного треугольника позволяет диагностировать наличие расщелин губы и неба, которые визуализируются как гипо- или анэхогенные дефекты. Чёткая визуализация глазниц необходима для исключения анофталь-

мии, микрофтальмии, циклопии и различных новообразований [11, 34, 54]. Однако, данный метод не всегда даёт чёткую визуализацию анатомических структур мозга (из-за ожирения, рубцовых изменений брюшной стенки женщины, неудобного положения плода, в случае многоплодной беременности, редкой патологии у плода и др.). Также небольшие деструктивные изменения мозга чаще всему не визуализируются, что обусловлено недостаточной разрешающей способностью УЗ-изображений. Поэтому в случае подозрения на наличие врождённой патологии ЦНС у плода с невозможностью чёткой визуализации анатомических структур, в случае изменений анатомических структур мозга плода, учитывая факторы риска развития аномалий плода (возраст, экстрагенитальная патология, отягощённый семейный и акушерско-гинекологический анамнез, инфицирование), проводится уточняющее пренатальное МРТ плода после 20-ой недели беременности с сопоставлением полученных показателей для оценки анатомических структур ЦНС с последующим решением вопроса о сохранении или прерывании беременности. При этом отсутствует лучевая нагрузка на плод. Также метод МРТ позволяет определить прямые признаки очагов деструкции в виде резко гиперинтенсивного сигнала

на T2-ВИ и вторичные изменения в виде атрофии поражённых отделов головного мозга и заместительного расширения ликворных пространств. Получение качественных МРТ-изображений плода в прошлом было затруднено из-за артефактов вследствие его движения, но в настоящее время этот недостаток минимизирован за счет использования сверхбыстрых импульсных последовательностей - HASTE, FASE, FIESTA, SSFSE и др. Напряжённость магнитного поля в случае проведения фетальной МРТ обычно составляет 1,5 Тесла, а время обследования в среднем - от 20 до 40 минут и в любой плоскости сканирования. В качестве противопоказаний к проведению метода МРТ следует отметить наличие клаустрофобии, металлических фиксаторов, металлических и магнитных имплантатов, сосудистых клипс, имплантированных электронных приборов. На сегодняшний день в литературе имеются сообщения о применении метода магнитно-резонансной томографии, начиная с 18 недель беременности [27, 31, 57].

Родоразрешение в случае аномалий ЦНС осуществляется путём операции кесарева сечения. Если порок диагностирован до достижения плодом жизнеспособности, показано прерывание беременности. В случае поздней диагностики врожденного порока развития или отказа родите-

лей от прерывания данной беременности женщина находится под наблюдением женской консультации, ей проводится полное клинико-лабораторное обследование, консультации специалистов, и за 2 недели до родов она госпитализируется в родильный стационар III уровня для родоразрешения.

На этапе пренатальной диагностики врождённой патологии ЦНС, ведущими этическими и медицинскими проблемами является решение вопроса о прерывании или пролонгации беременности. С точки зрения этики, этическим является предоставление полной, правдивой информации при отсутствии давления на семью. Обязанность и этическое обязательство говорить правду, в частности, во время пренатальной диагностики, является проявлением уважения к другим людям. Сами же пренатальные исследования следует проводить очень тщательно для предотвращения ошибок и некорректных прогнозов. *Прерывание беременности не является приоритетом пренатальной диагностики.* Важной задачей является своевременная диагностика тех пороков развития, которые коррегируются, объединения усилий акушеров, неонатологов, детских неврологов, педиатров и других специалистов для обеспечения рождения ребенка и оказанию ему специализированной помощи.

Однако, усовершенствование диагностики мальформаций ЦНС должно быть направлено не только на установление самого факта их существования, но и для оптимизации дальнейшей тактики ведения беременности с решением вопроса о её прерывании в случае неблагоприятной клинико-прогностической оценки и наличия для этого объективных медицинских показаний с уменьшением частоты тяжёлых мальформаций до минимума в популяции. Комплексное использование методов УЗИ и МРТ значительно улучшает качество и информативность пренатальной диагностики. Мониторинг и оценка врождённых аномалий ЦНС позволяет проанализировать эффективность пренатальной диагностики, установить основную уровень распространенности данной врождённой патологии среди новорожденных и определить возможные факторы риска ее возникновения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Авраменко Т.В. Состояние предоставления перинатальной медицинской помощи в Украине // Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. - Т. II, №1(3). - 2012. - С.6-10.
2. Андреева Е.Н. Шизэнцефалия, тип II // Пренатальная диагностика. - 2008. - Т.7. - № 4. - С. 305-307.
3. Антонов О.В., Богачёва Е.В., Комарова А.А., Антонова И.В. Роль фактора сезонности в формировании врождённых пороков развития // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - №3. - С. 135-138.
4. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К. Современные алгоритмы и новые возможности

- пренатальной диагностики наследственных и врождённых заболеваний: Методические рекомендации. – Под ред. В.С. Баранова и Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л. – 2013. – 156 с.
5. Барашнев Ю.И., Бахареv В.А. Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий ЦНС и скелета.-М.: Триада-X. – 2010. - 480 с.
6. Барашнев Ю.И., Бахареv В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике).– М.: Триада-X, 2004. – 560 с.
7. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-X.- 2001.- 640 с.
8. Бахареv В.А., Каретникова Н.А., Доронина О.А., Алексеева М.Л. Опыт пренатальной диагностики хромосомной патологии // Акушерство и гинекология. – 1997. –№ 4. – С.6-10.
9. Мухин К.Ю., Малинина Е.В., Чадаев В.А. Гемимегалэнцефалия: клинико-электро-анатомические корреляции // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. - 2006. -№ 1. -С. 133-137.
10. Мухин К.Ю., Петрухин А.П., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. – Москва: АртСервис Лтд. – 2011. – 680 с.
11. Пренатальная эхография. Под редакцией М.В. Медведева.–Москва: Реальное время, 2005. – 560 с.
12. Чернышева Н.В., Милованова О.А., Лобов М.А. и др. Дисгенезии мозга: гипо-, агенезия мозолистого тела (обзор литературы) // Клиническая неврология. - 2012. - №1. - С. 38-40.
13. Ярмухаметова, М.П. Эпилептические приступы у больных с аномалией кранио-вертебрального перехода //Эпилепсия и пароксизмальные состояния. -2010.- Том 2.-№ 4.-С. 37-40.
14. Abdel Razek A.A., Kandell A.Y., Elsorogy L.G. et al. Disorders of cortical formation: MR imaging features // Am. J. Neuroradiol.- 2009. - Vol. 30 (1). – P. 4-11.
15. Achiron R., Achiron A. Development of the humanfetal corpus callosum: a high resolution, cross sectional sonographic study // Ultrasound Obstet. Gynecol. - 2001. - Vol. 18 (4). - P. 343–347.
16. Alvarez R.M., Garcia-Diaz L., Marquez J., Fajardo M. et al. Hemimegalencephaly: prenatal diagnosis and outcome //Fetal Diagn. Ther. – 2011.- Vol. 30 (3).- P. 234-238.
17. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Jackson G.D., Guerrini R., Dobyns W.B. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development // Neurology. - 2005. - Vol. 65. - P. 1873-1887.
18. Barkovich A.J., Hevner R., Guerrini R. Syndromes of Bilateral Symmetrical Polymicrogyria //Am. J. Neuroradiol.-1999.-Vol. 20.-P. 1814-1818.
19. Blümcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong D.D., Vinters H.V. et al.The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission // Epilepsia.- 2011.- Jan; Vol. 52 (1).-P. 158-74.
20. Boyles A.L., Enterline D.S., Hammock P.H. et al. Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15 // Am. J. Med. Genet.- 2006.-Vol. 140 (24).-P. 2776-2785.
21. Brandao-Almeida I.L., Hage S.R.V., Oliveira E.P.M. et al. Congenital bilateral perisylvian syndrome: familial occurrence, clinical and psycholinguistic aspects correlated with MRI // Neuropediatrics.-2008. - Vol. 39. - P. 139-145.
22. Choi H.Y., Koh E.J. Long-term outcome of surgical treatment of patients with intractable epilepsy associated with schizencephaly // Acta Neurochir. (Wien).- 2013.- Vol. 155 (9).-P. 1717-1724.
23. Denis D., Chateil J.F, Brun M. et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases // Brain Dev. - 2000. - Vol. 22 (8).- P. 475-483.
24. Di Rocco C., Battaglia D., Pietrini D., Piastra M., Massimi L. Hemimegalencephaly: clinical implications and surgical treatment // Child’s Nervous System. - August 2006. - Vol.22. - Issue 8, P. 852-866.
25. Flores-Sarnat L. Hemimegalencephaly: Part 1. Genetic, Clinical, and Imaging Aspects // J. Child. Neurol. – 2002. - Vol. 17. – P. 373-384.
26. Fong K.W., Ghai S., Toi A., Blaser S. Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller–Dieker syndrome and comparison with pre- and postnatal magnetic resonance imaging// Ultrasound Obstet. Gynecol.- 2004.-Vol. 24.-P. 716–723.
27. Garel C., Delezoide A.L., Elmaleh-Berges M. Contribution of fetal MR imaging in the evaluation of cerebral ischemic lesions //Am. J. Neuroradiol. - 2004. -Vol. 25 (9). - P. 1563-1568.
28. Gedikbasi A., Yildirim G., Saygi S. et al. Prenatal diagnosis of schizencephaly with 2D-3D sonography and MRI // J. Clin. Ultrasound. -2009. -Vol. 37. N8. P. 467-470.
29. Ghai S., Fong K.W., Toi A. et al. Prenatal US and MR Imaging Findings of Lissencephaly: Review of Fetal Cerebral Sulcal Development // Radiographics. – 2006. - Vol. 26 (2). – P. 389-405.
30. Glenn O.A., Norton M.E., Goldstein R.B., Barkovich A.J. Prenatal diagnosis of polymicrogyria by fetal magnetic resonance imaging in monochorionic cotwin death // J. Ultrasound. Med.- 2005.- Vol. 24 (5).-P. 711-716.
31. Griffiths P.D., Porteous M., Mason G. et al. The use of in utero MRI to supplement ultrasound in the

- foetus at high risk of developmental brain or spine abnormality S. Russel, J. Morris, E.M. Fanou, M.J. Reeves // *The British Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 85. - e1038–e1045.
32. *Hahn J.S., Barnes P.D.* Neuroimaging advances in holoprosencephaly: refining the spectrum of the midline malformation // *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 154C. – P. 120–132.
33. *Hanefeld F* Hemimegalencephaly – Localized proton magnetic – Resonance spectroscopy in vivo // *Epilepsia*. - 1995. - Vol. 36 (12). – P. 1215-1224.
34. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram' // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2007. - Vol. 29 (1). - P.109-116.
35. *Jansen A., Andermann E.* Genetics of the polymicrogyria syndromes // *J. Med. Genet.* - 2005. - Vol. 42. - P. 369-378.
36. *Kabat J., Krol P.* Focal cortical dysplasia – review // *Pol. J. Radiol.* - 2012. - Apr-Jun. - Vol. 77 (2). - P. 35–43.
37. *Kinsman S.L., Johnston M.V.* Congenital Anomalies of the Central Nervous System. In: Nelson textbook of paediatrics (Kliegman M. et al. eds. 18 th ed. Philadelphia: Saunders), 2007. - P. 2443-2448.
38. *Lacbawan F, Solomon B.D., Roessler E. et al.* Clinical spectrum of SIX3-associated mutations in holoprosencephaly: correlation between genotype, phenotype and function // *J. Med. Genet.* – 2009. – Vol. 46. – P. 389–398.
39. *Lee J., Hida K., Seki T. et al.* Pierre-Robin syndrome associated with Chiari type I malformation // *Childs Nerv. Syst.* - 2003. - Vol. 19. - P.380–383.
40. *Loukas M., Shayota B.J., Oelhafen K., Miller J.H.* Associated disorders of Chiari Type 1 malformations: a review // *J. Neurosurg.* - 2011. - Vol. 31 (3). - P. 9-12.
41. *Lynn K.P., Warren S.B., Adolphs R., Tyszka J.M., Richards L.J.* Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity // *Neuroscience.* – Vol. 8. – April 2007. – P. 287-299.
42. *Marcorelles P., Laquerriere A.* Neuropathology of holoprosencephaly // *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 154C. – P. 109–119.
43. *Paladini D., Volpe P.L.* Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies. Differential Diagnosis and Prognostic Indicators // *Informa Healthcare* 2007. - 361 p.
44. *Plawner L.L., Delgado M.R., Miller V.S.* Clinical spectrum of holoprosencephaly: a clinical-neuroradiological analysis // *Neurology.* - 2002. - Vol. 59. – P. 1058-1066.
45. *Romero X.C., Molina F.S., Pastor E., Amaya F.* Hemimegalencephaly: 2D, 3D Ultrasound and MRI Correlation // *Fetal Diagn. Ther.* – 2011. - Vol. 29 (3). - P. 257-260.
46. *Rossi A.C., Prefumo F.* Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* - 2013. - Vol. 122 (6). - P. 1160-1167.
47. *Ruggieri M., Castroviejo I.P., Di Rocco C.* Neurocutaneous Disorders: Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes. – Springer Verlag/ Wien. – 2008. – 1070 p.
48. *Sarnat H.B., Flores-Sarnat L.* A new classification of malformations of the nervous system: Integration of morphological and molecular genetic criteria // *Eur. J. Pediatr. Neurol.* - 2001. - Vol.5. - P. 57-64.
49. *Simon D. Shorvon S.D., Andermann F, Guerrini R.* The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children Cambridge Univ. Press, 2011 - 787 p.
50. *Spalice A., Parisi P., Nicita F. et al.* Neuronal migration disorders: clinical, neuroradiologic and genetics aspects // *Acta Paediatr.* - 2009. - Vol. 98 (3). - P. 421-433.
51. *Szabó N., Gergev G., Kóbor J., Bereg E., Túri S., Sztriha L.* Corpus callosum anomalies: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary // *Pediatr. Neurol.* - 2011. - Vol. 44 (6). – P. 420-426.
52. *Sztriha L.* Spectrum of corpus callosum agenesis // *Pediatr. Neurol.* - 2005. - Vol. 32. – P. 94–101.
53. *Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A., Santos R.* Three-dimensional inversion rendering in the first- and early second-trimester fetal brain: its use in holoprosencephaly // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32 (6). – P. 744-750.
54. *Todros T., Capuzzo E., Gaglioti P.* Prenatal diagnosis of congenital anomalies // *Images Paediatr. Cardiol.* - 2001. - Vol. 3 (2). - P. 3–18.
55. *Volpe J.* *Neurology of the Newborn.* 5th Ed., Saunders. - 2008. - 1094 p.
56. *Volpe P., Paladini D., Resta M.* Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2006. Vol. 27 (5). - P. 509–516.
57. *Wang G.B., Shan P.Q., Ma Y.X.* Fetal central nervous system anomalies, comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis // *Chin. Med. J (Engl).* - 2006. - Vol. 119. - P.1272-1277.
58. <http://www.radiomed.ru/publications/gm-gloprozentsefalya>.
59. <http://emedicine.medscape.com/article/413051-overview>.