

Эмбриофетопатии: патогенез, клиника, диагностика, профилактика

Ю.И. Барашнев

Embryofetopathies: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, prevention

Yu.I. Barashnev

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва

В статье даны современные представления о патогенезе, клинике, диагностике и профилактике врожденных пороков развития головного мозга. Особое внимание обращено на врожденные ошибки гистогенеза (9—40 нед гестации). Нарушение в этот период процессов пролиферации, миграции и дифференцировки нервных клеток, а также процессов синаптогенеза и стабилизации связей в уже сформировавшемся мозге приводит к расстройству его функций. Кардинальными симптомами при этом являются задержка психомоторного развития и судороги. Первые клинические признаки обнаруживаются в неонатальном и раннем постнатальном периодах развития. С помощью магнитно-резонансной томографии выявляют ряд внутренних уродств мозга и особенно церебральной коры.

Ключевые слова: новорожденные дети, эмбриопатии, фетопатии, врожденные пороки развития.

The paper gives the present views of the pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and prevention of congenital brain malformations. Special attention is given to innate errors in histogenesis (9—40 weeks of gestation). Impairments in nerve cell proliferation, migration, and differentiation in this period and those in synaptogenesis and stabilization of connections in the already formed brain lead to its dysfunction. Moreover, retarded psychomotor development and cramps are cardinal symptoms. The first clinical signs are detectable in neonatal and early postnatality. Magnetic resonance tomography reveals a number of internal malformations of the brain, and cerebral cortex in particular.

Key words: neonatal infants, embryopathies, fetopathies, congenital malformations.

Основным критерием успеха в перинатальной медицине считается снижение показателей перинатальной заболеваемости и смертности, а также заболеваемости новорожденных детей. Использование высоких медицинских технологий в корне изменило ситуацию во всех цивилизованных странах. Основные сложности существуют лишь при оказании медицинской помощи беременным и новорожденным группы высокого риска. При этом огромное значение придается не только сохранению жизни новорожденных за счет применения новых технологий (интенсивная терапия и реанимация), но и качеству их здоровья. При анализе состояния здоровья таких новорожденных употребляется термин «повышенная выживаемость», в котором заложен пессимистический прогноз их последующего развития [1, 2].

Вызывает удивление то, что создание и внедрение новых пренатальных диагностических технологий не привело к какому-либо существенному снижению

частоты врожденных пороков развития. Она остается в тех же пределах [3, 4]. Более того, согласно современным данным, 20—30% случаев младенческой смертности и 30—50% — постнатальной смертности обусловлены точно зафиксированными пороками развития [5—7]. В определенной стабильности этих показателей убеждают и данные детского госпиталя, в котором был проведен анализ деятельности за последние 40 лет. Приблизительно 18% госпитализированных детей имели врожденные дефекты менделевского или хромосомного происхождения; более 40% поступлений в хирургические отделения были связаны с врожденными аномалиями [8]. Современные данные убеждают в том, что хромосомные аномалии имели место у 3,9% умерших новорожденных [9]. При этом пороки развития сердца регистрируются у 22,2% умерших детей [10], пороки развития нервной системы — у 12,2%, урогенитального тракта — у 5,9%, костно-мышечной системы — у 7,3%. Все это позволяет утверждать, что проблема врожденных пороков развития, несмотря на достижения в данной области, ни в коей мере не теряет своей актуальности и по-прежнему нуждается в интенсивных научных изысканиях.

В зависимости от сроков формирования выделяют несколько типов врожденных пороков развития [11].

© Ю.И. Барашнев, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 4:6–12

Адрес для корреспонденции: Барашнев Юрий Иванович — д.м.н., проф., отделение новорожденных Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова
117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Гаметопатии и бластопатии возникают на ранних сроках гестации (стадия оплодотворенной яйцеклетки—зиготы или 4—15-й день после оплодотворения). Врач-педиатр, как правило, не сталкивается с этими исходами несостоявшихся беременностей. Это удел акушеров. Большинство беременностей завершается самопроизвольными абортами или мертворождениями.

Врач теоретически может иметь дело только с эмбриопатиями и фетопатиями. Эти термины хорошо известны. К эмбриопатиям относят патологию, возникшую в период с 16-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели гестации. Фетопатии — повреждения плода, наступающие в результате вредного воздействия различных факторов с 9-й до 40-й недели внутриутробного развития. Однако обращает на себя внимание, что диагноз эмбриопатии фигурирует в историях болезни новорожденных часто, а диагноз фетопатий — чрезвычайно редко. Даже в тех случаях, когда термин «фетопатий» используется, он не расшифровывается, его основа остается неясной. Чем же отличается эмбриопатия от фетопатии?

Под термином «эмбриопатия» подразумеваются врожденные ошибки морфогенеза. Биологические основы дисморфогенеза связаны с вредными воздействиями на ранних сроках эмбриогенеза. Эпидемиологические исследования, основанные на результатах мониторинга более 2 млн новорожденных, позволили утверждать, что грубые, множественные врожденные дефекты возникают на стадии бластогенеза. Это объясняется тем, что в раннем периоде эмбриогенеза происходит закладка органов будущего ребенка. Данное положение можно четко продемонстрировать на примере формирования ЦНС. Появившаяся на 3-й неделе гестации нервная пластинка зародыша интенсивно формируется и уже к началу 2-го месяца (!) имеет зачатки всех отделов головного и спинного мозга. Так, первичная нейруляция наступает на 3—4-й неделе гестации, а образование нервной трубки и ее канализация — на 4—7-й неделе. Параллельно (на 5—6-й неделе гестации) происходят и другие не менее важные преобразования и прежде всего закладка переднего мозга, в состав которого входит конечный (телэнцефалон) и промежуточный (диэнцефалон) мозг. Дефекты, возникающие в фазу проэнцефализации, отличаются грубыми морфологическими изменениями важнейших структур переднего мозга. При этом огромная роль принадлежит наследственным факторам, о чем свидетельствует существование более чем 1759 наследственных нозологических форм и более 1000 врожденных синдромов, сопровождающихся грубыми изменениями морфогенеза [12, 13].

Значимость стадии бластогенеза и стадии гастрюлы объясняется тем, что в этот период развития эмбриона начинается активизация тканево-специфических белков и дифференцировки клеток.

Период органогенеза характеризуется наибольшей

генной активностью, и подавляющее большинство мутантных генов проявляют свою активность именно в этот период, что способствует формированию пороков развития [14, 15].

Согласно современной классификации, врожденные и наследственные ошибки морфогенеза относят к четырем группам [16]:

- группа прогенеза (гонадогенезис, гаметогенезис, включающие большое количество аномалий);
- группа бластогенеза (первые 4 нед развития);
- группа органогенеза (5—8-я неделя гестации);
- группа фетогенеза (9—40-я неделя гестации).

Диагностика грубых ошибок морфогенеза обычно не представляет особых трудностей, аномалии развития очевидны. Трудности у лечащего врача связаны с выделением конкретных нозологических форм.

Пренатальная диагностика является огромным достижением последних десятилетий, позволившим создать надежную систему профилактики врожденных морфологических дефектов развития [17—19]. Примером реально действующей системы может быть многолетний опыт Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии [20, 21]. В основе этой работы по активной диагностике и профилактике врожденных пороков лежит тесное взаимодействие акушеров, функционалистов, генетиков, неонатологов, хирургов и др. Коллективно принимается решение, согласованное с женщиной, о сохранении или же прерывании беременности, о возможности оказания хирургической помощи новорожденному. Опыт этого взаимодействия отражен в монографии «Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии» (2006) [22].

Ретроспективный анализ результатов пренатальной диагностики пороков развития ЦНС в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии (Л.А. Петрова) показал, что за пятилетний период (2000—2005) дефекты нервной трубки были выявлены в 164 случаях, в том числе у 106 (64%) плодов и у 58 (36%) новорожденных. Среди пренатально диагностированных врожденных дефектов нервной трубки были анэнцефалия [14], голопрозэнцефалия [6], миеломенингоцеле [5], spina bifida [6], агенезия мозолистого тела [16], гидроцефалия и др. На основе согласованного с женщинами решения у 59 из них (из 106) беременность была прервана. Таким образом, было предупреждено рождение 59 детей с грубой и необратимой патологией головного мозга.

В качестве примера нами могут быть представлены результаты пренатальной диагностики у 33 плодов с грубой наружно-внутренней гидроцефалией. Сроки пренатальной диагностики колебались от 17 до 38 нед гестации: до 25 нед гестации у 21 женщины, 26—38 нед гестации у 8 женщин (из-за позднего обращения). Беременность была прервана у 22 женщин, роды состоялись у 11 жен-

щин на 37—38-й неделе гестации. Из 11 родившихся детей один ребенок умер в родах, 4 — были выписаны домой, от 6 детей матери отказались в родильном доме.

По мере внедрения методов пренатальной диагностики стало очевидным, что они направлены не только на предупреждение рождения детей с грубыми необратимыми пороками развития, но и на оказание своевременной высококвалифицированной помощи новорожденным, имеющим корригируемые врожденные дефекты [23].

Совершенно иную группу представляют собой заболевания нервной системы, относящиеся к фетопатиям.

Под термином «фетопатия» следует понимать нарушения, возникающие в период 8—40 нед гестации и оцениваемые в отличие от эмбриопатий как врожденные ошибки гистогенеза. Если на ранних сроках эмбриогенеза (до 8-й недели гестации) происходит закладка органов будущего ребенка, то на 9—40-й неделе протекают не менее важные процессы формирования — усовершенствование внутренних структур мозга (фаза гистогенеза). Указанные процессы отличаются чрезвычайной ранимостью и определяют качество последующей постнатальной жизни. К ним относят:

- нейрональную пролиферацию (2—4-й месяц гестации);
- миграцию нервных клеток (3—5-й месяц гестации);
- дифференцировку нервных клеток;
- апоптоз;
- процессы роста нервных отростков;
- синаптогенез;
- формирование клеточных агрегатов (6-й месяц гестации);
- стабилизацию нервных связей;
- миелинизацию [15, 24—26].

Нарушения нормального течения процессов внутреннего усовершенствования в развивающейся нервной системе приводят к аномалиям развития, выявляемым вскоре после рождения или же в течение первого года жизни ребенка. Специфика этих врожденных дефектов гистогенеза такова.

При нарушениях процессов нейрональной пролиферации (2—4 мес гестации) происходит аномальное формирование полушарий головного мозга в сочетании с микрогирией и полигирией. Может отсутствовать мозолистое тело, обнаруживаются порэнцефалия и изменения базальных ганглиев.

При нарушениях фазы нейрональной миграции изменяется миграция нервных клеток в «предназначенные» им генетической программой зоны мозга, что приводит к изменению структур и функции ЦНС, обнаруживаются нейрональные гетеротопии («заблудившиеся» нервные клетки), агирия, пахигирия, полимикригирия, агенезия мозолистого тела и др. [27].

При нарушениях в фазу дифференцировки нервных клеток происходит ряд других грубых отклонений. В процессе дифференцировки большая роль принадлежит межклеточному взаимодействию и таким процессам, как индукция, узнавание и адгезия, которые определяют не только детерминацию потенциалов нейроэпителиальных клеток, но и направленный рост аксонов и образование специфических нервных связей. Дифференцировка приводит к тому, что возникающие типы нервных клеток отличаются друг от друга биохимическими и физиологическими особенностями, а также их локализацией в нервной системе.

В фазу организации, когда большинство мозговых структур в норме оказываются уже сформированными, не обнаруживается грубых дефектов головного мозга. В основном речь идет об изменениях ультраструктур мозговых тканей, в частности, о возникновении дендритных аномалий. Именно они являются основой для задержки психофизического развития, умственной отсталости с изменениями ЭЭГ и манифестацией миоклонических судорог (!). Эти новые данные имеют чрезвычайное значение для выяснения истинного генеза так часто встречающейся недифференцированной задержки развития и последующей олигофрении.

Нарушение процессов миелинизации происходит при многих врожденных и наследственных заболеваниях. При этом в клинической картине на первый план выступают двигательные расстройства, судороги и умственная отсталость, аутизм, нарушения поведения и шизофрения [28, 29].

Первые признаки неблагополучия функционирования различных органов и систем могут проявляться у детей с момента рождения в виде респираторных и сердечно-сосудистых расстройств, синдрома угнетения и гипервозбудимости, судорожной готовности, приступов цианоза и даже внезапной смерти. В последние годы исследователям удалось выяснить наследственную компоненту обнаруживаемых врожденных изменений гистогенеза коры, идентифицировать гены, ответственные за расстройства кортикального развития [27, 30—32]. Так, при билатеральной перивентрикулярной гетеротопии, сопровождающейся эпилепсией, идентифицированы мутации гена FLNA/Filamin1 (Xq28); при классической лиссэнцефалии (синдром Miller—Dieker) — мутации генов, локализованных в регионе 17p13.3. При других формах лиссэнцефалии, сопровождающейся умственной недостаточностью и эпилепсией, установлены мутации смежных генов PAFAN1B1 и LIS1. Лиссэнцефалия, сцепленная с X-хромосомой, обусловлена мутациями генов LISX1 и DCX (регион Xq22.3—q23); у мальчиков эта форма проявляется более тяжелым поражением, чем у девочек [33—36].

При изучении патогенеза возникновения таких кардинальных симптомов врожденных ошибок гисто-

генеза, как умственная недостаточность и судороги, особое внимание привлекают результаты гистологических исследований [37, 38]. Они демонстрируют спектр изменений в различных участках головного мозга — в клеточной структуре, в распределении нейронов, в снижении числа тормозящих ГАБА-ергических нейронов цепи, в повреждениях глутаматного рецептора у диспластичных нейронов. Из всего перечня возможных причин выделяют дисбаланс глутаминергического возбуждения и ГАБА-ергического торможения. Это предположение основывается на результатах экспериментальных исследований, которые четко показывают наличие дисбаланса между рецепторами возбуждения и торможения [39]. У животных с недифференцированными ГАБА-рецепторами развиваются спонтанная эпилепсия, гипералгезия и нарушение памяти, хотя морфология их мозга оказывается нормальной [40]. Нарушенная активность тормозящих ГАБА-ергических нейронов, действительно, может быть причиной эпилепсии, так как при наличии гетеротопий у детей [41] обнаруживается незрелость ГАБА-сетей. Это в свою очередь может производить избыток возбуждения по сравнению с торможением в нейрональном контуре, индуцируя патологическую активность. Нарушенная нейрональная сеть мозга распространяет эпилептогенность в центральной коре [42].

Удалось также установить, что при фокальной кортикальной дисплазии [43] у больных выявляются фокальное кортикальное утолщение, упрощенная структура извилин, что приводит к рано манифестирующей, резистентной к лекарствам эпилепсии.

Региональная гипервозбудимость может также быть результатом повышенного числа глутаминергических возбужденных нейронов, как это имеет место при кортикальных дисплазиях и туберозном склерозе [38, 44]. Это свидетельствует о том, что между различными нарушениями кортикальной миграции и организацией могут быть принципиальные различия в эпилептогенезе [45].

Таким образом, качество жизни ребенка, а в последующем и взрослого человека в значительной мере определяется тем, насколько гармонично протекала фаза гистогенеза ЦНС, так как при нарушениях его нормального хода формируются различные фетопатии или врожденные ошибки гистогенеза. В процессе дифференцировки пороков церебральной коры пользуются модернизированной классификацией А. Barkovich (2001), в основу которой положены данные об этапах развития мозга, значимость патологических неврологических симптомов, результаты генетических и нейровизуальных исследований (компьютерной и магнитно-резонансной томографии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия происходило интен-

сивное изучение и формирование представлений о молекулярных основах морфогенеза врожденных пороков [15, 24, 25]. На этой базе данных была разработана концепция причин возникновения пороков развития [15, 46], предложены генеральные принципы дифференциации и морфогенеза [26] и, в частности, особенностей развития нервной системы [2]. В этих исследованиях подчеркивается, что истоки формирования современной концепции возникновения врожденных пороков развития берут свое начало еще в прошлом веке. Одним из грандиозных достижений этого периода следует признать использование биохимической генетики человека для объяснения многих сложных деталей промежуточного метаболизма. Полученные знания о нормальных биохимических процессах и их генетическом контроле позволили понять отклонения от нормы. В связи с этим Арчибальд Гаррод признается как основатель биохимической генетики человека. В последующем более широкая панорама врожденных ошибок метаболизма была представлена в работах G. Harris, C. Scriver, W. Stanbury и др. В свою очередь, D. Smith еще в 1970 г. смог собрать огромную коллекцию врожденных синдромов, сопровождающихся нарушениями морфогенеза. Она используется клиницистами в качестве «библии» для распознавания врожденных синдромов.

Однако в 70-е годы прошлого столетия не существовало концептуального объяснения генетических механизмов, вызывающих врожденные синдромы. С открытием ферментов и их роли в возникновении таких состояний, как мукополисахаридозы, несовершенный остеогенез, появились мысли о патогенетической роли ферментов и структурных белков (коллаген, фибриллин). Девяностые годы прошлого столетия ознаменовались сообщениями о мутациях генов. Было показано, что факторы транскрипции, рецепторы различных типов, факторы роста, молекулы клеточной адгезии, гар-соединения и G-протеины вызывают врожденные отклонения в развитии, которые являются следствием либо спонтанных, либо индуцированных мутаций. Последующие интенсивные исследования позволили сформировать генеральные принципы процессов дифференциации и морфогенеза [26].

В течение последнего десятилетия базовые принципы биологии развития пополнились новыми знаниями. Они охватывают:

- механизмы дифференцированной экспрессии генов;
- комбинаторную логику усиления и активации;
- сигнальную трансдукцию;
- механизмы формирования наследственных синдромов;
- механизмы доминантной или рецессивной передачи признаков;

- репертуар морфогенетических взаимодействий и их молекулярные последствия;
- роль стохастической вариабельности в морфогенезе.

С клинических позиций обсуждаемая тема чрезвычайно важна, так как она позволяет по-новому оценить, казалось бы, хорошо известную патологию. В течение многих лет формировалось мнение, что для возникающей новой жизни особый риск представляют первые 8 нед после оплодотворения. Считалось, что по прошествии этого периода высокого риска (бластогенез) дальнейшее развитие плода будет протекать относительно безопасно и без возникновения у него грубых пороков. Если же согласиться с термином «эмбриофетопатия», то следует признать, что на всех этапах внутриутробного развития эмбриона и плода всегда существует потенциальный риск извращения нормального хода эмбрио- или фетогенеза.

Совсем иначе, с новых позиций выглядит состояние проблемы, когда речь идет о фетопатиях, наличие которых никто не отрицает, но практически никто и не диагностирует. Приведенные данные о том, какие важные процессы созревания уже возникших мозговых структур происходят в плодовом периоде (9—40 нед гестации), убеждают, что вредные воздействия на этих этапах фетогенеза могут приводить и приводят к врожденным ошибкам гистогенеза или к аномалиям внутренних структур мозга, а в дальнейшем и к нарушениям его основных функций. Генез психоневрологических расстройств (задержка умственного развития, склонность к судорожным состояниям, нарушения поведения и пр.) для лечащего врача часто остается неясным. Только последующее целенаправленное изучение врожденных ошибок гистогенеза головного мозга может создать основы для понимания патогенетических механизмов умственной отсталости и эпилепсии. Это в свою очередь послужит поводом для разработки корректирующей терапии.

С большой степенью вероятности можно предположить, что эмбриофетопатии чаще всего возникают у женщин, относящихся к группе высокого риска, когда до наступления беременности и на протяжении всей беременности на организм женщины и плода оказываются мощные вредоносные воздействия как самих заболеваний матери, нарушивших у нее репродукцию, так и целого комплекса небезобидных лекарственных средств, используемых для сохранения беременности. Отсутствие видимых уродств при проведении общепринятой схемы пренатальной диагностики успокаивает беременную женщину и врача, но остается непонятным генез появления ряда симптомов у новорожденных и детей первого года жизни — общая вялость, плохое сосание, периодически возникающие признаки цианоза, респираторные расстройства или же ничем не объяснимая гипертоническая возбудимость, судороги и даже внезапная смерть. Чаще всего эти общие сим-

птомы принято объяснять двумя трудно доказуемыми состояниями: незрелостью и гипоксией. Даже на секции в случае смерти детей бывает чрезвычайно трудно аргументировать такой трагический и неожиданный исход. В тех ситуациях, когда это касается поражений ЦНС, самым убедительным доказательством врожденных ошибок гистогенеза могут служить результаты компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ) и гистологического изучения тканей головного мозга (наличие изменений церебральной коры, агиирии, шизэнцефалии, дисплазии, гетеротопий — «заблудившихся нейронов» и др.).

Недооценка неврологических расстройств в неонатальном периоде и на ранних этапах постнатального развития приводит к формированию значительной группы недифференцированных психоневрологических заболеваний у детей раннего возраста. Эти дети (нередко инвалиды с детства) «мигрируют» в поисках истинной причины заболевания от врача к врачу, из города в город.

Неврологическое обследование с использованием МРТ этой, отобранной самой жизнью, группы детей убеждает в том, что в 2/3 случаев врачи, направившие детей на дополнительное обследование, оказались правы, когда их инвалидность связывали с перенесенной гипоксией. Действительно, на томограммах четко прослеживаются характерные для гипоксических воздействий церебральные нарушения [47, 48]. Однако у 1/3 детей в этой группе выявляются явные признаки врожденного недоразвития мозга и отдельных его структур — своевременно недиагностированные врожденные ошибки морфо- и гистогенеза (эмбриофетопатии). По нашим данным, у 106 из 300 таких детей при МРТ-обследовании была выявлена грубая гипоплазия мозга — больших полушарий, ствольных структур, червя и миндалин мозжечка, подкорковых ядер. Наряду с этим был диагностирован ряд врожденных пороков развития: аномалии Киари, синдром Денди—Уокера, шизэнцефалия, лиссэнцефалия, гетеротопии, агенезия мозолистого тела, задержка миелинизации и др.

Собственный опыт убеждает также в том, что эти нейровизуальные изменения могут обнаруживаться и в неонатальном периоде у доношенных детей с так называемой дизадаптацией [49, 50]. Данная патология, естественно, не может быть диагностирована в условиях обычного родильного дома. Для этого создаются региональные перинатальные центры, основная задача которых сводится к своевременной и высоко специализированной медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным группы высокого риска. В задачу перинатальных центров должны входить не только диагностические и лечебные мероприятия, но и определение дальнейшей судьбы ребенка: выписка домой под регулярный контроль районного невропатолога, перевод в специализированный ста-

ционар и др. [11, 23].

В целях раннего выявления врожденных ошибок гистогенеза следует обсуждать целесообразность изменения схемы нейровизуальных исследований как у плода, так и у новорожденного ребенка. На наш взгляд, необходимо выделить четыре группы высокого риска.

К первой группе следует отнести женщин, нуждающихся в применении интенсивных мер по сохранению беременности из-за неоднократной угрозы ее самопроизвольного прерывания. Ультразвуковое сканирование позволяет выявлять разнообразные грубые пороки развития плода. Однако дополнительное использование МРТ дает возможность получить более широкую гамму изменений внутренней структуры мозга.

Ко второй группе необходимо отнести недоношенных новорожденных, преждевременное рождение которых может быть следствием эмбриофетопатий, когда имеется сочетание врожденных ошибок морфо- и гистогенеза. Эта группа представляет наибольшие дифференциально-диагностические трудности.

К третьей группе могут быть отнесены доношенные новорожденные с нормальными оценками по шкале Апгар. Особенностью детей этой группы является внезапное ухудшение общего состояния (вялость, отказ от груди, периодически возникающие приступы цианоза, нарушения сердечно-сосудистой деятельности, судорожная готовность или судороги). В основе этих внезапно наступивших расстройств может лежать функциональная недостаточность в силу врожденных ошибок гистогенеза, проявившихся при новых условиях существования. В комплекс обязательных исследований необходимо включать МРТ, а в случае внезапной смерти детей проводить тщательное

гистологическое исследование церебральной коры и других мозговых структур.

Четвертая группа включает детей первого года жизни с задержкой психоневрологического развития, умственной отсталостью и судорогами, являющимися кардинальными симптомами врожденных ошибок гистогенеза.

Принимая во внимание природу возникновения эмбриофетопатий, можно сделать заключение, что в особом внимании нуждаются все новорожденные, рожденные женщинами группы высокого риска. Под постоянным врачебным контролем должны быть новорожденные с периодически возникающими функциональными расстройствами.

Не умаляя диагностической значимости ультразвуковой диагностики в пренатальном периоде и постнатальной жизни, следует подчеркнуть преимущественную роль МРТ и компьютерной томографии в выявлении врожденных ошибок гистогенеза. В региональных перинатальных центрах должна быть обеспечена доступность для новорожденных (доношенных и недоношенных) таких высоких технологий, как МРТ, специальные инкубаторы и др. МРТ и ЭЭГ должны входить в обязательный комплекс диагностических мероприятий в случае неконтролируемых судорожных состояний.

Реальную помощь в выявлении и срочном обследовании могут оказать тщательно собранные и проанализированные данные родословной и акушерского анамнеза. В случае подозрения на врожденный характер патологии необходимо использовать кариотипирование ребенка и его родителей. Тщательный и разносторонний патоморфологический контроль необходим при наступлении внезапных и неожиданных смертельных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Verity C., Firth H., Constant C. Congenital abnormalities of the central nervous system // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. Vol. 74. P. 3—10.
2. Rubenstein I., Puellas L. Development of the nervous system. In.: Inborn errors of the development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis. Oxford: Univer. Press, 2004. 236 p.
3. Congenital malformations worldwide. A report from the international clearinghouse for birth defects monitoring system. Amsterdam: Elsevier, 1991. 75 p.
4. Guidelines for the developmental of national programs for monitoring birth defects. WHO, 1993. 59 p.
5. Linngarth I., Baushiri A., Maumon E. et al. Congenital anomalies are an independent risk factor for neonatal morbidity and perinatal mortality in preterm birth // Eur. J. Obstetr. Gynecol. Record. 2000. Vol. 90, № 1. P. 43—49.
6. Donkelaar H.E., Lammens M., Hori A. Clinical neuroembryology—Development and developmental disorders of the human central nervous system. Springer, 2006. 158 p.
7. Martinez-Frias M.L. The epidemiological basis of dysmorphology. Perinatal Med. Proceedings of the 5 Congr. Barcelona, 2001. P. 36.
8. Clow C.L., Fraser F.C., Laberger C., Sriver C.R. On the application of knowledge to the patient with genetic disease // Prog. Med. Genet. 1973. Vol. 9. P. 159—213.
9. Division for vital records and health statistics. Birth defects incidence and mortality tables. 2002. 55 p.
10. March of dimes perinatal data Center-Leading categories of birth defects. WHO, 2000. 34 p.
11. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Триада-X, 2005. 638 с.
12. Winter R.M. Analysing human development abnormalities // Bioessay. 1996. Vol. 18. P. 965—971.
13. Wilson G.H. Genomics of human dysmorphogenesis // Am. J. Med. Genet. 1992. Vol. 42. P. 187—199.
14. Davidson E.H. Special mechanism of gene regulation in metazon embryos // Development. 1991. Vol. 113. P. 1—26.
15. Epstein C.J. Human malformations and their genetic basis. Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis. Oxford univer. Press, 2004. P. 3—10.

16. *Opitz J.M.* Blastogenesis and the "Primary field" in human development. New York: Alan R. Liss, Inc. for the national foundation. March of dimes, BD:OAS XXIX (1), 1993. P. 3—37.
17. Демидов В.Н., Стыгар А.М., Воеводин С.М. Ультразвуковая диагностика пороков развития в I триместре беременности // Сов. мед. 1991. № 12. С. 25—28.
18. Воеводин С.М., Барашнев Ю.И. Эхографическая диагностика пороков развития ЦНС у плода и новорожденного. Перинатальная неврология. Триада-Х, 2005. С. 232—249.
19. Пренатальная эхография / Под ред. М.В. Медведева. М. Реальное время, 2005.
20. Демидов В.Н. Ультразвук в диагностике врожденных пороков развития у плода и новорожденного / Новорожденные высокого риска. М.: ГЭОТАР, 2006. С. 255—260.
21. Панов В.О., Волобуев А.И. Магнитно-резонансная томография в пренатальной диагностике врожденных пороков ЦНС у плодов и новорожденных / Новорожденные высокого риска. М.: ГЭОТАР, 2006. С. 261—265.
22. Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Ю.И. Барашнева. М.: ГЭОТАР, 2006. 528 с.
23. Барашнев Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии // Акуш. и гинек. 2007. № 5. С. 51—54.
24. Embryos, genes and birth defects / Ed. P. Ferreti, A. Copp, C. Tickl, G. Moor. John Wiley and sons, Ltd, 2006. 544 p.
25. Congenital malformations. Evidens-based evaluation and management / Ed. P. Kumar, B. Burton. Mc Graw Hill Medical, 2008. 322 p.
26. Scott F.G. General principles of differentiation and morphogenesis—Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis. Oxford univer. Press, 2004. P. 10—25.
27. Lammens M. Neural migration disorders in man // Eur. J. Morphol. 2000. Vol. 38. P. 327—333.
28. Kaufmann W.E., Moser H.W. Dendritic anomalies associated with mental retardation // Cereb. Cortex. 2000. Vol. 10. P. 981—991.
29. Buxhoeveden D.P., Casanova M.F. The minicolumn hypothesis in neuroscience // Brain. 2002. Vol. 125. P. 935—995.
30. Barcovich A.J., Kuznicky R.I., Jackson G.D. et al. Classification system for malformation of cortical development. Update 2001. Neurology. 2001. Vol. 57. P. 2168—2178.
31. Ross M.E., Walch C.A. Human brain malformations and theirs lesson for neural migration. // Ann. Rev. Neurosci. 2001. Vol. 24. P. 1041—1070.
32. Guerrini R., Sicca F., Parmeggini L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex // Epileptic Disord. 2003. Vol. 9. Supl. 2. P. 59—526.
33. Dubeau F., Tampieri D., Lee N. et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients // Brain. 1995. Vol. 118, P. 1273—1287.
34. Poussaint T.Y., Fax J.W., Dobyns W. B. et al. Periventricular nodular heterotopia in a patient with filamin-1 gene mutation: neuroimaging findings // Pediatr. Radiol. 2000. Vol. 30. P. 748—755.
35. Fox J.W., Lamperti E.D., Eksioglu Y.Z. et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia // Neuron. 1998. Vol. 21. P. 1315—1325.
36. Nagano T., Morikulo S., Sato M. Filamin A and FILIP (Filamin A-interacting protein) regulate cell polarity and motility in neocortical subventricular and intermediate zones during radial migration // S. Neurosci. 2004. Vol. 24. P. 9648—9657.
37. Battaglia G., Arcelli P., Granata T. et al. Neuronal migration disorders and epilepsy: A morphological analysis of three surgically treated patients // Epilep. Res. 1996. Vol. 26. P. 49—59.
38. Crino P.B., Miyata H., Vinters H.V. Neurodevelopmental disorders as a cause of seizures: Neuropathologic, genetics and mechanistic considerations // Brain. Pathol. 2002. Vol. 12. P. 212—233.
39. Luhman H.J., Raale K. et al. Characterization of neuronal migration disorders in neocortical structures: Extracellular in vitro recording // Eur. J. Neurosci. 1998. Vol. 10. P. 3085—3094.
40. Schuler V., Lüscher C., Blanchet C. et al. Epilepsy, hyperalgesia, impaired memory and loss of pre- and postsynaptic GABA β response in mice lacking GABA β 1 // Neuron. 2001. Vol. 31. P. 47—58.
41. Hannan A.I., Servotte S., Katsnelson A. et al. Characterization of nodular neuronal heterotopia in children // Brain. 1999. Vol. 122. P. 219—238.
42. Duchowny M., Jayakar P., Levin B. Aberant neural circuits in malformations of cortical development and focal epilepsy // Neurology. 2000. Vol. 55. P. 423—428.
43. Palmini A., Naim J., Avanzini G. Balb T. et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias // Neurology. 2004. Vol. 62. P. 52—58.
44. Crino P.B., Miyata H., Vinters H.V. Neurodevelopmental disorders as a cause of seizures: Neuropathologic, genetics and mechanistic considerations // Brain. Pathol. 2002. Vol. 12. P. 212—233.
45. White B., Hua Y., Scheithauer B. et al. Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cell in cortical tuber // Ann. Neurol. 2001. Vol. 49. P. 6—78.
46. Porter B.E., Brooks-Kayal A., Golden J.A. Disorders of cortical development and epilepsy // Arch. Neurol. 2002. Vol. 59. P. 361—365.
47. Epstein C.J. The new dysmorphology: application of insight from basis development biology to the understanding of human birth defects // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 8566—8573.
48. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Петрова Л.А. и др. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2006. № 4. С. 41—46.
49. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Волобуев А.И. Панов В.О. Инвалидность с детства: недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2005. № 3. С. 43—50.
50. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Петрова Л.А. и др. Врожденные пороки развития головного мозга, выявляемые у плодов и новорожденных // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2005. № 6. С. 9—12.

Поступила 05.02.10