

УДК: 616.831-007.43:618.32-073.4-8-036.2

Т.В. Авраменко, О.А. Шевченко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології НАМН України»
(м. Київ, Україна)ГОЛОПРОЗЕНЦЕФАЛІЯ:
ЕМБРІО-НЕВРОЛОГІЧНІ І КЛІНІЧНІ
АСПЕКТИ, ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА,
ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ**Ключові слова:** голопрозенцефалія, пренатальна діагностика, центральна нервова система, діти.**Резюме.** Робота присвячена рідкісній і тяжкій вродженій патології центральної нервової системи – голопрозенцефалії внаслідок порушення диференціації кінцевого мозку на дві півкулі, з сучасним відображенням принципів пренатальної діагностики, ембріологічних, неврологічних і клінічних аспектів даної патології. Наведено опис двох випадків голопрозенцефалії в поєднанні з агенезією мозолистого тіла і гіноплазією хробака мозочка (випадок 1) і з гіноплазією мозолистого тіла та *spina bifida* в попереково-крижовому відділі хребта (випадок 2). Обґрунтована необхідність застосування сучасного методу нейровізуалізації – магнітно-резонансної томографії з метою оптимізації пренатальної діагностики вродженої патології ЦНС і своєчасної корекції акушерської тактики з метою зменшення перинатальної й малюкової смертності та дитячої інвалідності.

Вроджені мальформації центральної нервової системи становлять одну з найбільш гострих медико-соціальних проблем сучасної медицини, оскільки у значній мірі визначають і займають провідні місця в структурі перинатальної й малюкової смертності та дитячої інвалідності. Слід відзначити також значні морально-психологічні та економічні збитки для родини і суспільства, оскільки у багатьох випадках діти з вродженою патологією ЦНС (що вижили) є інвалідами з дитинства і потребують суттєвих витрат для проведення лікувально-реабілітаційних заходів. Тому одним із шляхів зниження й попередження вродженої патології ЦНС є своєчасна пренатальна діагностика. Це дозволяє запобігти народженню дітей з тяжкими, некоригованими вадами розвитку і є одним з головних чинників зниження перинатальної й малюкової смертності та формування інвалідності з дитинства.

Необхідно враховувати, що кожна вада розвитку ЦНС пов'язана з певним періодом розвитку нервової системи. Серед етапів розвитку нервової системи виділяють дорзальну індукцію (3–4 тижні гестації), вентральну індукцію (5–10 тижні), нейрональну проліферацію (2–5 місяці), нейрональну міграцію (3–5 місяці), організацію та мієлінізацію (з 6 місяця до народження та постнатальний період). Також слід виділити ранній нейроонтогенез – у перші 3 місяці внутрішньоу-

тробного розвитку і пізній нейроонтогенез – з 3 місяців вагітності. У першій половині вагітності переважають процеси формування мозкових структур та міграції нейронів, а в другій половині – початок процесів мієлінізації нервових волокон [1, 4].

Розвиток нервової системи відбувається із зовнішнього зародкового листка, який поділяється ще на 2 листки – внутрішній та зовнішній. Внутрішній ектодермальний листок утворює нервову трубку, яка є ембріональним зачатком всієї нервової системи і з 25-го дня розвитку її головний кінець проходить послідовно стадії трьох і п'яти мозкових міхурів. На третьому місяці вагітності з них утворюються основні мозкові структури: довгастий, задній (міст і мозочок), проміжний (дієнцефальна ділянка) та кінцевий мозок (стовбур головного мозку і кора великих півкуль). При цьому порожнини мозкових міхурів стають порожнинами шлуночків мозку, а повернена до порожнини внутрішня зона мозкових міхурів разом із навколошлуночковою зоною є перивентрикулярною ділянкою мозку. Розмноження нейронів перивентрикулярної ділянки, їх радіальна міграція й розміщення в крайовій зоні стінок шлуночків мозку (майбутній корі великих півкуль) обумовлюють потовщення стінок мозкових міхурів. Крайова зона мозку разом із корковою пластинкою утворюють сіру речовину мозку і також центральні ядра мозочка і ядра стовбура голов-

ного мозку у складі чутливих, асоціативних і рухових нейронів. Одночасно з формуванням сірої речовини між корковою пластинкою із зовнішнього боку і субвентрикулярною зоною з внутрішнього боку шлуночків мозку, утворюється проміжна зона, в якій поступово зменшується кількість нейронів, і їх місце займають нервові волокна, що формують білу речовину головного мозку [4, 6, 7].

Саме поняття «голопрозенцефалія» було вперше запропоновано W. DeMyer і W. Zeman для визначення групи аномалій головного мозку, що характеризуються тенденцією prosencephalon-переднього мозкового міхура залишатися нерозділеним [18, 19, 34]. Prosencephalon має бути розділений на кінцевий (telencephalon) і проміжний (diencephalon) мозок. У свою чергу, кінцевий мозок диференціює з утворенням двох півкуль, базальних гангліїв і нюхового мозку, а проміжний мозок - на таламус, епіталамус і гіпоталамус. Голопрозенцефалія відноситься до рідкісних і тяжких вроджених мальформацій головного мозку, що обумовлено порушенням розділення кінцевого мозку (telencephalon) на дві півкулі. Це відображає порушення етапу вентральної індукції (5–10-ий тиждень вагітності), коли відбувається формування передніх відділів мозку та структур обличчя. Серед основних анатомічних дефектів у разі голопрозенцефалії слід відзначити єдину сферу мозку із загальним шлуночком, мікроцефалію, кистозну деформацію головного мозку, відсутність прозорої перегородки, відсутність або гіпопластичність гіпокампу, нюхових трактів і цибулин, відсутність або гіпопластичність зорових трактів, аномалію «Вілізівського кола», анофтальмію, мікрофтальмію або циклопію, гіпотелоризм, ущелини губи і піднебіння, гіпоплазію носа і пробосцис (хоботоподібний відросток з одним або двома внутрішніми отворами, зазвичай у поєднанні з відсутністю носа). У разі наявності пробосцису немає сполучення його отвору з хоанами, гратчаста кістка, носові раковини, носова і слізні кістки відсутні. Пробосцис може локалізуватися над рівнем орбіт (етмоцефалія) або в місці звичайної локалізації носа (цебоцефалія). Мозолисте тіло зазвичай відсутнє чи може бути представлено своїми задніми фрагментами. Аномалії черепа та обличчя зустрічаються у разі голопрозенцефалії приблизно у 80 % випадків. Важливою клінічною ознакою є недорозвиненість структур середньої лінії обличчя. Серед інших структурних уражень і змін

ЦНС, які можуть зустрічатись і поєднуватись із голопрозенцефалією, слід відзначити spina bifida, мальформацію Денді-Уокера, аномалії нейрональної міграції, гідроцефалію [8, 31, 34, 45, 51, 52, 56]. У середньому голопрозенцефалія зустрічається з частотою 1 випадок на 10000 новонароджених і 1 на 200–250 випадків у разі спонтанних абортів [13, 15, 22, 32, 41]. В Україні немає точних статистичних даних щодо частоти і розповсюдженості цієї вродженої мальформації.

Виділяють форми голопрозенцефалії з аутосомно-домінантним, аутосомно-рецесивним і X-зчепленими типами успадкування. Згідно проведених досліджень, описані випадки голопрозенцефалії, пов'язані з хромосомними аномаліями 2, 3, 7, 13, 18 і 21 пари хромосом, зокрема, у випадку синдрому Патау (трисомія за 13-ою хромосомою) і синдрому Едвардса (трисомія за 18-ою хромосомою). Голопрозенцефалія може зустрічатись більш, ніж при 40 різних генетичних синдромах. Серед них слід відзначити синдром Сміта-Лемлі-Опіца (вроджене захворювання, пов'язане з порушенням метаболізму стеролів внаслідок дефіциту 7-дегідрохолестерол редукази), синдром Меккеля-Грубера (потиличне енцефалоцеле, полідактилія, полікістоз нирок, фіброзні зміни нирок), синдром Ламботте (мікроцефалія, голопрозенцефалія, затримка внутрішньоутробного розвитку, аномалії обличчя), синдром Айкарді (повна або часткова відсутність мозолистого тіла, порушення структури сітківки, інфантильні спазми), синдром Штайнфельда (голопрозенцефалія, фокомелія, ущелина піднебіння, вроджені вади серця) та ін. [9, 17, 38, 46, 54, 60]. Частота голопрозенцефалії, пов'язаної з хромосомними аномаліями (згідно різних літературних джерел), знаходиться в межах від 33 до 55% і представлена переважно синдромами Патау і Едвардса [22, 42, 53]. Також були ідентифіковані мутації певних генів (SIX3 2p21, TGIF 18p11.3, PTCH1 9q22.3, GLI2 2q14, CDON 11q23-11q24, ZIC2 13q32, SHH 7q36), що визначають розвиток голопрозенцефалії. Зокрема, у людини класичну форму голопрозенцефалії визначають мутації трьох генів- SHH, PTCH, і GLI2. Однак, на сьогоднішній час генетичні взаємодії, що полягають в основі виникнення голопрозенцефалії, ще не є остаточно визначеними. Ідентифікація генів і встановлення генетичної взаємодії має важливе значення для перинатальної діагностики і прогнозування голо-

прозенцефалії [27, 35, 39, 62, 63].

До факторів ризику виникнення даної патології відносять цукровий діабет, вживання алкоголю на ранньому терміні вагітності, гіпервітаміноз А і вплив ретиноєвої кислоти, приймання саліцилатів, засоби, що порушують біосинтез холестерину. Було визначено, що діти від матерів з цукровим діабетом мають 1% ризику виникнення голопрозенцефалії (збільшення в 200 разів у порівнянні з контролем) [11, 16, 21, 30, 36]. Також необхідно відзначити, що гіпервітаміноз А і ретиноєва кислота виявляють значний ембріопатичний ефект і можуть спричинити мальформації центральної нервової системи у вигляді вищенаведеної голопрозенцефалії, мікроцефалії, мікродизгенезії, гетеротопії, гідроцефалії, аномалії Арнольда-Кіарі та лісенцефалії. В експерименті на ембріонах курчат було встановлено, що ретиноєва кислота інгібує експресію генів SHH і PTCH в краніофасціальних відділах мозку. У зв'язку з цим слід зазначити, що у людини голопрозенцефалія також пов'язана з мутаціями в генах SHH і PTCH [22, 35].

Необхідно виділити 2 основних класи, які охоплюють 4 типи даної мальформації. До першого («класичного») класу відносять: алобарний, семілобарний і лобарний типи голопрозенцефалії, при яких найбільш тяжко ураженими ділянками півкуль є базально-вентральний передній мозок. Виділення цих трьох типів «класичного» класу голопрозенцефалії пов'язано з іменами вищезгаданих W. DeMyer і W. Zeman [18, 19]. До другого класу відносять голопрозенцефалію «міжпівкульно-серединної лінії – «midline interhemispheric HPE – MHHPE», при якій кортикально-дорсальна частина півкуль не розділена, але базальний передній мозок може залишатися нормальним [28, 34, 49].

Серед трьох «класичних» типів голопрозенцефалії алобарний тип є найбільш тяжким ураженням мозку, коли повністю відсутній розподіл кори на дві півкулі з одним великим шлуночком. Міжпівкульна щілина, мозолисте тіло, серп мозку, прозора перегородка, третій шлуночок не сформовані, підкоркові утворення і гіпокамп відсутні (рис.1).

У більшості випадків при даному варіанті голопрозенцефалії діти не життєздатні, має місце поєднання з множинними вадами внутрішніх органів та інших систем. Характерними є виражена дизморфія черепа та обличчя у вигляді циклопії, гіпотелориз-

му, ущелини губи та піднебіння, гіпоплазії носа, пробосцису.

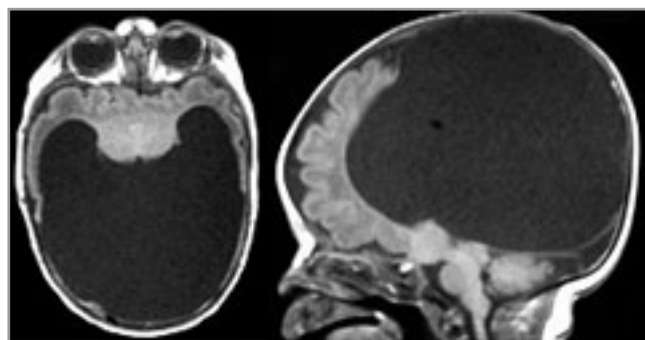


Рис. 1. МР-томограми головного мозку у випадку алобарного типу голопрозенцефалії

У випадку семілобарного типу голопрозенцефалії є один шлуночок і рудимент потиличних часток, передні відділи мозку диспластичні, міжпівкульна щілина, мозолисте тіло, серп мозку сформовані частково і присутні в задніх відділах мозку, прозора перегородка відсутня, бокові шлуночки зливаються у ділянці передніх рогів і тіл, підкоркові утворення і гіпокамп диспластичні, третій шлуночок гіпоплазований (рис. 2).

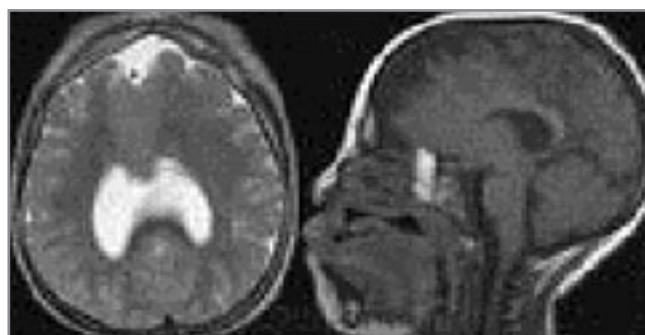


Рис. 2. МР-томограми головного мозку у випадку семілобарного типу голопрозенцефалії

Має місце черепно-лицьова дизморфія у вигляді гіпотелоризму, гіпоплазії носа, ущелини губи та піднебіння. В окремих випадках відмічаються лише мінімальні аномалії обличчя.

У випадках лобарної голопрозенцефалії є щілина між півкулями, але має місце злиття по серединній лінії поясної звивини. Головний мозок має сформовані частки, які можуть бути нормальної величини. При даній формі голопрозенцефалії бокові шлуночки з'єднані між собою на рівні передніх рогів, відсутня прозора перегородка, лобні доли гіпоплазовані, третій шлуночок диференційований. Підкоркові утворення і гіпо-

камп сформовані. Нюхові тракти і цибулини гіпопластичні або відсутні. Мозолисте тіло

може бути нормальним, гіпопластичним або відсутнім (рис. 3).

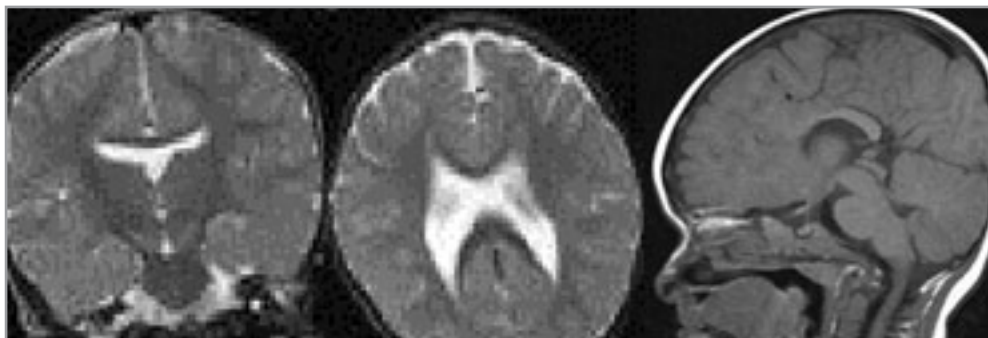


Рис. 3. МР-томограми головного мозку у випадку лобарного типу голопрозенцефалії

Дизморфії черепа та обличчя не є характерними для цього типу голопрозенцефалії [14, 50, 59].

Другий клас голопрозенцефалії (некласичний, «голопрозенцефалія міжпівкульно-серединної лінії»), у порівнянні з трьома типами першого класичного класу, зустрічається рідше і в більш м'якій формі за своїми клінічними проявами. Дорсальна частина півкуль не розділена на задню фронтальну і парієтальну ділянки і в багатьох випадках каудальні ядра і таламічні структури теж розділені не повністю. Однак є міжпівкульне розділення базального переднього мозку, передньої частини фронтальних часток і потиличних ділянок (рис. 4).

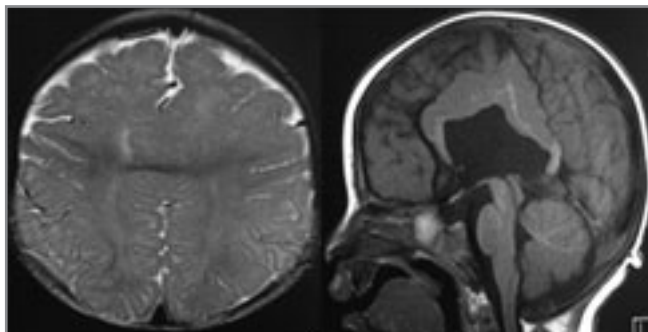


Рис. 4. МР-томограми головного мозку у випадку голопрозенцефалії «міжпівкульно-серединної лінії»

Дизморфії черепа та обличчя не є характерними [10, 44, 48, 55]. Також було встановлено, що генетичні шляхи, що визначають нормальний розвиток дорсального переднього мозку, порушені у разі «голопрозенцефалії міжпівкульно-серединної лінії», тоді як при першому класичному класі голопрозенцефалії генетичні шляхи, що визначають розвиток вентрального переднього мозку, вражаються частіше [22].

Нижче наведені МР-томограми головного мозку у випадку різних типів голопрозенцефалії (рис. 1,2,3,4) [64].

Аналізуючи клінічні аспекти голопрозенцефалії, необхідно відзначити, що при голопрозенцефалії у дітей характерними є виражена затримка психічного і моторного розвитку; більше, ніж у половині випадків спостерігаються епілептичні напади, які є резистентними до антиконвульсивної терапії; може виникати дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної системи і стовбуру мозку з порушеннями температурної регуляції і виникненням пойкилотермії, розладами дихальної й кардіальної функцій; гідроцефалія; гіпо- або аносія, аномалії зорового нерву.

За наявності декомпенсованої гідроцефалії показано нейрохірургічне втручання. У разі дефектів обличчя, ущелин губи та піднебіння проводяться відповідні хірургічні пластичні операції. Подальший прогноз у разі голопрозенцефалії є несприятливим. Для дітей з алобарним типом голопрозенцефалії, циклопією і етмоцефалією характерною є загибель протягом першого тижня після народження: – біля 50% дітей з цим типом голопрозенцефалії вмирає у віці 4–5 місяців; 20% – впродовж першого року життя. Високі показники смертності обумовлені наявністю дисфункції стовбура головного мозку, гіпоталамо-гіпофізарних структур, підвищеною чутливістю до інфекцій, труднощами вигодовування (внаслідок анатомічних дефектів), супутньою патологією, розвитком поліорганної недостатності. Було відзначено виживання більше, ніж в 50% випадків у дітей з ізольованим семілобарним чи лобарним типами голопрозенцефалії у віці 12 місяців за відсутності супутніх вад інших органів та систем органів. Затримка

психо-емоційного розвитку і стато-кінетичних функцій має місце при кожному типі голопрозенцефалії, але найбільше – у разі алобарного і семілобарного типів. У випадку лобарного типу голопрозенцефалії було відзначено, що приблизно у половині випадків діти можуть ходити з підтримкою або самостійно [12, 15, 31, 40, 43].

Пренатальна діагностика голопрозенцефалії за допомогою ультразвукового методу дослідження базується на виявленні характерних змін головного мозку в залежності від типу аномалії, що може бути встановлено в першому і другому триместрах вагітності [2, 5, 57]. Перше повідомлення про ранню ультразвукову діагностику голопрозенцефалії було зроблено у 1986 році: при проведенні трансабдомінального ультразвукового дослідження в 11 тижнів вагітності була визначена мембранозна структура в місці черепу плода, у 12 тижнів-наявність акранії й мембранозної мозкової тканини, у 16 тижнів – встановлено остаточний діагноз голопрозенцефалії з циклопією [58]. У разі найбільш тяжкого типу голопрозенцефалії (алобарного) має місце візуалізація єдиного шлуночка мозку, відсутність розділення зорових горбів, серп мозку і міжпівкульна борозна відсутні, часто ця патологія поєднана з мікроцефалією. У випадку семілобарного типу голопрозенцефалії в деяких випадках можна визначити третій шлуночок і частину задніх рогів бокових шлуночків. У разі лобарного типу зорові горби і бокові шлуночки майже завжди розділені за винятком лобних рогів, може бути відзначено помірне розширення бокових шлуночків і сполучення між лобними рогами та третім шлуночком. Слід відзначити певні труднощі щодо діагностики лобарного типу голопрозенцефалії, що пов'язано з меншим ступенем ураження структур мозку, оскільки базальні ганглії й мозолисте тіло не завжди відсутні, але в усіх випадках має місце відсутність зображення порожнини прозорої перегородки [47, 57]. У випадку встановлення голопрозенцефалії обов'язковим компонентом є оцінка структур обличчя, враховуючи часте поєднання голопрозенцефалії з дизморфіями обличчя. Візуалізація та оцінка структур обличчя стає можливою з 11–12 тижнів вагітності, однак при використанні апаратури високої якості. Для пренатальної ультразвукової діагностики пробосцису в більшості випадків достатнім є вивчення профілю пло-

да в сагітальній площині. При цьому візуалізуються аномальні серединні структури обличчя і, зокрема, хоботоподібний відросток. Також слід ретельно провести оцінку анатомії інших органів і систем. Необхідно відзначити, що при впровадженні сучасних діагностичних технологій в режимі 3/4D, у порівнянні з двомірною ехографією, є суттєве покращення точності пренатальної діагностики [3, 29, 57, 61]. Слід привести цікаве дослідження щодо оцінки та інтерпретації структур головного мозку, представлених судинними сплетіннями бокових шлуночків і М-ехо (ознака «метелика»), зокрема, оцінка їх форми та симетричності в якості «скринінгового інструменту» щодо ранньої сонографічної діагностики голопрозенцефалії в першому триместрі вагітності. Групою авторів (W. Sepulveda та ін.) було обстежено 378 жінок з групи підвищеного ризику в терміні вагітності від 11 до 14 тижнів. Серед них були встановлені 3 випадки (терміни вагітності - від 12 тижнів і 4 днів до 13 тижнів і 5 днів) з відсутністю візуалізації «ознаки метелика» судинного сплетіння і в усіх цих випадках при ретельному обстеженні мозку були визначені сонографічні ознаки голопрозенцефалії з наявністю однієї моноventрикулярної порожнини і з'єднаних таламусів. Тому визначення і оцінка судинного сплетіння бокових шлуночків і М-ехо («ознака метелика») є важливим компонентом для раннього скринінгу голопрозенцефалії [47].

У деяких випадках метод ультразвукового дослідження не завжди дає чітку візуалізацію анатомічних структур мозку (через ожиріння, рубцеві зміни черевної стінки жінки, незручне положення плода, рідкісну патологію у плода тощо). З метою уточнення діагнозу і наступною клініко-прогностичною оцінкою метод магнітно-резонансної томографії після 20-го тижня вагітності дозволяє суттєво покращити виявлення вад центральної нервової системи плода, зокрема голопрозенцефалії, за відсутності шкідливої дії на плід та у будь-якій площині сканування (аксіальній, сагітальній, корональній) [20, 33, 37]. Це є дуже важливим щодо вирішення подальшої тактики ведення вагітності, зокрема у жінок групи високого ризику, уточнення термінів родорозрішення і діагностично-лікувальних заходів після пологів. Отримання якісних МРТ-зображень плода в минулому було ускладнено через артефакти внаслідок його руху, але в теперішній час цей недолік міні-

мізовано за рахунок використання надшвидких імпульсних послідовностей (до 400 мс на зріз) – HASTE, FACE, FIESTA, SSFSE та ін. Напруженість магнітного поля у разі проведення фетальної МРТ зазвичай становить 1,5 Тесла, а час обстеження, в середньому, від 20 до 40 хвилин. В якості протипоказань до проведення МРТ слід відзначити наявність клаустрофобії, металевих фіксаторів, металевих та магнітних імплантатів, судинних кліпсів, імплантованих електронних приладів (слуховий апарат, водії ритму серця). У першому триместрі вагітності внаслідок підвищеної чутливості ембріону до дії різних факторів на процеси поділу клітин, використання методу МРТ плода не рекомендується [23, 24, 25]. На сьогоднішній день в літературі є повідомлення про застосування методу магнітно-резонансної томографії, починаючи з 18 тижнів вагітності [26].

В програмі пренатального обстеження у разі голопрозенцефалії слід проводити медико-генетичне консультування, встановити несприятливі фактори, що діяли під час вагітності, визначити каріотип плоду (при необхідності й каріотип батьків), прогноз і можливий ризик повторення даної аномалії. У теперішній час ще остаточно не визначені генетичні взаємодії, які полягають в основі голопрозенцефалії. Тому дослідження у даному напрямку становить одну з важливих завдань сучасної пренатальної діагностики з визначенням ризику і прогнозу голопрозенцефалії.

У клініці протягом останнього року було 2 випадки лобарної голопрозенцефалії у дітей з відсутністю анатомічних дефектів обличчя і супутньої патології органів і систем. В обох випадках жінкам було по 28 років, спадковий анамнез необтяжений, каріотип – норма, перші скринінгові УЗ-дослідження були неінформативними, друге УЗ-дослідження не проводилось і діагнози були встановлені в 3 триместрі і підтверджені у 35 тижнів вагітності при поступленні до Інституту. У першому випадку вагітність була третя (перша і друга вагітності – проводилось екстракорпоральне запліднення, що закінчилось викиднями на 2 і 3-му тижнях відповідно). У жінки мало місце ожиріння 2 ступеня. Голопрозенцефалія була в поєднанні з агенезією мозолистого тіла і гіпоплазією хробака мозочка. У другому випадку в жінки була перша вагітність, під час якої на першому тижні перенесена

ГРВІ. В перші місяці вагітності жінка працювала в офісі з комп'ютерною технікою (шкідливі фактори впливу на плід). У цьому випадку голопрозенцефалія була поєднана зі *spina bifida* в попереково-крижовому відділі хребта і гіпоплазією мозолистого тіла. Родорозрішення в обох випадках було проведено шляхом операції кесарева розтину. Після народження і лікування в реанімаційному відділенні та у відділенні молодшого дитинства діти були виписані під нагляд невролога і педіатра за місцем проживання. Судом після пологів і в неонатальному періоді не відмічалось. У другому випадку в дитини було проведено нейрохірургічне втручання, враховуючи наявність *spina bifida* в попереково-крижовому відділі хребта з гідроцефалією.

Дані випадки підкреслюють необхідність обов'язкового проведення своєчасного скринінгового УЗ обстеження під час вагітності. У разі нечіткої візуалізації та підозри на будь-яку аномалію розвитку плода згідно результатів УЗ дослідження, зокрема, ЦНС, необхідним є направлення вагітної для проведення магнітно-резонансної томографії малого тазу для своєчасного уточнення діагнозу. Комплексне застосування методів УЗ дослідження і магнітно-резонансної томографії покращує якість пренатальної діагностики у значній мірі й дозволяє своєчасно корегувати акушерську тактику та зменшити перинатальну і малюкову смертність і кількість інвалідів з дитинства через вроджену, але не вчасно діагностовану патологію.

У випадках діагностики вроджених аномалій, зокрема, аномалій ЦНС у плода, проводиться пренатальний консиліум і вирішується питання про подальше ведення вагітності – або її зберігання або переривання до 22 тижня гестації (у випадку вродженої аномалії, що несумісна із життям, при відсутності можливості хірургічної корекції та при вадах, що сумісні з життям, але тяжко коригуються хірургічним шляхом). Вагітній розповідають про характер і особливості даної патології з наданням правдивої інформації за відсутності тиску на родину. У випадках пізнього діагнозу вродженої аномалії або відмови родиною від переривання вагітності проводиться повне клініко-лабораторне обстеження і госпіталізація жінки в пологовий стаціонар III рівня для послідуєчого родорозрішення.

Таким чином, голопрозенцефалія є тяж-

кою аномалією центральної нервової системи, етіологічні фактори виникнення якої ще є недостатньо встановленими, і може зустрічатись як в ізольованому вигляді, так і знаходитись в структурі генетично-детермінованих і хромосомних синдромів з ураженням органів і систем органів. Діти з алобарним типом голопрозенцефалії в більшості випадків нежиттєздатні і вмирають після народження та в перші місяці життя. У разі семілобарного,

лобарного типів і «голопрозенцефалії міжпівкульно-серединної лінії», прогноз більш сприятливий, однак, діти є інвалідами з дитинства з різноманітною неврологічною патологією, порушеннями загального розвитку і розумовою відсталістю. Тому оптимізація й своєчасна пренатальна діагностика даної патології є необхідною для її попередження та становить одне з головних завдань сучасної перинатальної медицини.

Література

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев – М.: Триада Х. – 2001. – 640 с.
2. Врождённые пороки развития: пренатальная диагностика и тактика: под ред. Б.М. Петриковского, М.В. Медведева, Е.В. Юдиной. – [1-е изд.] – М. РАВУЗДПП: Реальное время, 1999. – 256 с.
3. Медведев М.В. Трёхмерная эхография в акушерстве / М.В. Медведев. – [1-е изд.] – М.: Реал Тайм, 2007. – 168 с.
4. Мутовин Г.Р. Нейроонтогенез и его нарушения / Г.Р. Мутовин, С.С. Жилина, З.Р. Умаханова // Детская больница. – 2009. – № 2. – С. 36–43.
5. Пренатальная диагностика врождённых пороков развития в ранние сроки беременности: под ред. Медведева М.В. – [1-е изд.] – М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 2000. – 160 с.
6. Савельев С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека / Савельев С.В. – М.: ВЕДИ, 2002. – 112 с.
7. Скворцов И.А. Развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения) / И.А. Скворцов. – М.: Тривола, 2000. – 208 с.
8. Тератология человека: руков. для врачей / И.А. Кириллова, Г.И. Кравцова, Г.В. Кручинский [и др.]. – [2-е изд., перераб. и доп.] – М.: Медицина, 1991. – 480 с.
9. Balci S. Prenatal diagnosis of Meckel-Gruber syndrome and Dandy-Walker malformation in four consecutive affected siblings, with the fourth one being diagnosed prenatally at 22 weeks of gestation / S. Balci, F. Teksen, F. Dokmeci // Turk. J. Pediatr. – 2004. – Vol.46 (3). – P. 283–288.
10. Barkovich A.J. Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly / A.J. Barkovich, D.J. Quint // Am. J. Neuroradiol. – 1993. – Vol. 14. – P. 431–440.
11. Barr M.Jr. Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers / M.Jr. Barr, J.W. Hanson, K. Currey // J. Pediatr. – 1983.-Vol.102. – P. 565–568.
12. Barr M.J. Holoprosencephaly survival and performance / M.J. Barr, M.M. Cohen // Am. J. Med. Genet. – 1999. – Vol. 89. – P.116–120.
13. Bullen P.J. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England / P.J. Bullen, J.M. Rankin, S.C. Robson // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 184. – P. 1256.
14. Cohen M.M. Holoprosencephaly: clinical, anatomic, and molecular dimensions / M.M. Cohen // Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol. – 2006. – Vol.76 (9). – P. 658–673.
15. Croen L.A. Holoprosencephaly: epidemiologic and clinical characteristics of a California population / L.A. Croen, G.M. Shaw, E.J. Lammer // Am. J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 64 (3). – P. 465–472.
16. Croen L.A. Risk factors for cytogenetically normal holoprosencephaly in California: a population-based case-control study / L.A. Croen, G.M. Shaw, E.J. Lammer // Am. J. Med. Genet. – 2000. – Vol. 90. – P. 320.
17. Cunniff C. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism / C. Cunniff, L.E. Kratz, A. Moser // Am. J. Med. Genet. – 1997. – Vol. 68 (3). – P. 263–269.
18. DeMyer W.E. Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleftlip and palate: Clinical, electroencephalographic, and nosologic considerations / W.E. DeMyer, W. Zeman // Confin. Neurol. – 1963. – Vol. 23. – P. 1–36.
19. DeMyer W.E. The face predicts the brain, diagnostic significance of medial facial anomalies from holoprosencephaly (arhinencephaly) / W.E. DeMyer, W. Zeman, C. Palmer // Pediatrics. – 1964. – Vol. 34. – P. 256–263.

20. De Keersmaecker B. Imaging the fetal central nervous system / B. De Keersmaecker, F. Claus, L. de Catte // *Facts, Views and Vision in Obstetrics and Gynaecology*. – 2011. – Vol. 3 (3). – P.135–149.
21. Edison R.J. Gestational exposure to lovastatin followed by cardiac malformation misclassified as holoprosencephaly / R.J. Edison, M. Muenke // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352 (26). – P. 2759.
22. Fernandes M. The ups and downs of holoprosencephaly: dorsal versus ventral patterning forces / M. Fernandes, G.M. Herbert // *Clin. Genet.* – 2008. – Vol. 73 (5). – P. 413–423.
23. Garel C. Contribution of fetal MR imaging in the evaluation of cerebral ischemic lesions / C. Garel, A.L. Delezoide, M. Elmaleh-Berges // *Am. J. Neuroradiol.* – 2004. – Vol. 25 (9). – P. 1563–1568.
24. Glenn O.A. Magnetic Resonance Imaging of the Fetal Brain and Spine: An Increasingly Important Tool in Prenatal Diagnosis, Part 1 / O.A. Glenn, J. Barkovich // *AJNR*. – 2006. – Vol. 27. – P. 1604–1611.
25. Glenn O.A. Magnetic Resonance Imaging of the Fetal Brain and Spine: An Increasingly Important Tool in Prenatal Diagnosis, Part 2 / O.A. Glenn, J. Barkovich // *AJNR* 2006. – Vol. 27. – P. 1807–1814.
26. Griffiths P.D. The use of in utero MRI to supplement ultrasound in the foetus at high risk of developmental brain or spine abnormality / P.D. Griffiths, M. Porteous, G. Mason // *The British Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 85. – e1038–e1045.
27. Gripp K.W. Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination / K.W. Gripp, D. Wotton, M.C. Edwards // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 25 (2). – P. 205–208.
28. Hahn J.S. Neuroimaging advances in holoprosencephaly: refining the spectrum of the midline malformation / J.S. Hahn, P.D. Barnes // *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 154C. – P. 120–132.
29. Ibba R.M. Cerebro-costomandibular syndrome: early sonographic prenatal diagnosis / R.M. Ibba, A. Corda, M.A. Zoppi // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 10 (2). – P. 142–144.
30. Johnson C.Y. Non-genetic risk factors for holoprosencephaly / C.Y. Johnson, S.A. Rasmussen // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 154C. – P. 73–85.
31. Lacbawan F. Clinical spectrum of SIX3-associated mutations in holoprosencephaly: correlation between genotype, phenotype and function / F. Lacbawan, B.D. Solomon, E. Roessler // *J. Med. Genet.* – 2009. – Vol. 46. – P. 389–398.
32. Leoncini E. Frequency of holoprosencephaly in the International Clearinghouse Birth Defects Surveillance Systems: Searching for population variations / E. Leoncini, G. Baranello, I.M. Orioli // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2008. – Vol. 82. – P. 585–591.
33. Levine D. Obstetric MRI / D. Levine // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2006. – Vol. 24 (1). – P. 1–15.
34. Marcorelles P. Neuropathology of holoprosencephaly / P. Marcorelles, A. Laquerriere // *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 154C. – P. 109–119.
35. Mercier S. Genetic counseling and “molecular” prenatal diagnosis of holoprosencephaly (HPE) / S. Mercier, C. Dubourg, M. Belleguic // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 154C. – P. 191–196.
36. Miller E.A. Risk factors for non-syndromic holoprosencephaly in the National Birth Defects Prevention Study / E.A. Miller, S.A. Rasmussen, A.M. Siega-Riz // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 154C (1). – P. 62–72.
37. Mortelmans E.S. Semilobar holoprosencephaly diagnosed by MRI / E.S. Mortelmans, J.W. Van Goethem, L. van den Hauwe // *JBR–BTR*. – 2002. – Vol. 85. – P. 144–145.
38. Muenke V. Holoprosencephaly as a genetic model for normal craniofacial development / V. Muenke // *Dev. Biol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 293–301.
39. Muenke M. Holoprosencephaly overview. In: *Gene Reviews: Genetic Diseases Online Reviews at Gene Tests - Gene Clinics* [електронний ресурс] / M. Muenke, A. Gropman // Copyright University of Washington, Seattle, 2003. – Режим доступу: <http://www.geneclinics.org>.
40. Olsen C.L. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children: New York State, 1984–1989 / C.L. Olsen, J.P. Hughes, L.G. Youngblood // *Am. J. Med. Genet.* – 1997. – Vol. 73. – P. 217–226.
41. Orioli I.M. Epidemiology of holoprosencephaly: Prevalence and risk factors / I.M. Orioli, E.E. Castilla // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 154 C (1). – P. 13–21.
42. Papp C. Prenatal diagnosis of trisomy 13: analysis of 28 cases / C. Papp, A. Beke, Z. Ban // *J. Ultrasound Med.* – 2006. – Vol. 25 (4). – P. 429–435.
43. Plawner L.L. Clinical spectrum of holoprosencephaly: a clinical-neuroradiological analysis / L.L. Plawner, M.R. Delgado, V.S. Miller // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 1058–1066.
44. Raam M.S. Holoprosencephaly: A Guide to Diagnosis and Clinical Management / M.S. Raam,

B.D. Solomon, M. Muenke // *Indian Pediatrics*. – 2011. – Vol. 48, 17. – P. 457–466.

45. Rubinstein D. The development of the corpus callosum in semilobar and lobar holoprosencephaly / D. Rubinstein, A.G. Cajade-Law, V. Youngman // *Pediatr. Radiol.* – 1996. – Vol. 26. – P. 839–844.

46. Sato N. Aicardi syndrome with holoprosencephaly and cleft lip and palate / N. Sato, T. Matsuishi, H. Utsunomiya // *Pediatr. Neurol.* – 1987. – Vol. 3 (2). – P. 114–116.

47. Sepulveda W. First-Trimester Sonographic Diagnosis of Holoprosencephaly. Value of the “Butterfly” Sign / W. Sepulveda, V. Dezerega, C. Be // *J. Ultrasound Med.* – 2004. – Vol. 23. – P. 761–765.

48. Simon E. The middle interhemispheric variant of holoprosencephaly / E. Simon, R. Hevner, J. Pinter // *Am. J. Neuroradiol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 151–155.

49. Singer H.S. Treatment of Pediatric Neurologic Disorders / H.S. Singer, E.H. Kossoff, A.L. Hartman. – Taylor & Francis Group, 2005. – 608 p.

50. Shiota K. Embryogenesis of holoprosencephaly / K. Shiota, S. Yamada, M. Komada // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2007. – Vol. 143A (24). – P. 3079–3087.

51. Solomon B.D. A novel SIX3 mutation segregates with holoprosencephaly in a large family / B.D. Solomon, F. Lacbawan, M. Jain // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2009. – Vol. 149A. – P. 919–925.

52. Solomon B.D. Analysis of genotype-phenotype correlations in human holoprosencephaly / B.D. Solomon, S. Mercier, J.L. Velez // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 154C. – P. 133–141.

53. Solomon B.D. Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities / B.D. Solomon, K.N. Rosenbaum, J.M. Meck // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 154C (1). – P. 146–148.

54. Stevens C.A. Steinfeld syndrome: Further delineation / C.A. Stevens // *Am. J. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 152A (7). – P. 1789–1792.

55. Takanashi J. Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly associated with diffuse polymicrogyria / J. Takanashi, A.J. Barkovich, N. Clegg // *Am. J. Neuroradiol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 394–397.

56. Thakur S. Spectrum of holoprosencephaly / S. Thakur, R. Singh, M. Pradhan // *Indian Journal of Pediatrics.* – 2004. – Vol. 71 (7). – P. 593–597.

57. Timor-Tritsch I.E. Three-dimensional inversion rendering in the first- and early second-trimester fetal brain: its use in holoprosencephaly / I.E. Timor-Tritsch, A. Monteagudo, R. Santos // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32 (6). – P. 744–750.

58. Toth Z. Early prenatal diagnosis of cyclopia associated with holoprosencephaly / Z. Toth, K. Csecei, G. Szeifert // *J. Clin. Ultrasound.* – 1986. – Vol. 14. – P. 550–553.

59. Verity C. Congenital abnormalities of the central nervous system / C. Verity, H. Firth, C. French-Constant // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 74. – P. 3–8.

60. Verloes A. Lambotte syndrome: microcephaly, holoprosencephaly, intrauterine growth retardation, facial anomalies, and early lethality—a new sublethal multiple congenital anomaly/mental retardation syndrome in four sibs / A. Verloes, P. Dodinval, L. Becoe // *Am. J. Med. Genet.* – 1990. – Vol. 37 (1). – P. 119–123.

61. Voevodin S.M. Echographic diagnosis of chelognathopalatoschisis at the first trimester fetus / S.M. Voevodin // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 6, Suppl. 2. – P. 158.

62. Wallis D. Mutations in holoprosencephaly / D. Wallis, M. Muenke // *Hum. Mutat.* – 2000. – Vol. 16. – P. 99–108.

63. Wallis D. Mutations in the homeodomain of the human SIX3 gene cause holoprosencephaly / D. Wallis, E. Roessler, U. Hehr // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 22 (2). – P. 196–198.

64. <http://www.radiomed.ru/publications/gm-goloprozentsefaliya>.

**ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЯ:
ЭМБРИО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ
И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ,
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА,
СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ**

Т.В. Авраменко, А.А. Шевченко

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

Резюме. Работа посвящена редкой и тяжёлой врожденной патологии центральной нервной системы – голопрозэнцефалии вследствие нарушения дифференциации конечного мозга на два полушария, с современным отображением принципов пренатальной диагностики, эмбриологических, неврологических и клинических аспектов данной патологии. Приведено описание двух случаев голопрозэнцефалии в сочетании с агенезией мозолистого тела и гипоплазией червя мозжечка (случай 1) и с гипоплазией мозолистого тела и spina bifida в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (случай 2). Обоснована необходимость применения современного метода нейровизуализации – магнитно-резонансной томографии с целью оптимизации пренатальной диагностики врожденной патологии ЦНС и своевременной коррекции акушерской тактики с целью уменьшения перинатальной и младенческой смертности и детской инвалидности.

Ключевые слова: голопрозэнцефалия, пренатальная диагностика, центральная нервная система, дети.

**HOLOPROSENCEPHALY: FETAL,
NEUROLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS,
PRENATAL DIAGNOSTICS, CASES FROM
PRACTICE**

T.V. Avramenko, A.A. Shevchenko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The work is dedicated to rare and severe congenital malformation of the central nervous system – holoprosencephaly – through disorder of the differentiation of the telencephalon into two hemispheres, with modern presentation of the principles of prenatal diagnostics, embryological, neurological and clinical aspects of this pathology. Two cases of holoprosencephaly in combination with agenesis of the corpus callosum and hypoplasia of the cerebellar vermis (case number 1) and hypoplasia of the corpus callosum and spina bifida in the lumbosacral spine (case number 2) have been described. It was grounded the necessity of the use of modern neuroimaging techniques - magnetic resonance imaging for optimization of the prenatal diagnostics of congenital anomalies of the central nervous system and timely correction of obstetric tactics in order to reduce perinatal and infant mortality and childhood disability.

Keywords: holoprosencephaly, prenatal diagnostics, central nervous system, children.