

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

\_\_\_\_\_ Д.Л. Пиневиц

«6» августа 2018 г.

Регистрационный № 137-1217



АЛГОРИТМЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И МЕДИКО-  
ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ  
ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический  
центр «Мать и дитя»

Авторы:

к.м.н. Наумчик И.В., к.м.н. Прибушеня О.В., к.м.н. Ершова-Павлова А.А.,  
Зобикова О.Л., к.м.н. Венчикова Н.А.

Минск, 2017

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д. Л. Пиневиц  
16.03.2018  
Регистрационный № 137-1217

**АЛГОРИТМЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ  
ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический  
центр “Мать и дитя”»

АВТОРЫ: канд. мед. наук И. В. Наумчик, канд. мед. наук О. В. Прибушеня,  
канд. мед. наук А. А. Ершова-Павлова, О. Л. Зобикова, канд. мед. наук  
Н. В. Венчикова

Минск 2017

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен алгоритм пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования при выявлении пороков развития центральной нервной системы (ЦНС) у плода или при планировании беременности в семьях, имеющих детей с врожденными пороками развития (ВПР) ЦНС, который может быть использован в комплексе медицинских мероприятий, направленных на профилактику рождения детей с ВПР ЦНС, вносящими существенный вклад в перинатальную смертность, детскую заболеваемость и инвалидность. Инструкция предназначена для врачей-акушеров-гинекологов, врачей ультразвуковой диагностики, врачей-генетиков и других врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь беременным и детям в амбулаторных и стационарных условиях.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

1. Выявление у плода ВПР ЦНС в I и II триместрах беременности.
2. Планирование беременности в семье, имеющей ребенка с ВПР ЦНС.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Отсутствуют.

### **Алгоритм пренатальной диагностики ВПР ЦНС**

1. Скрининговое УЗИ плода I и II триместров в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 83 от 30.01.2012 «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь».
2. Выявление структурных аномалий ЦНС.
3. Расширенное УЗИ для поиска/исключения сопутствующих пороков других отделов ЦНС.
4. Уточнение порока развития ЦНС с использованием трехмерной эхографии.
5. МРТ головного мозга и/или позвоночника и спинного мозга плода при недостаточной информативности ультразвукового исследования для уточнения формы и тяжести ВПР ЦНС.
6. Расширенное УЗИ плода для поиска/исключения пороков развития других органов/систем.
7. Цитогенетическое исследование — биопсия ворсин хориона или амниоцентез с использованием стандартного цитогенетического анализа для выявления/исключения числовых или структурных aberrаций хромосом.
8. Молекулярно-цитогенетическое исследование — выявление/исключение микроструктурных перестроек хромосом.
9. Молекулярно-генетическое исследование — определение мутаций, характерных для моногенных синдромов, моногенных форм ВПР ЦНС.

### **Алгоритм медико-генетического консультирования беременных при выявлении ВПР ЦНС у плода**

1. Медико-генетическое консультирование по результатам пренатального кариотипирования, УЗИ и других визуализирующих методов диагностики ВПР ЦНС плода, оценка генетического риска по порокам ЦНС, генетическим синдромам и хромосомным болезням у плода с учетом частоты ВПР ЦНС при генетических синдромах различной этиологии.

2. При выявлении структурной аномалии хромосом у плода цитогенетическое исследование кариотипов родителей.

3. При диагностике ВПР ЦНС или генетического синдрома с поражением ЦНС проводится оценка прогноза для жизни и здоровья плода/ребенка.

4. При выявлении ВПР ЦНС у плода консультация врача-нейрохирурга для уточнения объема и сроков возможного хирургического лечения ребенка.

5. Патоморфологическое исследование плода в случае прерывания беременности по медико-генетическим показаниям.

6. Осмотр новорожденного врачом-генетиком, определение тактики дополнительного обследования (инструментального и лабораторного) и динамики наблюдения.

### **Алгоритм медико-генетического консультирования при планировании беременности в семье, имеющей ребенка с ВПР ЦНС**

1. Сбор акушерского анамнеза, уточнение воздействия возможных тератогенных факторов при беременности пробандом.

2. Анализ родословной не менее чем в трех поколениях с указанием наличия врожденной или наследственной патологии у родственников родителей.

3. Клинический осмотр пробанда, консультации врачей-специалистов по показаниям, назначение дополнительных методов исследования для уточнения нозологической формы ВПР ЦНС и выявления/исключения ВПР других органов и систем.

4. Клинический осмотр родителей и сибсов пробанда, других родственников по показаниям.

5. Исследование головного мозга (МРТ/КТ) родителей, сибсов и других родственников пробанда по показаниям.

6. При наличии у ребенка множественных врожденных пороков развития (ВПР ЦНС в сочетании с ВПР других систем), цитогенетическое исследование у пробанда.

7. При исключении числовых и структурных хромосомных aberrаций молекулярно-цитогенетическое исследование для исключения микроперестроек хромосом.

8. ДНК-диагностика для исключения/уточнения моногенных синдромов по показаниям.

9. При уточнении нозологической формы ВПР ЦНС, выявлении синдрома множественных ВПР (МВПР) моногенной этиологии или установлении неклассифицированного комплекса МВПР (НК МВПР) оценка риска повторения для сибсов.

10. При планировании беременности определение тактики пренатальной диагностики.

### Синдромы с пороками развития нервной трубки

Синдром, тип наследования	Пороки развития нервной трубки	Частота встречаемости хромосомных синдромов при ВПР нервной трубки
Хромосомные синдромы		7 %
Трисомия 13	Спинно-мозговая грыжа Анэнцефалия Энцефалоцеле	7-18 %
Трисомия 18	Спинно-мозговая грыжа Анэнцефалия Энцефалоцеле	6 %
Трисомия 9	Спинно-мозговая грыжа Анэнцефалия	18 %
Другие аутосомные анеуплоидии	Спинно-мозговая грыжа Анэнцефалия Энцефалоцеле	Спорадические случаи
Частичная моносомия 13	анэнцефалия	0,5 %
Другие структурные перестройки	Спинно-мозговая грыжа Анэнцефалия Энцефалоцеле	Спорадические случаи
Триплоидия	Спинно-мозговая грыжа Анэнцефалия Энцефалоцеле	27 % Спорадические случаи 3 %
Моногенные синдромы		Частота встречаемости ВПР нервной трубки
Синдром Меккеля аутосомно-рецессивный	Энцефалоцеле Анэнцефалия Спинно-мозговая грыжа	88 % 4 % 8 %
Акрокаллезный синдром (Шинцеля) аутосомно-рецессивный	Анэнцефалия Спинно-мозговая грыжа	9 %
Синдром Жубера и аналогичные синдромы аутосомно-рецессивный	Энцефалоцеле Спинно-мозговая грыжа	15 %
Ассоциации		
АДАМ-комплекс спорадические случаи	Анэнцефалия Энцефалоцеле Спинно-мозговая грыжа	38 % 28 % 11 %
Ассоциация расщелин спорадические случаи	Анэнцефалия Энцефалоцеле Спинно-мозговая грыжа	60 % 23 % 32 %
Аномалия стебля тела спорадические случаи	Анэнцефалия Энцефалоцеле	
OEIS спорадические случаи	Спинно-мозговая грыжа	50 %
Клиппеля-Фейля спорадические случаи	Спинно-мозговая грыжа	5 %

Эмбриопатии вследствие действия тератогенных факторов		
Диабетическая эмбриопатия	Спинно-мозговая грыжа Энцефалоцеле	
Вальпроевая эмбриопатия	Спинно-мозговая грыжа	8 %
Скелетные дисплазии		
Спондилококостальный дизостоз аутосомно-рецессивный	Спинно-мозговая грыжа	14 %
Несовершенный остеогенез аутосомно-доминантный, мутации <i>de novo</i>	Анэнцефалия	Спорадические случаи
Танатофорная дисплазия доминантные мутации <i>de novo</i>	Энцефалоцеле	Спорадические случаи

### Синдромы с голопроэнцефалией (ГПЭ)

Название синдрома, тип наследования	Диагностические признаки	Частота встречаемости ГПЭ, %
<b>Хромосомные синдромы</b>		
Аутосомные анеуплоидии: трисомия 13 трисомия 18 триплоидия – спорадические случаи частичные трисомии микроделеции	В зависимости от объема дисбаланса	24-47 %
<b>Моногенные синдромы</b>		
Изолированная несиндромальная ГПЭ аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью	ГПЭ алобарная — семилобарная — лобарная Гипотелоризм Единственная глазница Пробосцис Единственный верхний резец	82 %
Акрофациальный дизостоз аутосомно-рецессивный	ГПЭ Фронтоназальная дисплазия с расщелиной неба Микрогения Микротия Укорочение/редукционные ВПР конечностей	43 %
Ателэнцефалии — микроцефалии синдром аутосомно-рецессивный	ГПЭ Ателэнцефалия/микроцефалия Пренатальная гипоплазия Косолапость ВПР мозжечка Расщелина губы/неба	80 %
Де Майера–Земена синдром аутосомно-рецессивный	ГПЭ Микроцефалия Агенезия мозолистого тела Расщелина губы/неба, ВПР костей носа ВПС	100 %
Лича синдром (голопроэнцефалия с синотией), аутосомно-рецессивный	ГПЭ Синотия Аплазия/тяжелая гипоплазия нижней челюсти Циклопия/ВПР глаз Микростомия	65 %



Меккеля–Грубера синдром аутосомно-рецессивный	ГПЭ Черепно-мозговая грыжа ВПР мозжечка Полидактилия Поликистоз почек	25 %
Паллистера–Холла синдром аутосомно-рецессивный	ГПЭ Гамартома мозга Расщелина неба Полидактилия ВПР почек	33 %
Псевдотрисомия 13 аутосомно-рецессивный	ГПЭ Агенезия/гипоплазия мозолистого тела Гидроцефалия Микрофтальм Расщелина неба Полидактилия	80 %
<b>Эмбриопатия вследствие действия тератогенных факторов</b>		
Алкогольная эмбриопатия	ГПЭ АГМ Микроцефалия Агенезия мозолистого тела ВПС (ДМЖП, ДМПП) РГ/Н	12 %
Диабетическая эмбриопатия	ГПЭ Гидроцефалия Гипоплазия крестцового отдела позвоночника Гипоплазия бедренных костей Пороки МПС ВПС	19 %

**Синдромы с агенезией/гипоплазией мозжечка (АГМ)**

Название синдрома, тип наследования	Диагностические признаки	Частота встречаемости АГМ, %
<b>Хромосомные синдромы</b>		
анеуплоидии: трисомия 13		19 %
Тетрасомия 12p (синдром Паллистера -Киллиана)	АГМ Гидроцефалия/вентрикуломегалия РН Кисты почек/гидронефроз ВПС Диафрагмальная грыжа	14 %
Моносомия 5p (синдром кошачьего крика)	АГМ Микрогирия/полигирия Гидроцефалия Характерный плач Микроцефалия ВПС Пороки МПС	10 %
<b>Моногенные синдромы</b>		
синдром Жубера, аутосомно-рецессивный	АГМ (МРТ-признак «molar tooth») Гипотония у новорожденных Атаксия Задержка развития	100 %
Синдром Барде–Бидля аутосомно-рецессивный	АГМ Полидактилия постаксиальная ВПП почек (гипоплазия, кисты, гидронефроз) гипогонадизм	Единичные случаи
Синдром Меккеля аутосомно-рецессивный	АГМ Затылочное энцефалоцеле Полидактилия Поликистоз почек Кисты/фиброз печени	80 %
Синдром ротолицепальцевой I типа X-сцепленный доминантный	АГМ Агенезия мозолистого тела Пре- и постаксиальная полидактилия кистей Преаксиальная полидактилия стоп	22 %
	Липомы языка РН Поликистоз почек	
Синдром Ротолицепальцевой IV типа аутосомно-рецессивный	АГМ (МРТ-признак «molar tooth») Преаксиальная полидактилия стоп Постаксиальная полидактилия Укорочение ребер Кисты почек	40 %

синдром Ротолицепальцевой VI типа аутосомно-рецессивный	АГМ (червя) Гамартомы языка Центральная полидактилия кистей с Y-образным слиянием метакарпальных костей	48 %
Синдром Синотии– голопроэнцефалии аутосомно-рецессивный	АГМ ГПЭ Гипоплазия гипофиза Микроцефалия Синотия Гипоплазия нижней челюсти Микроглоссия	15 %
Синдром Делемана– Оортуис (окулодермальный) мутации <i>de novo</i>	АГМ Порэнцефалия Агенезия мозолистого тела Кисты орбиты Микрофтальм Атрофия кожи+папилломы	40 %
<b>Эмбриопатия вследствие действия тератогенных факторов</b>		
Алкогольная эмбриопатия	АГМ ГПЭ Микроцефалия Агенезия мозолистого тела ВПС (ДМЖП, ДМПП) РГ/Н	10 %