DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.11.3.045>
УДК 616.8-007-053.1-039.4(476)

Ершова-Павлова А.А., Зобикова О.Л., Наумчик И.В.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Ershova-Pavlova A., Zobikova O., Naumchik I.
Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Частота и спектр врожденных пороков центральной нервной системы в Беларуси

Frequency and Spectrum of Congenital Malformations of the Central Nervous System in Belarus

Резюме

Цель. Оценить количество, популяционную частоту (ПЧ), структуру и спектр отдельных нозологических форм врожденных пороков развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС) в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Анализ популяционных и генетических особенностей ВПР ЦНС проведен с использованием компьютеризированной базы данных системы мониторинга Белорусского регистра ВПР (БР ВПР) за 2007–2019 гг. Учет случаев ВПР осуществляли согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О совершенствовании учета врожденных аномалий (пороков развития) у ребенка (плода)» (№ 1172 от 01.11.2010) у новорожденных (живо- и мертворожденных) и плодов, элиминированных в связи с некурабельными формами аномалий.

Результаты. Оценены популяционные и генетические особенности ВПР ЦНС с использованием базы данных системы мониторинга БР ВПР за период 2007–2019 гг. Установлен вклад пренатальной диагностики в снижение распространенности аномалий ЦНС в популяции Беларуси.

Выводы. 1. ВПР ЦНС составляют 9,7% от всех форм пороков, популяционная частота (ПЧ) – 3,15‰. 2. Изолированные пороки ЦНС встречаются в 63,4% случаев, в составе синдромов и неклассифицированных комплексов множественных ВПР – в 36,6%. 3. Спектр ВПР ЦНС представлен врожденной гидроцефалией (ПЧ 0,91‰), агенезией/гипоплазией мозолистого тела (ПЧ 0,41‰), анэнцефалией (ПЧ 0,30‰), голопрозэнцефалией (ПЧ 0,19‰), экзэнцефалией (ПЧ 0,17‰), черепно-мозговой грыжей (энцефалоцеле) (ПЧ 0,13‰), агенезией/гипоплазией мозжечка/червя (ПЧ 0,12‰). Краниорахисхиз и инионцефалия встречались с ПЧ 0,05‰ и 0,04‰ соответственно. Прочие пороки были единичными, их ПЧ суммарно составила 0,90‰. 4. Наиболее частые пороки, ассоциированные с ВПР ЦНС, – аномалии сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы, расщелины губы/нёба. 5. Пренатальное выявление и элиминация пораженных плодов позволили снизить встречаемость ВПР ЦНС среди живорожденных с 3,15‰ до 0,95‰ (в 3,3 раза).

Ключевые слова: врожденные пороки развития, центральная нервная система, популяционная частота, структура, спектр, пренатальная диагностика, система мониторинга.

Abstract

Purpose. To evaluate the number, population frequency (PF), structure and spectrum of individual nosological forms of congenital malformations (CM) of the central nervous system (CNS) in the Republic of Belarus.

Materials and methods. The analysis of the population and genetic features of the CNS CM was carried out using the computerized database of the monitoring system of the Belarusian Register of CM (BR CM) for 2007–2019. The registration of cases of CM was carried out in accordance with the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus "On improving the registration of congenital anomalies (malformations) in a child (fetus)" (No. 1172 of 01.11.2010) in newborns (live and stillborn) and fetuses eliminated due to non-curable forms of abnormalities.

Results. The population and genetic features of the CNS CM were evaluated using the database of the BR CM monitoring system for the period of 2007–2019. The contribution of prenatal diagnostics to the reduction of the prevalence of CNS abnormalities in the population of Belarus was revealed.

Conclusions. 1. The CNS CM makes 9.7% of all forms of malformations; PF is 3.15%. 2. Isolated CNS malformations occur in 63.4% of cases, as a part of syndromes and unclassified complexes of multiple CM – in 36.6%. 3. The spectrum of CNS CM is represented by congenital hydrocephaly (PF 0.91%), agenesis/hypoplasia of the corpus callosum (PF 0.41%), anencephaly (PF 0.30%), holoprosencephaly (PF 0.19%), exencephaly (PF 0.17%), encephalocele (PF 0.13%), agenesis/hypoplasia of the cerebellum/worm (PF 0.12%). Craniorachischisis and inioncephaly were found with the PF of 0.05% and 0.04%, respectively. Other defects were isolated; their total PF was 0.90%. 4. The most common malformations associated with CNS CM are the abnormalities of the cardiovascular system, musculoskeletal system, genitourinary system, cleft lip/palate. 5. Prenatal detection and elimination of the affected fetuses reduced the incidence of CNS CM among live births from 3.15% to 0.95% (3.3 times).

Keywords: congenital malformation, central nervous system, population frequency, structure, spectrum, prenatal diagnosis, monitoring system.

■ ВВЕДЕНИЕ

ВПР в мире встречаются с популяционной частотой 10,3–32,3 случая на 1000 рождений, занимают одно из первых мест среди причин детской заболеваемости, инвалидности, смертности и являются серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой, что определяет профилактику ВПР как важнейшую задачу здравоохранения [1].

ВПР ЦНС составляют от 10 до 30% от всех форм пороков, диагностируемых у плодов и детей. При средней частоте 2,3 случая на 1000 рождений встречаемость отдельных нозологических форм этой группы пороков в различных популяциях существенно колеблется [2, 3].

Причинами, нарушающими эмбриональное развитие и приводящими к формированию ВПР, могут быть генетические факторы (хромосомные перестройки, генные мутации) и тератогенные воздействия (профессиональные вредности, повышенное содержание в окружающей среде тяжелых металлов, пестицидов, рентгенологическое и ионизирующее облучения, курение, алкоголь, ряд лекарственных препаратов) [4, 5]. Факторами риска развития пороков у плода являются экстрагенитальные заболевания беременной (сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, фенилкетонурия), инфекционные заболевания и гипертермия, перенесенные во время беременности (краснуха, цитомегаловирус, токсоплазмоз и др.), бесконтрольный прием антибиотиков, гормональных препаратов, пищевых добавок, несбалансированное питание, дефицит витаминов (фолиевая кислота) и минеральных веществ (йод, цинк, магний). К факторам риска относится поздний

репродуктивный возраст родителей. Несмотря на многочисленные исследования, конкретную причину, вызвавшую нарушение эмбриогенеза, установить достаточно сложно.

В основе развития ВПР ЦНС лежат нарушения структур головного мозга на клеточном, тканевом и органном уровнях, происходящие в различные тератогенетические терминационные периоды эмбриогенеза [6]. Например, инициоцефалия формируется до 4-й недели внутриутробного развития, анэнцефалия – до 8-й недели, агенезия/гипоплазия мозолистого тела (АГМТ), черепно-мозговая грыжа (ЧМГ) – до 4-го месяца. В связи с разными сроками формирования пренатальная ультразвуковая (УЗ) диагностика пороков возможна в 1-м, 2-м или 3-м триместрах беременности [7–11].

Спектр ВПР ЦНС вариабелен, и клиническая симптоматика в зависимости от нозологической формы порока характеризуется выраженным полиморфизмом неврологических нарушений [12]. Пороки ЦНС в составе синдромов генной или хромосомой этиологии, неклассифицированных комплексов множественных ВПР (НК МВПР) имеют существенно более тяжелую клиническую картину, чем изолированные пороки. Наличие сопутствующих аномалий усугубляет прогноз для развития пробада и витальный прогноз в целом, приводит к необходимости решать вопрос о тактике ведения беременности таким плодом. Лечение пациентов с пороками ЦНС, как правило, симптоматическое и недостаточно эффективное.

Вклад аномалий развития в структуру причин мертворождаемости, детской инвалидности и смертности определяет важность изучения распространенности ВПР в популяциях. Во многих странах созданы системы мониторинга, позволяющие осуществлять учет и анализ случаев ВПР. Так, европейский регистр EUROCAT включает 22 страны и с 1979 г. проводит учет ВПР, которые вносят наибольший вклад в показатели перинатальной и младенческой смертности и инвалидности. В Республике Беларусь также с 1979 г. функционирует система мониторинга «Белорусский регистр ВПР» (БР ВПР) с возможностью учета и анализа всех форм пороков у новорожденных (живо- и мертворожденных) и плодов, элиминированных по генетическим показаниям, в масштабах страны [13].

По оценкам ВОЗ, уровень ВПР среди новорожденных возможно снизить примерно на 10% за счет профилактических мероприятий, для проведения которых необходимо учитывать данные о количестве, структуре, причинах, приводящих к развитию аномалий плода, что определяет актуальность исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить количество, ПЧ, структуру и спектр отдельных нозологических форм ВПР ЦНС в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа распространенности ВПР ЦНС в Беларуси использовали компьютеризированную базу данных системы мониторинга БР ВПР за 2007–2019 гг. [13]. Сбор информации о случаях ВПР в системе БР ВПР осуществляли согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О совершенствовании учета врожденных аномалий

(пороков развития) у ребенка (плода)» (№ 1172 от 01.11.2010). Для кодирования сведений использовали классификатор ВПР, разработанный на основе расширенной версии Международной классификации болезней – МКБ-10.

УЗ-исследование беременных для выявления ВПР плода проводили на УЗ-аппаратах экспертного класса. Для уточнения пренатального УЗ-диагноза применяли магнитно-резонансную томографию (МРТ), 1,5 Тл [9]. При прерывании беременности плодом с некурабельной формой порока осуществляли патоморфологическую верификацию пренатального диагноза.

ПЧ определяли как абсолютное количество ВПР на 1000 рождений. ЭПД оценивали как отношение пренатально диагностированных некурабельных ВПР у плода к общему количеству выявленных пороков.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ базы данных системы мониторинга БР ВПР за период 2007–2019 гг. показал, что среди живорожденных, мертворожденных и плодов, абортированных по генетическим показаниям, ежегодно в среднем учитывается 3531 случай ВПР, из них 343 (9,7%) случая – ВПР ЦНС. ПЧ всех форм пороков составляет 32,42‰, ВПР ЦНС – 3,15‰.

Некурабельные пороки, выявляемые у плодов при пренатальном скрининге, служат основанием для прерывания беременности. Ежегодно в среднем по республике пренатально диагностировалось 835 случаев всех форм пороков, из них 234 (28,0%) – ВПР ЦНС. ЭПД пороков составила 23,6% и 68,3% соответственно. Пренатальная диагностика и элиминация пораженных плодов вносят существенный вклад в распространенность аномалий развития среди живорожденных. Для всех форм пороков их частота снизилась с 32,42‰ до 24,57‰ (в 1,3 раза), для ВПР ЦНС – с 3,15‰ до 0,95‰ (в 3,3 раза). Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне ЭПД ВПР в республике.

В структуре ВПР ЦНС изолированные формы составили 63,4%, в составе синдромов и НК МВПР – 36,6%. Наиболее частыми ассоциированными аномалиями были пороки сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы, расщелины губы/нёба, ВПР ЦНС другой локализации.

Спектр и соотношение пре- и постнатально выявленных пороков ЦНС за исследуемый период представлены в таблице и на рисунке.

Как видно из приведенных данных, одним из наиболее частых пороков ЦНС в Беларуси является врожденная гидроцефалия (ВГЦ), относящаяся к порокам развития вентрикулярной системы, ежегодно в среднем регистрируемая в 99 (28,1%) случаях. Частота встречаемости ВГЦ составила 0,91‰, ЭПД – 63,2%. ВГЦ в составе НК МВПР наблюдается примерно в 30% случаев, и такой же процент среди них составляет ВГЦ в составе синдромов различной этиологии. ВГЦ встречается при частичной дупликации 9р, трисомии 13, 18, 9, триплоидии, при генных синдромах (Мардена – Уокера, Уокера – Варбург, гидролетальном синдроме (Салонен и соавт.) и др.). Из сопутствующих ВГЦ пороков преобладают аномалии сердечно-сосудистой и мочевыводящей систем, опорно-двигательного аппарата, аномалии ЦНС другой локализации [14].

АГМТ наблюдается ежегодно в среднем в 45 (12,8%) случаях, ПЧ составила 0,42‰, ЭПД – 32,21%. Встречаемость АГМТ в разных популяциях колеблется от 1 до 7 случаев на 10 000 рождений. Среди сопутствующих АГМТ пороков наблюдаются аномалии развития сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, скелета, диафрагмальные грыжи, другие пороки ЦНС, преимущественно пороки задней черепной ямки и полимикрия. АГМТ в составе МВПР диагностируется у 10–25% пробандов. Может наблюдаться при хромосомных нарушениях – трисомии 8, 10, 13, 18, 21, ассоциации CHARGE, RASH, при некоторых наследственных болезнях обмена – синдромы Цельвегера, Гурлера, фенилкетонурия [15].

Спектр аномалий центральной нервной системы по данным Белорусского регистра врожденных пороков развития, среднегодовые значения за 2007–2019 гг.

Нозологическая форма / количество	Живорожденные	Мертворожденные	Плоды*	Всего/%**	ПЧ, ‰	ЭПД, %
Врожденная гидроцефалия	35	2	62	99/28,9	0,91	62,6
Агенезия/гипоплазия мозолистого тела	29	1	15	45/13,1	0,41	33,3
Анэнцефалия	–	1	32	33/9,6	0,30	97,0
Голопрозэнцефалия	7	1	13	21/6,1	0,19	61,9
Экзэнцефалия	–	–	19	19/5,5	0,17	100,0
Черепно-мозговая грыжа (энцефалоцеле)	1	–	13	14/4,1	0,13	92,9
Аплазия/гипоплазия мозжечка/червя	5	1	8	14/4,1	0,12	57,1
Краниорахисхиз	–	–	6	6/1,7	0,05	83,3
Инионцефалия	–	–	5	5/1,5	0,04	80,0
Прочие пороки	27	–	61	87/23,4	1,09	54,0
Всего ВПР ЦНС	104	5	234	343	3,15	68,3

Примечания: * плоды, элиминированные по генетическим показаниям; ** доля отдельных нозологических форм аномалий в структуре ВПР ЦНС, %.

Spectrum of central nervous system abnormalities according to the Belarusian Register of Congenital Malformations, average annual values for 2007–2019

Nosological form / quantity	Live births	Still-births	Fetuses*	Total/%**	PF, ‰	PD, %
Congenital hydrocephaly	35	2	62	99/28.9	0.91	62.6
Agenesis/hypoplasia of the corpus callosum	29	1	15	45/13.1	0.41	33.3
Anencephaly	–	1	32	33/9.6	0.30	97.0
Holoprosencephaly	7	1	13	21/6.1	0.19	61.9
Exencephaly	–	–	19	19/5.5	0.17	100.0
Encephalocele	1	–	13	14/4.1	0.13	92.9
Aplasia/hypoplasia of the cerebellum/worm	5	1	8	14/4.1	0.12	57.1
Craniorachischisis	–	–	6	6/1.7	0.05	83.3
Inioncephaly	–	–	5	5/1.5	0.04	80.0
Other defects	27	–	61	87/23.4	1.09	54.0
Total CNS CM	104	5	234	343	3.15	68.3

Notes: * fetuses eliminated on genetic indications; ** the share of individual nosological forms of anomalies in the structure of the CNS CM, %.

Частота анэнцефалии значительно варьируется в различных популяциях и составляет в среднем 1:1000 рождений [2]. В нашем исследовании анэнцефалия ежегодно наблюдалась в среднем в 33 (9,4%) случаях, ПЧ составила 0,30‰, ЭПД – 97,8%. Формирование анэнцефалии происходит до 8-й недели внутриутробного развития, что позволяет пренатально выявить порок уже в 1-м триместре беременности. Пренатальная УЗ-диагностика этой формы порока не вызывает затруднений, что позволяет практически полностью предотвратить рождение детей с такой аномалией. Наиболее частые ассоциированные пороки при анэнцефалии – *spina bifida*, расщелина губы/нёба, косоплоскость, омфалоцеле, пороки легких, скелета и др. Анэнцефалия может входить в состав синдромов Меккеля – Грубера, гидролетального, амниотических тяжелей и др., сочетаться с хромосомной патологией.

Экзэнцефалия наблюдалась ежегодно в среднем в 18 (5,5%) случаях. ПЧ порока составила 0,17‰, ЭПД – 91,9%.

ПЧ ЧМГ составляет в среднем 0,08:1000 новорожденных. В нашем исследовании ЧМГ ежегодно выявлялась в 14 (4,0%) случаях, ПЧ ЧМГ была 0,13‰, ЭПД – 90,6%. Среди сопутствующих аномалий преобладают другие пороки ЦНС, расщелины губы/нёба, пороки сердца и сосудов, скелета, эмбриональная, диафрагмальная и спинномозговая грыжи (ассоциация SCHISIS). ЧМГ может входить в состав синдромов Патау, Эдвардса, Меккеля, ДК-фокомелии и др. [16].

Голопрозэнцефалия (ГПЭ) относится к порокам прозэнцефалической группы, формирующимся в результате неразделения конечного мозга. ГПЭ ежегодно в среднем регистрируется в 21 (6,0%) случае. Этот порок в разных популяциях встречается с частотой 1,31:10 000 рождений [4]. В наших исследованиях ПЧ ГПЭ составила 0,19‰, ЭПД – 61,8%. ГПЭ характеризуется гетерогенностью причин и вариабельностью фенотипических проявлений. До 50% пациентов с этим пороком имеют числовые или структурные аномалии хромосом, до 25% – генные мутации. ГПЭ входит в состав многих наследственных синдромов как с аутосомно-доминантным (Паллистера – Холла, Рубинштейна – Тейби, Каллмана, Мартина, Штейнфельда и др.), так и аутосомно-рецессивным типом наследования (Смита – Лемли – Опитца, Меккеля, псевдотриомии 13, Ламботта, гидролетальный и др.) [20–22]. До 70% пациентов с ГПЭ имеют сопутствующие ВПР, из них наиболее часто встречаются пороки сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Пороки развития мозжечка – агенезия/гипоплазия мозжечка/червя (АГМЧ) – ежегодно регистрируются в среднем в 13 (3,7%) случаях, ПЧ составляет 0,12‰, ЭПД – 56,4%. Пороки мозжечка могут входить в симптомокомплекс синдромов хромосомной и генной этиологии, сочетаться с другими ВПР ЦНС, преимущественно с ВГЦ и АГМТ [14, 23]. Среди ассоциированных ВПР преобладают пороки сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, опорно-двигательного аппарата. Из генетических дефектов, лежащих в основе формирования АГМЧ, известны мутации при синдроме Жубера (отсутствие или недоразвитие червя мозжечка, ствола мозга), понтоцереbellарной гипоплазии (гипоплазия мозжечка и варолиева моста) и др. [14, 24, 25].

К редко встречающимся ВПР ЦНС относятся краниорахисхиз (ежегодно в среднем 6 (1,7%) случаев, ПЧ – 0,0‰, ЭПД – 90,3%), инициоцефалия (ежегодно в среднем 5 (1,4%) случаев, ПЧ – 0,04‰, ЭПД – 95,7%).

Прочие отдельные формы ВПР ЦНС, такие как агирия, макро-, микро-, поли- и пахигирия, микро- и макроцефалия, аплазия/гипоплазия таламуса, ателэнцефалия, аринэнцефалия и др., ежегодно выявляются в единичных случаях и отнесены нами в группу «прочие ВПР ЦНС». Такие пороки в совокупности по республике ежегодно регистрируются в 98 (27,8%) случаях. ПЧ составляет 0,90%, ЭПД – 66,7%.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ базы данных системы мониторинга БР ВПР показал, что в республике за 2007–2019 гг. ежегодно в среднем регистрируется 343 случая ВПР ЦНС, или 9,7% от всех форм пороков. ПЧ аномалий ЦНС составляет 3,15%, ЭПД – 67,4%. Изолированные формы ВПР ЦНС встречались в 63,4% случаев, в составе синдромов и НК МВПР – в 36,6%. Ассоциированными пороками были преимущественно аномалии сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы, расщелины губы/нёба, пороки ЦНС другой локализации.

Наиболее часто встречающимися формами пороков ЦНС были ВГЦ (99 случаев, ПЧ 0,91%), АГМТ (45 случаев, ПЧ 0,41%), анэнцефалия (33 случая, ПЧ 0,30%), ГПЭ (21 случай, ПЧ 0,19%), экзэнцефалия (18 случаев, ПЧ 0,11%), ЧМГ (14 случаев, ПЧ 0,13%), АГМЧ (13 случаев, ПЧ 0,12%). Краниорахисхиз и инионцефалия встречались ежегодно в 6 (ПЧ 0,0%) и 5 (ПЧ 0,04%) случаях соответственно. Прочие ВПР ЦНС в сумме составили 98 случаев (ПЧ 0,90%).

Эффективность пренатального выявления отдельных нозологических форм ВПР ЦНС была самой высокой для пороков, обусловленных несмыканием нервной трубки, – анэнцефалии (97,8%), экзэнцефалии (91,9%), ЧМГ (90,6%), инионцефалии (95,7%), краниорахисхиза (90,3%). С наименьшей эффективностью выявлялись АГМТ (32,3%). ЭПД ВГЦ, ГПЭ и АГМЧ составила 63,2%, 61,8% и 56,4% соответственно. При пренатальном выявлении ВПР ЦНС у плода важным этапом медико-генетического консультирования является решение вопросов витального прогноза, возможности социальной адаптации ребенка, тактики ведения беременности, риска повторения.

Таким образом, база данных системы мониторинга БР ВПР ежегодно пополняется информацией о количестве, структуре, спектре и распространенности аномалий развития в популяции страны. Результаты анализа базы данных БР ВПР служат основанием для решения вопросов, важных как для практического здравоохранения, так и для научных исследований, что в совокупности вносит существенный вклад в снижение показателей младенческой и детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, обзор литературы, анализ базы данных системы мониторинга Белорусского регистра ВПР, написание текста – Ершова-Павлова А.А.; медико-генетическое консультирование для уточнения диагноза аномалий развития ЦНС – Зобинова О.Л.; научное руководство, редактирование – Наумчик И.В.

Authors' contribution: concept and design of the study, literature review, analysis of the database of the monitoring system of the Belarusian congenital malformations register, writing the text – Ershova-Pavlova A.;

medical and genetic counseling to clarify the diagnosis of anomalies in the development of the central nervous system – Zobikova O.; scientific guidance, editing – Naumchik I.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. (2015) Poroki razvitiya [Malformations]. *WHO Newsletter*, no 370. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/ru>.
2. Dolk H., Loane M., Garne E. (2010) The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 686, pp. 349–364.
3. Kohen M.M., Shiota J.K. (2002) Teratogenesis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet*, vol. 109, pp. 1–15.
4. Degtyarev Yu.G. (2014) Factory riska v vozniknovenii vrozhdennykh porokov razvitiya [Risk factors in the occurrence of congenital malformations]. *Medical Journal*, no 2, pp. 4–10.
5. Veropotvelyan N.P., Kodunov L.A., Pogulyay J.S. (2016) Chastota vstrechaemosti polimorfizma C677T gena MTHFR u zhenshin s porocami nevrалnoі trubki v ploda i podnody k individualnoі ghtkoncepcionnoі profilaktike [The frequency of C677T polymorphism of the MTHFR gene in women with fetal neural tube defects and approaches to individual pre-conception prevention]. *Zdorovie Zhenshiny*, no 1 (107), pp. 99–102.
6. Nedzvedz M.K. (1990) *Vrozhdennye poroki centralnoі nervnoі sistemi* [Congenital malformations of the central nervous system]. Minsk: Navuka i tehnika, 156 p. (in Russian)
7. De Catte L., De Keersmaecker B., Claus F. (2012) Prenatal neurologic anomalies: sonographic diagnosis and treatment. *Pediatr Drugs*, vol. 14 (3), pp. 143–155.
8. Bataeva P.S. (2014) Fetalnaya neirosonografiya: anomalii razvitiya zadnei cherepnoі yamki v 1 i 2 trimestrah [Fetal neurosonography: posterior cranial fossa abnormalities in the 1st and 2nd trimesters]. *Zhurnal akusherstva*, vol. 63, no 1, pp. 44–45.
9. Pribushenya O.V., Ershova-Pavlova A.A., Zobikova O.L., Venchikova N.A., Marahovskaya E.I., Novikova I.V., Naumchik I.V. (2016) *Ultrazvukovaya prenatalnaya diagnostika vrozhdennykh porokov centralnoі nervnoі sistemi v 1 i 2 trimestrah* [Ultrasound prenatal diagnosis of congenital defects of the central nervous system in fetuses of the 1st and 2nd trimesters]. Available at: <http://med.by/methods/book.php?book=2107>.
10. Kousa V.A., du Plessis A.J., Vesina G. (2018) Prenatal diagnosis of holoprosencephaly. *Am J Med Gen*, vol. 178C, pp. 206–213.
11. Struksnaes C., Blaas H.K., Vogt C. (2019) Autopsy findings of central nervous system anomalies in intact fetuses following termination of pregnancy after prenatal ultrasound diagnosis. *Pediatr Dev Pathol*, vol. 22 (6), pp. 546–557.
12. Kleimenova I.S. (2011) *Sovremennye podhodi k klassifikatsii anomalii mozghechka (obzor literaturi)* [Modern approaches to the classification of cerebellar anomalies (literature review)]. Almanac "Healing", Scientific and Therapeutic Center for the Prevention and Treatment of Neuropsychiatric Disability, issue 8, Moscow. Available at: [www/ntc-pni.ru/Almanah8.html](http://ntc-pni.ru/Almanah8.html).
13. Zatsypin I.O., Khmel R.D., Naumchik I.V., Ilina I.G., Ershova-Pavlova A.A. (2009) *Uchet i analiz svedenii v sisteme Belorusskogo registra vrozhdennykh porokov razvitiya* [Registration and analysis of data in the system of the Belarusian register of congenital malformations]. Instructions for use. Available at: <http://med.by/methods/book.php?book=1112>.
14. Ilina I.G., Ershova-Pavlova A.A., Karpenko G.I., Khmel R.D., Lazarevich A.A., Naumchik I.V. (2014) *Vrozhennaya gidrotsefaliya: populyatsionnie, klinicheskie i genealogicheskie aspekt* [Congenital hydrocephaly: population, clinical and genealogical aspects]. *Coll. of scientific papers "Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic security"*, issue 7, Minsk, pp. 161–168.
15. Vilchuk K.I., Ershova-Pavlova A.A., Ilina E.G., Karpenko G.I., Khmel R.D., Zobikova O.L., Naumchik I.V. (2016) *Anomalii razvitiya mozolistogo tela i chastota ich vstrechaemosti v populyatsii Belarusi* [Anomalies of the corpus callosum development and the frequency of their occurrence in the population of Belarus]. *Achievements of medical science*. Available at: med.by/dmn/book.php?book=15-6_2.
16. Ilina E.G., Ershova-Pavlova A.A., Khmel R.D., Zobikova O.L. (2010) *Cherepnomozgovaya grizha: klinicheskie i genealogicheskie aspekti. Sbornik nauchnih trudov "Sovremennye perinatalnie meditsinskie tehnologii v reshenii problem demograficheskoi bezopasnosti"* [Encephalocle: clinical and genealogical aspects]. *Coll. of scientific papers and materials of the international symposium and scientific-practical conference "Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic security. Modern technologies of invasive diagnosis and treatment of fetal pathology"*, issue 3, Minsk, pp. 334–339.
17. Ilina E.G., Ershova-Pavlova A.A., Karpenko G.I., Khmel R.D., Naumchik I.V. (2013) *Holoprosencephaly: populyatsionnie, klinicheskie i genealogicheskie aspekti* [Holoprosencephaly: population, clinical and genealogical aspects]. *Coll. of scientific papers "Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic security"*, issue 6, pp. 213–220.
18. Kruszka P., Muenke M. (2018) Syndromes associated with holoprosencephaly. *Am J Med Genet*, vol. 178, no 2, pp. 229–237.
19. Raam M.S., Solomon B.D., Muenke M. (2011) Holoprosencephaly: a guide to diagnosis and clinical management. *Indian Pediatrics*, vol. 48, pp. 457–466.
20. Ilina E.G., Ershova-Pavlova A.A., Karpenko G.I., Rinkevich E.P., Khmel R.D., Naumchik I.V. (2015) *Anomalii razvitiya mozghechka: klinicheskie i genealogicheskie aspekti* [Anomalies of cerebellar development: clinical and genealogical aspects]. *Coll. of scientific works "Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic security"*, issue 8, Minsk, pp. 293–298.
21. Guzeev G.G., Kaniyets I.V., Korostelev S.A., Semenova N.A. (2013) *Sindrom Zhubera [Joubert syndrome]. Children's hospital*, no 2, pp. 56–61.
22. Dadali E.L., Akimova I.L., Semenova N.A., Guseva D.M., Schagina O.A., Chukhrova A.L., Kaniyets I.V., Korostelev S.A. (2019) *Kliniko-geneticheskaja kharakteristika pontotserebellarnoi gipoplazii, obuslovlennoi mutatsijami v gene TSEN54 (OMIM: 277470)* [Clinical and genetic characteristics of pontocerebellar hypoplasia caused by mutations in the TSEN54 gene (OMIM: 277470)]. *Neuromuscular diseases*, vol. 9 (2), pp. 30–36.

Подана/Submitted: 23.06.2021

Принята/Accepted: 23.09.2021

Контакты/Contacts: ershova-pavlova@yandex.by