

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.831-007.24-053.1:575.1(043.3)

**ЗОБИКОВА**  
**Ольга Леонидовна**

**ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КОНЕЧНОГО МОЗГА:  
ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЯ, АГЕНЕЗИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА  
(КЛИНИЧЕСКАЯ, ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,  
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ)**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 03.02.07 – генетика

Витебск 2026

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

**Научный  
руководитель**

**Прибушеня Оксана Владимировна,**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией медицинской генетики и мониторинга врожденных пороков развития государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

**Официальные  
оппоненты:**

**Бекиш Владислав Янович,**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии и общей генетики учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Куликова Светлана Леонидовна,**

доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник неврологического отдела государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

**Оппонирующая  
организация**

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 28 апреля 2026 года в 12<sup>00</sup> часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.16.03 при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27; тел. 8 (0212) 33 18 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан 25 марта 2026 года

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.16.03,  
доктор медицинских наук, доцент



М.П.Фомина

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, врожденные пороки развития (ВПР) выявляются у 2,5–3,0% новорожденных [ВОЗ; Демикова Н. С., 2023]. Они занимают одно из лидирующих мест среди причин детской заболеваемости, инвалидности, смертности и являются серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой, что определяет профилактику ВПР как важнейшую задачу здравоохранения [Нагорнева С. В. и др., 2018; Соловьева, Г. В. и др., 2013; Астраханцева М. А., 2021]. ВПР центральной нервной системы (ЦНС) в общей структуре пороков занимают второе место после аномалий системы кровообращения, диагностируются у 25,0% пациентов и обуславливают выраженные неврологические нарушения [EUROCAT; Кондакова О. Б., 2020, Азизова Н. А. и др., 2023; Барашнев Ю. И., 2010].

Пренатальное ультразвуковое исследование (УЗИ) является основным методом выявления ВПР головного мозга [Ершова-Павлова А. А. и др., 2018; Hernandez N. E. et al., 2022]. При УЗИ плода чаще диагностируются тяжелые типы пороков конечного мозга: ателэнцефалия, алобарная и семилобарная голопрозэнцефалия. Дородовая диагностика легких типов, таких как лобарная голопрозэнцефалия и агенезия мозолистого тела, вызывает определенные трудности. Как правило, эти пороки устанавливаются постнатально у пациентов с неврологическими или поведенческими нарушениями [Scelsa V., 2022; Tsai P. et al., 2023; Hadley D.W. et al., 2018].

Гетерогенность факторов, лежащих в основе формирования ВПР ЦНС, определяет значительную вариабельность витального и неврологического прогноза у пациентов. Идентификация наследственной причины порока позволяет оценить прогноз для жизни и здоровья ребенка, определить риск повторения заболевания в семье, что имеет ключевое значение для медико-генетического консультирования и подбора оптимальной стратегии предимплантационной и (или) пренатальной диагностики при последующих беременностях, а также для выбора семьи в отношении репродуктивного поведения [Luo C. et al., 2024; Lugli L. et al., 2025; Marchionni E. et al., 2024].

Таким образом, важность изучения популяционной частоты голопрозэнцефалии, пороков развития мозолистого тела, их этиологии, клинических проявлений, а также необходимость разработки алгоритма медико-генетического консультирования, позволяющего улучшить их диагностику, увеличить частоту рождения здорового потомства, предупредить рост детской инвалидности по причине наследственной патологии, сократить затраты на лечение, определяют актуальность, научную новизну и практическую значимость настоящего исследования.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами) и темами**

Диссертационная работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработать и внедрить метод пренатальной диагностики и тактику медико-генетического консультирования при кистозных образованиях и дисплазиях структур головного мозга у плодов и детей» отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – богатство общества» (номер государственной регистрации 20162676 от 05.07.2016, сроки выполнения I квартал 2016 года – IV квартал 2018 года) и задания «Разработать и внедрить в практическое здравоохранение метод диагностики и медико-генетического консультирования при аномалиях развития мозолистого тела», выполненного по гранту Президента Республики Беларусь в 2021 году. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности (п. 2 Указа Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2020 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы»).

**Цель исследования:** улучшить перинатальные исходы и предупредить рождение детей с тяжелыми врожденными пороками головного мозга путем разработки алгоритма медико-генетического консультирования при выявлении голопроэнцефалии, агенезии мозолистого тела у плода, основанного на анализе этиологических факторов и особенностях клинических проявлений.

### **Задачи исследования**

1. Установить популяционную частоту и структуру пороков конечного мозга (голопроэнцефалии и аномалий мозолистого тела) в Республике Беларусь за 2013–2022 годы.

2. Провести анализ этиологических причин развития голопроэнцефалии, агенезии мозолистого тела, определить вклад наследственных и экзогенных факторов, влияющих на формирование пороков.

3. Оценить эффективность методов пренатальной диагностики различных типов голопроэнцефалии и агенезии мозолистого тела. Проанализировать клинические проявления у детей с голопроэнцефалией и агенезией мозолистого тела, определить спектр сочетанной патологии, витальный и неврологический прогноз.

4. Разработать алгоритм диагностики и усовершенствовать медико-генетическое консультирование при выявлении голопроэнцефалии и агенезии мозолистого тела в пре- и постнатальном периоде для оптимизации оказания медицинской помощи беременным, новорожденным, детям.

**Объект исследования:** плоды, мертворожденные, дети с голопрозэнцефалией (ГПЭ), агенезией мозолистого тела (МТ) (основная группа), 250 беременных и их новорожденные (группа сравнения).

**Предмет исследования:** сведения анамнеза, касающиеся течения беременности и наследственной патологии в семье, акушерских и перинатальных исходов, данные пренатального УЗИ плода, результаты стандартного цитогенетического и молекулярно-генетических исследований, антропометрические и фенотипические данные новорожденных, показатели психомоторного и речевого развития детей.

### **Научная новизна**

Впервые в Республике Беларусь рассчитана популяционная частота и определена структура ГПЭ и аномалий МТ.

Подтверждено влияние экзогенных факторов: гипертермии, декомпенсации сахарного диабета 1-го типа, хронической алкогольной интоксикации у беременных в критические сроки развития эмбриона на формирование ГПЭ, агенезии МТ. Установленные факторы, влияющие на формирование ГПЭ и агенезии МТ у плода, определяют прегравидарную подготовку женщин группы риска к беременности.

Получены новые данные о хромосомных и моногенных причинах формирования ГПЭ и агенезии МТ, а также об их влиянии на тяжесть заболевания. Установлен спектр хромосомных нарушений, обуславливающих развитие ГПЭ и агенезии МТ. Определен вклад моногенных причин в формирование несиндромальной ГПЭ и агенезии МТ.

Впервые в Республике Беларусь проанализированы клинические проявления ГПЭ и агенезии МТ у детей, определен спектр сочетанной патологии, витальный и неврологический прогноз.

На основании установленных значимых клинических и генетических характеристик разработаны и внедрены в клиническую практику научно обоснованные алгоритмы медико-генетического консультирования (МГК), которых необходимо придерживаться при выявлении ГПЭ и агенезии МТ у плода и новорожденного. Использование разработанных алгоритмов позволило реализовать мероприятия по вторичной медицинской профилактике и предотвратить рождение детей с системными пороками ЦНС в 85,7% случаев.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. В Республике Беларусь популяционная частота голопроэнцефалии составляет 2,3 на 10 000 новорожденных. Наследственная этиология установлена у 46,5% пациентов: хромосомные нарушения – у 39,5%, из них 47,1% связаны с трисомией 13. Моногенные причины формирования порока установлены в 7,0% случаев. Хроническая алкогольная интоксикация (6,5%;  $p=0,01$ ), декомпенсация сахарного диабета 1-го типа женщин (6,5%;  $p=0,01$ ), заболевания у матери, сопровождающиеся гипертермией  $38^{\circ}\text{C}$  и выше в течение 3 и более суток, на 4–6-й неделях развития эмбриона (21,7%;  $p<0,001$ ) повышают риск развития голопроэнцефалии. Пренатально голопроэнцефалия диагностируется в 70,7% случаев.

2. Дети с голопроэнцефалией чаще рождаются с признаками пренатальной задержки физического развития (56,3%;  $p<0,001$ ), в состоянии тяжелой или умеренной асфиксии (43,8%;  $p<0,001$ ), в 59,3% случаев нуждаются в оказании медицинской помощи в отделении интенсивной терапии и реанимации, летальность составляет 19,4%. Сочетанные пороки развития центральной нервной системы выявляются у всех пациентов с голопроэнцефалией и представлены микроцефалией, гидроцефалией, отсутствием разделения глубоких структур мозга в сочетании со срединными пороками лица. Неврологическая патология определяется при семилобарной голопроэнцефалии в 100,0% наблюдений, при лобарной – в 77,2% и приводит к инвалидизации пациентов.

3. Популяционная частота пороков развития мозолистого тела в Республике Беларусь составляет 5,1 случая на 10 000 новорожденных. Наследственная этиология установлена у 38,1% пациентов: хромосомные заболевания – у 24,3%, моногенные – у 13,8%. Перестройки хромосом чаще обуславливают развитие частичной агенезии мозолистого тела (35,2%), чем полной (5,4%;  $p<0,001$ ), а моногенные нарушения с одинаковой частотой приводят к формированию как полной, так и частичной агенезии мозолистого тела в составе системных или множественных пороков развития ( $p=0,397$ ;  $p=0,935$ ). На образование порока оказывают влияние хроническая алкогольная интоксикация (6,6%;  $p=0,001$ ), гипертермия беременных  $38^{\circ}\text{C}$  и выше в течение 3 и более суток, на 7–12-й неделях гестации (23,8%;  $p<0,001$ ). Пренатально агенезия мозолистого тела диагностируется в 37,6% случаев.

4. Дети с агенезией мозолистого тела чаще рождаются с признаками пренатальной задержки физического развития (31,7%), в состоянии асфиксии тяжелой или умеренной степени (25,0%), требуют оказания помощи в отделении интенсивной терапии и реанимации (22,7%;  $p<0,001$ ). Доля случаев с летальным исходом составляет 13,4%. Полная агенезия мозолистого тела

(73,7%) чаще, чем частичная (3,5%), является изолированным пороком ( $p < 0,001$ ) и в 81,0% случаев дети клинически здоровы. Агенезия мозолистого тела в составе множественных врожденных пороков развития, хромосомного и моногенного заболевания всегда сопровождается тяжелой или умеренной задержкой психоречевого и моторного развития, а также неврологическими нарушениями. Применение разработанного алгоритма диагностики и МГК позволило в 6,4 раза сократить количество случаев рождения детей с системными пороками ЦНС ( $p = 0,019$ ).

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Автором выполнен анализ имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, сформулированы ведущие проблемы, определены методология и методики исследования. Совместно с научным руководителем определены цель и задачи диссертационного исследования, обсуждены выводы и положения, выносимые на защиту.

Автором разработан дизайн исследования, выполнен отбор пациентов, сбор первичных материалов, сформирована база данных. Для всех семей, в которых установлена ГПЭ (агенезия МТ) у плода, автором проведено МГК по прогнозу для потомства, осмотр детей в динамике (вклад соискателя 100,0%). Личный вклад соискателя в научные результаты, вошедшие в диссертацию, составляет 90,0%. Участие соисполнителей отражено в совместных публикациях. По теме диссертационного исследования разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь три инструкции по применению.

### **Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты диссертационного исследования и его основные положения были представлены на республиканских и международных конференциях и конгрессах: «Актуальные вопросы организации медицинской помощи пациентам с редкими генетическими заболеваниями» (Минск, 2016, 2017), «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2017; Минск, 2020–2024), 29th Annual Meeting of the German Society for Human Genetics (GfH) (Munster, Germany, 2018), II Международный междисциплинарный конгресс «Проблемы репродукции: инновационные технологии в репродуктивной медицине» (Минск, 2018), X съезд педиатров и I Перинатальный конгресс Республики Беларусь (Минск, 2018), «Вспомогательные репродуктивные технологии: проблемы и перспективы» (Витебск, 2018), «Молекулярно-генетические исследования в диагностике наследственной патологии: интерпретация результатов, применение в клинической

практике» (Минск, 2019), «2024: медицинская генетика в клинической практике современного врача» (Минск, 2024), «Нетипичные проявления генетических синдромов: симптомы и диагностика» (Минск, 2024), III Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Диагностика и лечение наследственных нервных заболеваний у детей» (Минск, 2024), Республиканский семинар «2025: возможности пренатальной диагностики и фетальной хирургии при антенатальной патологии» в рамках XXX Международного медицинского форума (Минск, 2025).

Практические результаты диссертации оформлены в виде трех инструкций по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь и внедренных в процесс оказания медицинской помощи пациентам с голопрозэнцефалией, агенезией мозолистого тела и их семьям: «Алгоритмы пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования при врожденных пороках развития центральной нервной системы» (№ 137–1217 от 16.03.2018), «Алгоритм пренатальной диагностики кистозных образований и дисплазий головного мозга у плода» (№ 143–1118 от 30.11.2018), «Метод диагностики наследственных заболеваний, проявляющихся аномалиями развития мозолистого тела у плода» (№ 001–0122 от 28.02.2022).

#### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 23 научные работы общим объемом 7,6 авторских листа. Из них 11 статей (5 авторских листа) – в журналах и сборниках научных трудов, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для представления результатов диссертационных исследований, 8 статей в научных журналах и сборниках материалов конференций (1,5 авторского листа), а также 3 инструкции по применению (1,1 авторского листа), разработано 1 рационализаторское предложение.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 173 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Основной текст диссертации занимает 84 страницы компьютерного текста, содержит 29 таблиц и 20 рисунков (общим объемом 26 страниц). Библиографический список размещен на 19 страницах и включает 173 источника литературы и 23 публикации соискателя. Приложения занимают 44 страницы.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

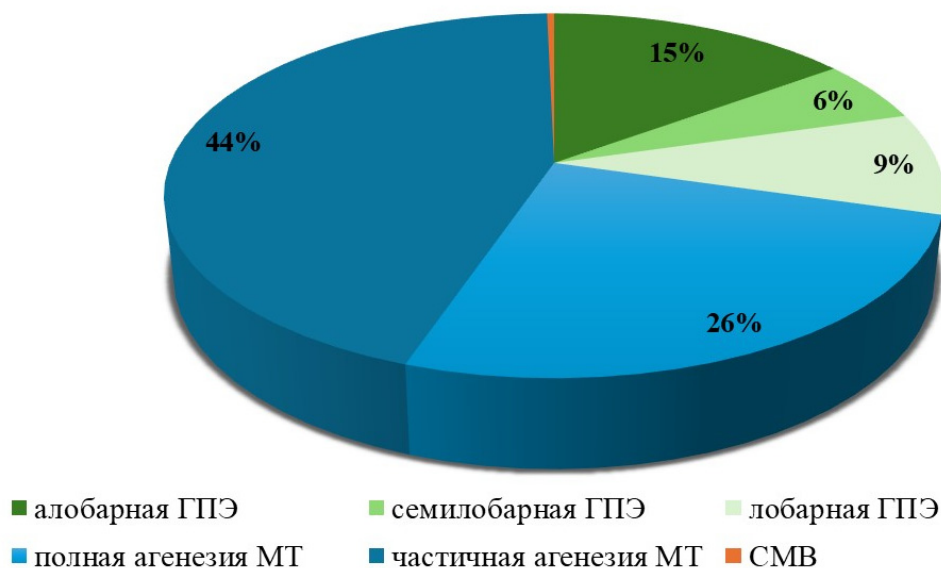
### Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя») в период с 2013 по 2022 год. Исследование включало следующие этапы:

1. Ретроспективное исследование с охватом 989 634 новорожденных (живо- и мертворожденные) в Республике Беларусь за 2013–2022 годы для определения популяционной частоты ГПЭ и аномалий МТ. Популяционная частота рассчитывалась на 10 000 новорожденных. Информацию о численности новорожденных уточняли по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь.

2. Проспективное исследование.

В группу исследования включены 288 пробандов (с ГПЭ, n=86; с агенезией МТ, n=202), семьи которых проходили МГК в РНПЦ «Мать и дитя» за период 2013–2022 гг. Спектр пороков конечного мозга был представлен следующими нозологиями: алобарная ГПЭ (n=43), семилобарная ГПЭ (n=16), лобарная ГПЭ (n=26), срединный межполушарный вариант (СМВ) (n=1), полная агенезия МТ (n=74), частичная агенезия МТ (n=128) (рисунок 1).



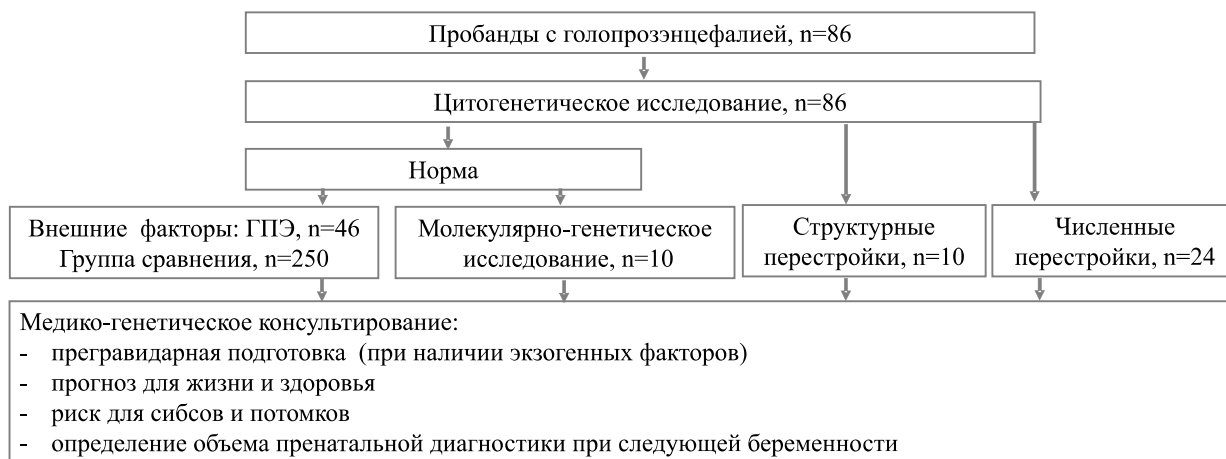
**Рисунок 1 – Спектр пороков конечного мозга в проспективной группе исследования, %**

Критериями включения являлось наличие ГПЭ, агенезии МТ у плода, новорожденного, мертворожденного, выявленных при УЗИ и подтвержденных по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) или при патоморфологическом исследовании.

Группу сравнения составили 250 пар «мать – новорожденный», отобранных методом случайной выборки из базы данных акушерского физиологического отделения РНПЦ «Мать и дитя» за 2013–2022 годы. Критериями включения являлось рождение ребенка без ВПР и хромосомных аномалий.

2.1. Анализ наследственных факторов: одномоментный проспективный анализ цитогенетических (ГПЭ, n=86; агенезия МТ, n=202) и молекулярно-генетических данных (ГПЭ, n=10; агенезия МТ, n=67).

2.2. Ретроспективный анализ экзогенных факторов риска (анамнез родителей, течение беременности) в группах ГПЭ (n=40), агенезии МТ (n=122) и группе сравнения (n=250). Дизайн определения этиологических факторов пороков представлен на рисунках 2 и 3.



**Рисунок 2 – Дизайн определения факторов формирования ГПЭ**



**Рисунок 3 – Дизайн определения факторов формирования агенезии МТ**

2.3. Сравнительный анализ эффективности пренатальной диагностики при различных типах пороков и сроков их выявления по данным пренатального УЗИ (ГПЭ, n=82; агенезия МТ, n=194).

2.4. Сравнительный анализ данных состояния новорожденных (ГПЭ, n=32; агенезия МТ, n=172; группа сравнения, n=250).

2.5. Проспективное когортное наблюдательное исследование с анализом данных клинического осмотра детей в 1 год (ГПЭ, n=28; агенезия МТ, n=165), в 3 года и 6 лет (ГПЭ, n=25; агенезия МТ, n=115).

2.6. Оценка эффективности разработанных метода диагностики и алгоритма МГК проведена на базе РНПЦ «Мать и дитя» по обращаемости за консультацией генетика семей с агенезией МТ у пробанда. Анализ проведен путем сравнения двух периодов исходного (2020) и исследовательского (2022). Расчет экономической эффективности осуществлен согласно утвержденной Министерством здравоохранения инструкции по применению № 159–1203 от 31.12.2003 «Методика расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении» [Мовчан К. А., 2003].

2.7. Статистический анализ данных проводили с использованием лицензионной версии программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Поскольку полученные данные не имели нормального распределения, были применены непараметрические методы статистического анализа (критерий Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса). Количественные результаты исследования представлены в виде медианы, нижнего (25 процентиль) и верхнего (75 процентиль) квартилей (IQR – interquartile range). Сравнительный анализ номинальных переменных осуществляли с использованием точного критерия Фишера и метода Хи-квадрат с определением отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. Критический уровень значимости принимали равным  $p < 0,05$ .

### **Результаты собственных исследований**

#### **Оценка популяционной частоты ГПЭ и пороков развития МТ.**

В Республике Беларусь за период с 2013 по 2022 год было зарегистрировано 989 634 новорожденных и выявлено 2534 случая ВПР ЦНС. В структуре ВПР ЦНС удельный вес ГПЭ составил 9,0% (n=227), аномалий развития МТ – 19,9% (n=503). Популяционная частота ВПР ЦНС составила 25,6 на 10 000 новорожденных; популяционная частота ГПЭ – 2,3, аномалий развития МТ – 5,1 на 10 000 новорожденных.

**Спектр пороков ГПЭ.** В группе исследования алобарная ГПЭ была установлена у 50,0% (43/86) пробандов, в 18,6% (16/86) случаев –

семилобарная, в 30,2% (26/86) – лобарная. У одного ребенка (1,2%) идентифицирован редкий СМВ вариант ГПЭ.

**Наследственные факторы формирования ГПЭ.** Наследственные факторы формирования ГПЭ выявлены у 46,5% (40/86) пациентов. Стандартный цитогенетический анализ позволил установить хромосомную патологию у 39,5% пробандов. Моногенные причины формирования порока установлены в 7,0% случаев. Среди всех хромосомных аномалий трисомия 13 диагностирована в 47,1% (16/34) случаев, синдром триплоидии и трисомия 18 – у 14,7% (5/34) и 8,8% (3/34) пробандов соответственно. Редкие полные трисомии и моносомии определены в 5,9% (2/34) наблюдений. Структурные перестройки обнаружены у 29,4% (10/34) пациентов, в 50% случаев структурный дисбаланс был унаследован от клинически здорового родителя, носителя сбалансированной транслокации. Моногенная этиология несиндромальной ГПЭ была установлена в 7,0% случаев. Из них в 66,7% наблюдений патогенные варианты были унаследованы от родителя с микроформами аномалий прозэнцефалической группы.

**Внешние факторы формирования ГПЭ.** Установлено влияние декомпенсации сахарного диабета 1-го типа (6,5%), хронической алкогольной интоксикации (6,5%) ( $p=0,01$ ), гипертермии (21,7%) ( $p<0,001$ ) в критический период формирования ГПЭ (4–6-я недели развития эмбриона). Определена прямая зависимость между возрастом матери старше 30 лет и риском развития ГПЭ, обусловленной числовыми аномалиями хромосом (трисомиями) ( $p=0,007$ ). Для случаев ГПЭ с нормальным кариотипом возрастной фактор не имел статистически значимой ассоциации с формированием порока ( $p<0,37$ ).

**Пренатальная диагностика ГПЭ.** По результатам пренатального УЗИ ГПЭ у плода была диагностирована в 70,7% (58/82) случаев, в 17,1% (14/82) наблюдений установлены другие аномалии головного мозга, у 12,2% (10/82) обследованных патология ЦНС не была определена. На пренатальном этапе алобарная ГПЭ выявлялась в 100% (42/42) случаев, семилобарная – в 73,3% (11/15) наблюдений, лобарная – в 24,0% (6/25). Полученные результаты демонстрируют высокую чувствительность УЗИ в диагностике тяжелых типов ГПЭ (алобарная и семилобарная) и подчеркивают сложность диагностики лобарного типа ( $\chi^2_{\text{АГПЭ-СГПЭ}}=14,36$ ;  $p<0,001$ ;  $\chi^2_{\text{АГПЭ-ЛГПЭ}}=47,9$ ;  $p<0,001$ ;  $\chi^2_{\text{СГПЭ-ЛГПЭ}}=9,74$ ;  $p<0,01$ ). Медиана срока выявления алобарной ГПЭ составила 84 дня гестации (IQR=77–133) и статистически значимо отличалась от семилобарной (131; IQR=84–210) и лобарной (153; IQR=141–229;  $p<0,001$ ). Все случаи алобарной ГПЭ были выявлены до 22 недель гестации, в то время как лобарная ГПЭ в данном сроке установлена лишь в 12,0% наблюдений ( $p<0,001$ ).

Срок пренатального выявления ГПЭ и ее тип имели определяющее значение для принятия решения семьей о пролонгировании беременности. Прерыванием по медицинским показаниям завершились 61,6% (53/86) беременностей, рождением живого ребенка – 37,2% (32/86), антенатальной гибелью плода – 1,2% (1/86). В случае установления алобарной (97,7%) или семилобарной (62,5%) ГПЭ беременность чаще, чем при лобарной (3,8%) заканчивалась прерыванием по медицинским показаниям ( $p < 0,001$ ).

**Клиническая характеристика пациентов ГПЭ.** Рождением ребенка завершились 62,5% (10/16) беременностей пробандом с семилобарной ГПЭ и 96,2% (25/26) с лобарной. При рождении 56,3% детей с ГПЭ имели низкие (менее 10 перцентилей) показатели физического развития, у новорожденных группы сравнения таких наблюдений зарегистрировано 2,4% ( $p < 0,001$ ). Низкие (4–6 баллов) оценки по шкале Апгар ( $p < 0,001$ ) определялись у 31,3% новорожденных с ГПЭ, 43,8% случаев дети были переведены на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) ( $p < 0,001$ ). Лечение в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) требовалось 59,3% младенцам. Летальный исход был зарегистрирован у 19,4% пробандов с ГПЭ, в неонатальном периоде в 9,4% случаев. Число случаев, завершившихся смертью ребенка, было больше среди детей с семилобарной (57,1%) ГПЭ, чем с лобарной (8,3%) ( $p = 0,013$ ).

Сочетанные пороки ЦНС выявлены у всех пациентов с лобарной и семилобарной ГПЭ, однако спектр патологии и частота варьировали. При семилобарном типе порока в 7 раз чаще, чем при лобарной (57,1% против 8,3%) встречалась гидроцефалия, в 85,7% случаев определялась дисфункция гипоталамуса. При лобарном типе ГПЭ чаще регистрировалась микроцефалия (62,5%). Судорожный синдром/эпилепсия был установлен у всех детей с семилобарной и у 36,4% – с лобарной ГПЭ ( $p < 0,05$ ). Дебют судорог у трех детей с семилобарной ГПЭ отмечен в 2, 3 и 11 месяцев. Медиана возраста манифестации судорожного синдрома в группе с лобарной ГПЭ составила 8,5 (IQR=1,5–11,0) месяцев. ГПЭ является системным пороком ЦНС, который приводит к инвалидизации пациентов за счет неврологических или психиатрических нарушений. К возрасту 3 лет у всех (100,0%) детей с семилобарным типом ГПЭ и у 77,2% с лобарным установлена инвалидность.

Полученные результаты были отражены в «Алгоритмах пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования при врожденных пороках развития центральной нервной системы» и «Алгоритме пренатальной диагностики кистозных образований и дисплазий головного мозга у плода», которые интегрируют современные представления об этиологических факторах, критериях пренатальной УЗ-диагностики, прогнозе при ГПЭ, и

предназначены для оптимизации превентивных мероприятий и снижения частоты рождения детей с ГПЭ.

**Спектр пороков МТ.** Среди обследованных пациентов с аномалиями МТ в 63,4% (128/202) была установлена частичная агенезия, в 36,6% (74/202) – полная.

**Наследственные факторы формирования агенезии МТ.** Наследственные факторы формирования агенезии МТ установлены у 38,1% (77/202) пациентов: хромосомные заболевания – у 24,3%, моногенные – у 13,8%. Поиск наследственных факторов выполнялся в три этапа: 1-й – стандартное цитогенетическое исследование (n=202), 2-й – поиск микроперестроек хромосом (n=21), 3-й – моногенных причин (n=46).

Хромосомная патология по результатам кариотипирования диагностирована в 17,8% (36/202) случаев: численные аномалии хромосом были установлены в 22,2% (8/36) наблюдений и были представлены полными трисомиями 13-й и 18-й хромосом, структурные перестройки хромосом определены у 77,8% (28/36) пробандов. В 14,3% (4/28) случаев структурные нарушения хромосом унаследованы от клинически здорового родителя, являющегося носителем сбалансированной транслокации.

Поиск микроделеций/микродупликаций хромосом выполнен пациентам с множественными врожденными пороками развития (МВПР) и/или более чем тремя стигмами дизэмбриогенеза в сочетании с пренатальной задержкой роста плода или постнатальной задержкой физического развития. Использование дополнительных молекулярно-генетических методов позволило увеличить частоту выявления хромосомного дисбаланса на 6,5% (13/202). Хромосомный дисбаланс чаще приводил к формированию частичной агенезии МТ (35,2%; 45/128), чем полной (5,4%; 4/74) (p<0,001).

Использование секвенирования нового поколения (next generation sequencing – NGS) позволило установить моногенную причину порока в 13,8% (28/202) случаев. Высокая диагностическая значимость метода NGS доказана для пациентов с МВПР или системными пороками ЦНС, имеющими в своем составе частичную (80,0%) или полную (66,7%) агенезию МТ, тогда как при изолированном типе порока МТ моногенные причины выявлены не были.

**Внешние факторы формирования агенезии МТ.** Среди экзогенных факторов формирования агенезии МТ в составе системного порока ЦНС установлено влияние хронической алкогольной интоксикации матери (p=0,001) и гипертермии (38,5°C и выше в течение 3 дней и более) в критический период формирования МТ (7–12-я недели развития эмбриона) (p<0,001). В группе с агенезией МТ алкогольная интоксикация зарегистрирована в 6,6% случаев, в группе сравнения в 0,4%. Наиболее

значимым фактором являлась гипертермия в критический период эмбриогенеза (7–12-я недели гестации). В основной группе этот фактор встречался у 23,8% матерей, что в 5,4 раза превышало частоту в группе сравнения (4,4%).

**Пренатальная диагностика агенезии МТ.** По результатам пренатального УЗИ агенезия МТ установлена в 37,6% (73/194) случаев. Более высокая чувствительность УЗИ определялась при выявлении полной агенезии МТ (60,3%), чем частичной (24,0%) ( $p < 0,001$ ). Медиана срока выявления полной агенезии МТ составила 164 (IQR=140–220) дня развития плода, частичной – 154 (IQR=133–217) дня без статистически значимых различий между группами ( $p = 0,2$ ), что определяет единое «диагностическое окно» во втором триместре. У 19,6% (38/194) пациентов, у которых агенезия МТ не была выявлена пренатально, были диагностированы другие пороки ЦНС. Существенная доля случаев с пороками ЦНС, включающими агенезию МТ (42,8%; 83/194), остается не выявленной при пренатальном УЗИ, что отражает сложность интерпретации УЗ-признаков данной патологии.

В 14 случаях с аномалиями МТ, установленными по данным пренатального УЗИ, выполнена пренатальная МРТ головного мозга плода в сроках 17–32 недели гестации. Результаты МРТ подтвердили данные УЗИ без дополнительной информации в 64,3% случаев, в 7,1% сведения были дополнены, в 7,1% позволили дифференцировать две патологии, у 21,4% пробандов – изменить предварительный диагноз. Диагностическая ценность пренатальной МРТ при агенезии МТ напрямую зависела от типа порока МТ. При полной изолированной агенезии МТ проведение дополнительной пренатальной МРТ не имеет существенных диагностических преимуществ перед УЗИ. При частичной агенезии МТ, которая часто имеет сочетанные поражения ЦНС, пренатальная МРТ сохраняет свою высокую информативность (35,7%) и может использоваться для уточнения характера и объема поражения. Рождением ребенка завершились 85,1% беременностей, в 14,3% случаев выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям, в одном наблюдении произошла антенатальная гибель плода.

**Клинические проявления у пациентов с агенезией МТ.** Дети с агенезией МТ чаще рождались в тяжелом состоянии (25,0%), что подтверждалось низкими оценками по шкале Апгар как на 1-й, так и на 5-й минуте жизни (21,5%) в сопоставлении с новорожденными группы сравнения (3,6%;  $p < 0,001$ ), 31,7% пробандов имели признаки пренатальной задержки физического развития ( $p < 0,001$ ). Тяжесть состояния детей с агенезией МТ при рождении обуславливала необходимость ИВЛ в 21,5% случаев и лечения в условиях ОИТР – в 22,7%. Летальный исход зарегистрирован у 13,4% пациентов, у 4,1% – в неонатальном периоде.

Среди живорожденных агенезия МТ как изолированный порок была установлена у 26,7% (46/172) пациентов. Изолированная форма порока чаще определялась при полной агенезии, чем при частичной – 73,7% (42/57) и 3,5% (4/115) случаев соответственно ( $p < 0,001$ ). Сочетанные пороки ЦНС были диагностированы у 73,3% (126/172) пробандов. Частичная агенезия МТ чаще ассоциирована с системными пороками ЦНС (96,5%), чем полная (26,3%) ( $p < 0,001$ ). Витальный и неврологический прогнозы для ребенка коррелировали с этиологией порока и наличием сопутствующей патологии. Наибольшее число летальных исходов установлено при агенезии МТ в структуре хромосомных (23,8%, 10/42) и моногенных заболеваний (23,3%, 7/30). Судорожный синдром определялся у 15,1% (26/172) детей, с наибольшей частотой регистрации при моногенных синдромах (33,3%; 10/30) и системных ВПР ЦНС (28,6%; 8/28). Изолированная форма агенезии МТ характеризовалась более благоприятными неврологическими исходами. В возрасте 6 лет 81,0% детей развивались без нарушений интеллектуального развития (НИР) и неврологической патологии. Однако у 5,4% установлено расстройство аутистического спектра, у 5,4% – синдром дефицита внимания и гиперактивности без НИР, 8,2% – с НИР. Для уточнения типа порока, определения сочетанной патологии, вида и объема генетических исследований разработан алгоритм МГК при установлении агенезии МТ у ребенка (плода) (рисунок 4).



**Рисунок 4 – Алгоритм диагностики и медико-генетического консультирования при установлении агенезии МТ у ребенка (плода)**

**Результаты апробации и экономическая эффективность.** Оценка эффективности разработанных метода диагностики и алгоритма МГК проведена на базе РНПЦ «Мать и дитя» по обращаемости за консультацией генетика в связи с выявленной агенезией МТ у пробанда. Анализ проведен путем сравнения двух периодов: исходного (2020 год, до внедрения метода и алгоритма) и исследовательского (2022 год). Сравнительная характеристика показателей эффективности диагностики и МГК представлена в таблице.

Таблица – Сравнительная характеристика наблюдений с агенезией МТ у пробанда до (2020) и после (2022) внедрения разработанного метода диагностики и алгоритма МГК при выявлении пороков ЦНС

Показатель/год	2020	2022	Статистическая значимость различий	ОШ (ДИ)
Общее число наблюдений	29	31	-	-
Число случаев пренатальной диагностики агенезии МТ, из них:	58,6% (17)	77,4% (24)	$\chi^2=1,1$ ; $p=0,462$	2,33 (0,75–7,2)
- изолированный	5,8% (1)	8,3% (2)	$\chi^2=0,12$ ; $p=0,795$	1,54 (0,12–18,5)
- системный	94,2% (16)	91,7% (22)	$\chi^2=0,12$ ; $p=0,795$	1,54 (0,12–18,5)
Число случаев с установленным пороком до 22 недель гестации	70,6% (12/17)	87,5% (21/24)	$\chi^2=1,81$ ; $p=0,344$	4,08 (0,88–18,8)
Число случаев, завершившихся рождением ребенка с пороком ЦНС после МГК	91,7% (11/12)	14,3% (3/21)	$\chi^2=7,01$ ; $p=0,019$	77,0 (7,14–830,21)

Информация о наличии сочетанной патологии влияла на выбор метода уточняющей лабораторной (генетической) диагностики, определение витального и неврологического прогноза для будущего ребенка и определяло репродуктивную тактику в семьях. Данные имели статистически значимые различия по числу рожденных детей с пороком ЦНС в 2020 и 2022 годах ( $\chi^2 = 7,01$ ;  $p = 0,019$ ). Внедрение новых разработанных метода диагностики наследственных заболеваний, проявляющихся аномалиями развития МТ у плода, и алгоритмов пренатальной диагностики и МГК при ВПР ЦНС позволило улучшить качество МГК и сократить число рождения детей с системными пороками головного мозга в 6,4 раза (91,7%/14,3%=6,4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. В Республике Беларусь за период 2013–2022 годы популяционная частота пороков центральной нервной системы определена как 25,6 на 10 000 новорожденных. В структуре пороков центральной нервной системы вклад голопрозэнцефалии составил 9,0%, пороков развития мозолистого тела – 19,9%. Популяционная частота голопрозэнцефалии составила 2,3 на 10 000 новорожденных, аномалии мозолистого тела – 5,1 на 10 000 новорожденных. Алобарная голопрозэнцефалия являлась самой частой патологией в спектре голопрозэнцефалии и диагностировалась в 50,0% случаев, лобарный тип определялся в 30,2%, семилобарный – в 18,6% [2–А; 4–А; 8–А].

2. Наследственные факторы являлись причиной развития голопрозэнцефалии в 46,5% случаев, хромосомный дисбаланс – в 42,5%. В спектре хромосомной патологии преобладали числовые перестройки хромосом: трисомия 13 (47,1%), триплоидия (14,7%), трисомия 18 (8,8%). Вклад структурных хромосомных aberrаций в формирование порока составлял 29,4% с наиболее частыми перестройками хромосом 13 и 5. В семьях с отягощенным анамнезом при несиндромальной голопрозэнцефалии использование молекулярно-генетических исследований позволило установить моногенную этиологию в 75,0% наблюдений [6–А; 9–А; 13–А].

3. Среди экзогенных факторов, влияющих на формирование голопрозэнцефалии, значимыми являлись декомпенсация сахарного диабета 1-го типа (6,5%) ( $p=0,01$ ), хроническая алкогольная интоксикация (6,5%) ( $p=0,01$ ), гипертермия  $38^{\circ}\text{C}$  и выше в течение 3 и более суток у матери на 4–6 неделях развития эмбриона (21,7%) ( $p<0,001$ ) [7–А; 9–А].

4. По результатам пренатального ультразвукового исследования голопрозэнцефалия у плода была установлена в 70,7% (58/82) случаев, с различным уровнем выявляемости между типами. Алобарный тип диагностирован в 100,0% случаев, семилобарный – в 73,3%, лобарный – в 24,0% [3–А; 4–А; 24–А].

5. На момент рождения 56,3% детей с голопрозэнцефалией имели низкие (менее 10 перцентилей) показатели физического развития ( $p<0,001$ ). Терапия в реанимационном отделении требовалась 59,3% новорожденных с голопрозэнцефалией ( $p<0,001$ ). Голопрозэнцефалия является тяжелым пороком головного мозга, обуславливающим высокую летальность. В возрасте до 2 лет умерло 19,4% детей, в 9,4% случаев – в неонатальном периоде. Судорожный синдром/эпилепсия определялся у 36,4% детей с лобарным типом и у всех пациентов с семилобарным. К 3 годам у всех детей с семилобарной голопрозэнцефалией и у 77,2% с лобарной была установлена

инвалидность, что свидетельствует о высоком уровне инвалидизации пациентов при любом из типов голопрозэнцефалии [9–А; 11–А].

6. Наследственные факторы агенезии мозолистого тела установлены в 38,1% наблюдений. Хромосомная патология диагностирована в 17,8% случаев. Структурные перестройки хромосом (77,8%) определялись чаще чем численные (22,2%). В 14,3% случаях дисбаланс был унаследован от клинически здорового родителя, носителя сбалансированной транслокации. Дополнительное использование молекулярно-генетических методов при обследовании увеличило частоту выявления хромосомного дисбаланса на 6,5%. Использование секвенирования нового поколения позволило установить моногенную причину порока у 13,8% пациентов с агенезией мозолистого тела. Высокая диагностическая значимость метода определена для случаев с множественными и системными пороками, тогда как при изолированной агенезии мозолистого тела без неврологических проявлений целесообразность его применения не была подтверждена [1–А; 10–А; 12–А; 15–А; 16–А; 17–А; 18–А; 19–А, 20–А].

7. Среди экзогенных факторов, влияющих на формирование агенезии мозолистого тела, значимыми являлись хроническая алкогольная интоксикация ( $p=0,001$ ) и гипертермия  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  и выше в течение 3 и более суток у женщины на 7–12-й неделе развития плода ( $p<0,001$ ). По данным пренатального ультразвукового исследования частота выявления агенезии мозолистого тела составила 37,6%. Полная агенезия (60,3%) диагностировалась чаще, чем частичная (24,0%). В половине случаев порок определялся в сроки до 22 недель гестации, что позволило прервать беременность по медицинским показаниям [3–А; 5–А; 8–А, 24–А].

8. На момент рождения 31,7% детей с агенезией мозолистого тела имели низкие (менее 10 перцентилей) показатели физического развития. Состояние тяжелой или умеренной асфиксии определялось у 25,0% новорожденных, необходимость лечения в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации – в 22,7%. Летальный исход регистрируется в каждом восьмом случае (13,4%), в 4,1% – в неонатальном периоде. Изолированная агенезия мозолистого тела имеет благоприятный витальный прогноз у 81,0% пациентов. Все дети с множественными пороками, хромосомным и моногенным заболеванием и агенезией мозолистого тела имели тяжелую или умеренную задержку психоречевого и моторного развития [5–А; 14–А].

9. Разработаны алгоритмы диагностики голопрозэнцефалии и агенезии мозолистого тела у плода, включающие научно обоснованное поэтапное применение современных молекулярно-генетических, молекулярно-цитогенетических и визуализирующих методов исследования с

учетом клинических характеристик и сочетанных пороков, что позволило усовершенствовать тактику медико-генетического консультирования, изменить ранее существовавшие представления о прогнозе для жизни и здоровья плода, а также о прогнозе в отношении потомства, сформировать рекомендации относительно тактики ведения беременности, что привело к снижению числа случаев рождения детей с системными пороками центральной нервной системы в 6,4 раза [5–А; 21–А; 22–А; 23–А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Полученные результаты об экзогенных факторах формирования голопроэнцефалии и агенезии мозолистого тела могут быть использованы в клинической практике при прегравидарной подготовке женщин групп риска: с сахарным диабетом 1-го типа, хронической алкогольной интоксикацией, а также с состояниями, предрасполагающими к развитию гипертермии (хронические воспалительные заболевания, частые респираторные инфекции) [9–А; 10–А; 21–А; 22–А].

2. Пренатальная магнитно-резонансная томография головки плода может быть использована при подозрении на лобарную голопроэнцефалию или на системный порок развития центральной нервной системы с агенезией мозолистого тела в сроке беременности не ранее 17 недель [3–А; 24–А].

3. При сочетании агенезии мозолистого тела с множественными пороками развития и/или более чем тремя стигмами дизэмбриогенеза, а также с пренатальной задержкой роста плода или постнатальной задержкой физического развития, рекомендовано проводить современные молекулярно-генетические исследования, в том числе секвенирование нового поколения [10–А; 22–А].

4. Выявление структурной хромосомной патологии у пробанда с голопроэнцефалией требует проведения цитогенетического исследования родителей для выявления носительства сбалансированных перестроек [6–А; 9–А; 20–А; 21–А].

5. Несиндромальная голопроэнцефалия у новорожденного является показанием для проведения секвенирования генов у родителей с выявленными микроформами пороков проэнцефалической группы [6–А; 9–А; 21–А].

6. При проведении медико-генетического консультирования семей рекомендовано использовать алгоритмы пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования при врожденных пороках развития центральной нервной системы, алгоритм пренатальной диагностики кистозных образований и дисплазий структур головного мозга у плода, метод диагностики наследственных заболеваний, проявляющихся аномалиями развития мозолистого тела у плода [21–А; 22–А; 23–А; 24–А].

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**

### **Статьи в рецензируемых научных журналах**

1–А. Современные возможности пренатальной и постнатальной диагностики синдрома Фринса: собственные наблюдения и обзор литературы / Н. В. Румянцева, О. М. Хурс, И. В. Новикова, Н. А. Венчикова, О. Л. Зобикова // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 13–23.

2–А. Ершова-Павлова, А. А. Частота и спектр врожденных пороков центральной нервной системы в Беларуси / А. А. Ершова-Павлова, О. Л. Зобикова, И. В. Наумчик // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 327–335.

3–А. Использование пренатальной магнитно-резонансной томографии в диагностике аномалий развития структур конечного мозга / О. Л. Зобикова, О. В. Прибушня, Ю. Ю. Бучель, О. А. Тарлецкая, О. М. Куренева // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 72–82.

### **Статьи в сборниках научных трудов**

4–А. Возможности пренатальной диагностики пороков развития центральной нервной системы, возникающих на ранних стадиях эмбрионального развития / О. Л. Зобикова, И. В. Новикова, Н. А. Венчикова, Ю. Ю. Бучель, О. В. Прибушня, И. В. Наумчик, О. М. Хурс, Г. А. Карпенко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук (пред.), Е. А. Улезко. – Мн., 2017. – Вып. 10. – С. 277–280.

5–А. Зобикова, О. Л. Исходы беременностей и родов с пренатально установленной агенезией/дисгенезией мозолистого тела у плода / О. Л. Зобикова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук (пред.), Е. А. Улезко. – Мн., 2018. – Вып. 11. – С. 381–385.

6–А. Зобикова, О. Л. Хромосомный дисбаланс у пациентов с голопрозэнцефалией в симптомокомплексе множественных врожденных пороков развития / О. Л. Зобикова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко (пред.), И. В. Курлович. – Мн., 2020. – Вып. 13. – С. 423–428.

7–А. Зобикова, О. Л. Врожденные пороки развития головного мозга прозэнцефалической группы (обзор) / О. Л. Зобикова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко (пред.), И. В. Курлович. – Мн., 2021. – Вып. 14. – С. 559–566.

8–А. Зобикова, О. Л. Пороки развития мозолистого тела: популяционная частота в Республике Беларусь, факторы риска, возможности пренатальной диагностики / О. Л. Зобикова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев (пред.), Е. А. Улезко. – Мн., 2022. – Вып. 15. – С. 507–514.

9–А. Зобикова, О. Л. Этиология и факторы формирования голопрозэнцефалии / О. Л. Зобикова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев (пред.), Е. А. Улезко. – Мн., 2023. – Вып. 16. – С. 522–527.

10–А. Зобикова, О. Л. Агенезия мозолистого тела: наследственные факторы формирования, пренатальная диагностика, клинические проявления / О. Л. Зобикова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев (пред.), Е. А. Улезко. – Мн., 2024. – Вып. 17. – С. 415–423.

11–А. Зобикова, О. Л. Спектр клинических проявлений у детей с голопрозэнцефалией / О. Л. Зобикова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев (пред.), Е. А. Улезко. – Мн., 2024. – Вып. 17. – С. 424–430.

12–А. Зобикова, О. Л. «Double trouble» или два наследственных заболевания у ребенка. Клиническое наблюдение / О. Л. Зобикова, Т. В. Демидович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: С. А. Васильев (пред.), Е. А. Улезко. – Мн., 2024. – Вып. 17. – С. 430–433.

## Статьи и тезисы в сборниках материалов конференций

13–А. Зобикова, О. Л. Голопрозэнцефалия: генетические аспекты, клинические проявления, медико-генетическое консультирование / О. Л. Зобикова, Н. В. Румянцева // Актуальные вопросы перинатологии : сб. науч. тр. обл. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно, 23 окт. 2015 г. / Упр. здравоохранения Гродн. облисполкома, Гродн. обл. клин. перинат. центр, Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Л. В. Гутикова [и др.]. – Гродно, 2015. – С. 183–185.

14–А. Возможности пренатальной магнитно-резонансной томографии в верификации аномалий развития мозолистого тела / О. Л. Зобикова, Ю. Ю. Бучель, О. В. Прибушня, О. М. Хурс // Проблемы репродукции : материалы 1-го Междунар. междисциплинар. конгр., Минск, 27–28 апр. 2017 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 271–272.

15–А. Зобикова, О. Л. Синдром микроделеции 1p36 у пациента с агенезией мозолистого тела / О. Л. Зобикова, О. М. Хурс, Т. С. Зимовина // IX Балтийский конгресс по детской неврологии : сб. тез., [Санкт-Петербург, 29–30 апр. 2019 г.] / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.] ; под ред. В. И. Гужевой. – СПб., 2019. – С. 33–34.

16–А. Зобикова, О. Л. Клиническое наблюдение системного порока развития головного мозга, обусловленного мутацией гена TUBB3 / О. Л. Зобикова, И. В. Наумчик // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 62–63.

17–А. Синдром Цельвегера у пациента с судорожным синдромом, задержкой развития и установленным патогенным вариантом в гене PEX1 / О. Л. Зобикова, Н. В. Румянцева, Ю. Ю. Бучель, А. В. Зиновик, Л. Н. Сивицкая // Здоровые дети – будущее страны : материалы V Нац. конгр., [Санкт-Петербург, 26–28 мая 2021 г.] / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.]. – [Опубл. в журн.] Детская медицина Северо-Запада. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 158–159.

18–А. Синдром микроцефалии-капиллярных мальформаций (клиническое наблюдение) / Л. В. Шалькевич, И. В. Жевнеронок, О. Ю. Лемеш, И. П. Богданович, О. Л. Зобикова // Давиденковские чтения : сб. тез. XXIV конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 22–23 сент. 2022 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.] ; под ред. Е. Г. Ключевой, В. В. Голдобина. – СПб., 2022. – С. 324–325.

19–А. Субоч, К. В. Младенческая форма синдрома Цельвегера: клиническое наблюдение / К. В. Субоч, О. Л. Зобикова // Давиденковские

чтения : материалы XXV юбил. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 21–22 сент. 2023 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.] ; под ред. Е. Г. Ключевой, В. В. Голдобина. – СПб., 2023. – С. 337–339.

### **Тезисы докладов**

20–А. New patient with Marden-Walker syndrome phenotype: central nervous system abnormalities characterization and overview / N. Rumiantseva, O. Zobikova, I. Naumchik, O. Khurs // 29 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik, Münster, Germany, 14–16 März 2018 / Österreichischen Ges. für Humangenetik, Schweiz. Ges. für Med. Genet. – [Publ.] Medizinische Genetik. – 2018. – Vol. 30, № 1. – S. 173–174.

### **Инструкции по применению**

21–А. Алгоритмы пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования при врожденных пороках развития центральной нервной системы : инструкция по применению № 137-1217 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.03.2018 / Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» ; И. В. Наумчик, О. В. Прибушеня, А. А. Ершова-Павлова, О. Л. Зобикова, Н. А. Венчикова. – Мн., 2017. – 11 с.

22–А. Алгоритм пренатальной диагностики кистозных образований и дисплазий структур головного мозга у плода : инструкция по применению № 143-1118 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.11.2018 / Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» ; О. Л. Зобикова, Ю. Ю. Бучель, О. В. Прибушеня. – Мн., 2018. – 15 с.

23–А. Метод диагностики наследственных заболеваний, проявляющихся аномалиями развития мозолистого тела у плода : инструкция по применению № 001-0122 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.02.2022 / Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» ; О. Л. Зобикова, И. В. Наумчик, О. В. Прибушеня, Ю. Ю. Бучель, О. М. Куренева. – Мн., 2021. – 19 с.

### **Рационализаторские предложения**

24–А. Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) плода при подозрении пороков ЦНС : удостоверение 115 от 02.03.2018 / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» ; О. Л. Зобикова, О. В. Прибушеня, Ю. Ю. Бучель.

## РЭЗІЮМЭ

Зобікава Вольга Леанідаўна

### Прыроджаныя парокі развіцця канчатковага мозгу: галапрозэнцефалія, агенезія мазолістага цела (клінічная, генетычная характарыстыка, медыка-генетычнае кансультаванне)

**Ключавыя словы:** прыроджаныя парокі развіцця, галапрозэнцефалія, агенезія мазолістага цела, храмасомныя захворванні, манагенныя захворванні, медыка-генетычнае кансультаванне.

**Мэта даследавання:** палепшыць перынатальныя зыходы і папярэдзіць нараджэнне дзяцей з парокамі цэнтральнай нервовай сістэмы метадам распрацоўкі алгарытму медыка-генетычнага кансультавання пры выяўленні галапрозэнцефаліі і агенезіі мазолістага цела ў плода, заснаванага на аналізе этыялагічных фактараў і асаблівасцях клінічных праяў.

**Метады даследавання:** клінічны, ультрагукавы, цытагенетычны, малекулярна-генетычны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Упершыню ў Рэспубліцы Беларусь устаноўлена папуляцыйная частата найбольш частых форм парокаў канчатковага мозгу: галапрозэнцефаліі і агенезіі мазолістага цела. Вывучана структура анамалій, вызначаны фактары, якія ўплываюць на фарміраванне галапрозэнцефаліі і агенезіі мазолістага цела. Атрыманы новыя веды аб храмасомных і манагенных прычынах парокаў. Упершыню праведзены аналіз тэрмінаў выяўлення розных тыпаў галапрозэнцефаліі і агенезіі мазолістага цела на прэнатальным этапе і зыходаў цяжарнасцей пладам, якія маюць парокі. Упершыню выкананы аналіз клінічных праяў у залежнасці ад тыпу анамалій, спалучаных парушэнняў і ўнаследаваных прычын захворвання, распрацаваны алгарытм генетычнага кансультавання. Ужыванне распрацаваных метаду дыягностыкі і алгарытму генетычнага кансультавання пры выяўленні парокаў цэнтральнай нервовай сістэмы ў плада дазволіла рэалізаваць меры медыцынскай прафілактыкі і папярэдзіць нараджэнне дзяцей з сістэмнымі парокамі цэнтральнай нервовай сістэмы ў 85,7% выпадкаў.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі прызначаны для медыка-генетычнага кансультавання сем'яў, пры ўстанаўленні галапрозэнцефаліі і агенезіі мазолістага цела ў плада або нованароджанага.

**Галіна прымянення:** медыцынская генетыка.

## РЕЗЮМЕ

**Зобикова Ольга Леонидовна**

**Врожденные пороки развития конечного мозга:  
голопрозэнцефалия, агенезия мозолистого тела (клиническая,  
генетическая характеристика, медико-генетическое консультирование)**

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, голопрозэнцефалия, агенезия мозолистого тела, хромосомные заболевания, моногенные заболевания, медико-генетическое консультирование.

**Цель исследования:** улучшить перинатальные исходы и предупредить рождение детей с тяжелыми врожденными пороками головного мозга путем разработки алгоритма медико-генетического консультирования при выявлении голопрозэнцефалии, агенезии мозолистого тела у плода, основанного на анализе этиологических факторов и особенностях клинических проявлений.

**Методы исследования:** клинический, ультразвуковой, цитогенетический, молекулярно-генетический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые в Республике Беларусь установлена популяционная частота наиболее частых форм пороков конечного мозга: ГПЭ и агенезии МТ. Впервые изучена структура пороков, определены внешние и наследственные факторы, влияющие на формирование ГПЭ и агенезии МТ. Получены новые знания о хромосомных и моногенных причинах пороков. Впервые проведен анализ сроков выявления различных типов ГПЭ и агенезии МТ на пренатальном этапе и исходов беременностей плодом с ВПР. Впервые выполнен анализ клинических проявлений в зависимости от типа пороков, сочетанных нарушений и наследственных причин заболевания, разработан алгоритм генетического консультирования. Внедрение новых разработанных метода диагностики и алгоритма медико-генетического консультирования при выявлении пороков развития центральной нервной системы позволило реализовать меры медицинской профилактики и предупредить рождение детей с системными пороками центральной нервной системы в 85,7% случаев.

**Рекомендации по применению:** полученные результаты предназначены для медико-генетического консультирования семей при установлении голопрозэнцефалии и агенезии мозолистого тела у плода или новорожденного.

**Область применения:** медицинская генетика.

## SUMMARY

Zobikava Volha Leanidauna

### **Congenital malformations of telencephalon: holoprosencephaly, agenesis of the corpus callosum (clinical, genetic characteristics, medical and genetic counselling)**

**Keywords:** congenital malformations, holoprosencephaly, agenesis of the corpus callosum, chromosomal diseases, monogenic diseases, medical and genetic counseling.

**The aim of the research:** to improve perinatal outcomes and prevent the birth of children with severe congenital brain malformations by developing an algorithm for medical and genetic counseling upon detection of holoprosencephaly and agenesis of the corpus callosum in the fetus, based on the analysis of etiological factors and the specific clinical features of various types of these defects.

**Methods of the study:** clinical, ultrasound, cytogenetic, molecular genetics, statistical.

**The results obtained and their novelty.** For the first time in the Republic of Belarus, the population frequency of the most frequent forms of malformations of the terminal brain has been established: holoprosencephaly and agenesis of the corpus callosum. The structure of malformations was studied for the first time, external and hereditary factors influencing the formation of holoprosencephaly and agenesis of the corpus callosum were determined. New knowledge of chromosomal and monogenic causes of malformations was obtained. For the first time we analyzed the timing of detection of different types of holoprosencephaly and agenesis of the corpus callosum at the prenatal stage and the outcomes of pregnancies with fetuses with congenital malformations. Clinical manifestations were analyzed depending on the type of malformations, associated disorders and hereditary causes of the disease. An algorithm for diagnosis and medical and genetic counselling of holoprosencephaly and agenesis of the corpus callosum in the fetus or newborn has been developed. The use of the aforementioned algorithms facilitated secondary medical prophylaxis, successfully preventing the birth of children with systemic CNS defects in 85,7% of cases.

**Recommendations for use:** the results obtained are intended for medical and genetic counselling of families, in the diagnosis of holoprosencephaly, agenesis of the corpus callosum in the fetus or newborn.

**The area of application:** medical genetics.

**ЗОБИКОВА**  
**Ольга Леонидовна**

**ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КОНЕЧНОГО МОЗГА:  
ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЯ, АГЕНЕЗИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА  
(КЛИНИЧЕСКАЯ, ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,  
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ)**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 03.02.07 – генетика

Подписано в печать 20.03.2026. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печать цифровая.  
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,47.  
Тираж 60 экз. Заказ 141.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/398 от 02.07.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 2/157 от 02.07.2014.

Пр. Независимости, 116, 220114, г. Минск.  
Тел. (+375 17) 293 28 10. Факс (+375 17) 368 97 23. E-mail: zav\_izdat@nlb.by.