

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОСОНОГРАФИИ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Пренатальное выявление врожденных пороков развития коры головного мозга имеет большое значение для семьи и общества. Совершенствование ультразвуковых аппаратов открывает новые возможности в этой области в ходе пренатального обследования плода.

Эмбриогенез коры головного мозга является сложным, хорошо отрегулированным процессом, проходящим три основных этапа: деления, миграции и образования связей между нейронами. Многие факторы могут влиять на этот процесс, вызывая формирование пороков развития этой области. На данный момент существуют возможности по ультразвуковой визуализации некоторых борозд (парието-окципитальной, шпорной и поясной), а также этапов созревания «островковой» зоны с середины 2-го триместра. В литературе предложены методики ультразвукового исследования, с помощью которых возможна количественная оценка процессов развития коры головного мозга во 2-м триместре и 3-м триместре беременности – измерение ширины парието-окципитальной, шпорной борозд, глубины Сильвиевой щели, а также балльная оценка созревания «островковой» зоны.

Можно сделать вывод о том, что пренатальная ультразвуковая оценка коры головного мозга возможна уже в ходе ультразвукового исследования плода 2-го триместра. Однако, предложенные методики нуждаются в стандартизации, также необходима разработка региональных нормативов и алгоритмов исследования этой области.

Ключевые слова: *пренатальная диагностика, ультразвук, кора головного мозга, эмбриогенез, врожденные пороки развития.*

A. V. Stsiapanava

NEUROSONOGRAPHY ASSESSMENT IN PRENATAL DIAGNOSTICS OF BRAIN CORTEX MALFORMATIONS

Prenatal detection of congenital malformations of the cerebral cortex has great importance for the family and society. The improvement of ultrasonic devices opens new possibilities in this field during the prenatal examination of the fetus.

Embryogenesis of the cerebral cortex is a complex, well-regulated process that takes place in three main stages: division, migration and formation of neuronal connections. Many factors can influence this process, causing malformations of this area. Now, there are opportunities for ultrasound imaging of some furrows (parieto-occipital, calcarine and cingulate), as well as the stages of maturation of the “insular” zone from the middle of the second trimester. The literature suggests methods of ultrasound investigation and quantitative evaluation the development processes of the cerebral cortex in the 2nd trimester and the 3rd trimester of pregnancy – measuring the width of the parieto-occipital, calcarine fissures, the depth of the Sylvian fissure, scoring assessment of the Sylvian fissure operculization.

We can resume that prenatal ultrasound evaluation of the cerebral cortex is possible already during ultrasound examination of the fetus in the 2nd trimester. However, the proposed methods need improvement. Development of regional standards and algorithms for research of this area is also necessary.

Key words: *prenatal diagnosis, ultrasound, the cerebral cortex, embryogenesis, congenital malformations.*

Врожденные пороки развития ЦНС составляют 10–30 % в структуре всех врожденных пороков и занимают 2-е место по частоте встречаемости, уступая лишь порокам системы кровообращения. Прогноз при пороках ЦНС в первую очередь зависит от вида аномалии, но в большинстве случаев является неблагоприятным.

Пренатальная диагностика врожденных аномалий головного мозга доступна во многих случаях при использовании метода ультразвуковой диагностики, точность которого по данным разных авторов составляет от 77 до 89 % [7, 15].

Грубые пороки развития ЦНС, такие как акrania, экзэнцефалия, анэнцефалия, инизэнцефалия, некоторые формы энцефалоцеле и голопрозэнцефалии, могут быть установлены уже в первом триместре беременности [1], однако диагностика большей части врожденных пороков ЦНС относится ко 2-му триместру беременности, некоторые манифестируют еще позже и выявляются лишь в 3-м триместре или после рождения.

В последние годы появляется все больше исследований, расширяющих понимание процесса развития коры головного мозга, как нормально протекающего, так и при формировании пороков.

Согласно Международной классификации, утвержденной ВОЗ, к основным аномалиям развития конечного мозга, являющимся следствием нарушения миграции и дифференцировки нервных клеток, относят:

- ✓ гетеротопии;
- ✓ микро- и полигирии;
- ✓ макрогирия;
- ✓ агирия;
- ✓ микроцефалия;
- ✓ макроцефалия.

Следствием пороков этой группы является широкий спектр клинических проявлений – различные степени умственной отсталости, эпилепсия, шизофрения, аутизм.

Усовершенствование ультразвуковых аппаратов вызвало большой интерес к проблеме визуализации борозд и извилин в рамках пренатального скринингового УЗИ. Были проведены исследования по возможностям максимально ранней оценки этих структур.

Диагностика патологических состояний коры головного мозга является важной составляющей частью пренатального скрининга и в то же время представляется совершенно невозможной без знания эмбриологических аспектов развития этой области ЦНС – искусно скоординированного сочетания действия генетических, биохимических, средовых и физических факторов.

1. Генетические факторы нарушения развития коры головного мозга

С каждым годом все более расширяются знания о генетических предпосылках нарушения миграционных процессов при формировании коры головного мозга. Причем такие пороки чаще возникают вследствие спорадических мутаций, чем наследуемых. Рост спорадических мутаций в свою очередь может обуславливаться все возрастающим количеством агрессивных факторов внешней среды – химическими веществами, поступающими в организм с воздухом, питанием, ионизирующей радиацией, инфекционными агентами.

В настоящее время выявлено большое количество генов, мутации в которых вызывают врожденные пороки развития коры головного мозга во время эмбрионального развития. Так, мутации генов LIS1 и DCX вызывают развитие классической лиссэнцефалии, мутации гена TUBA1A – лиссэнцефалию с гипоплазией мозжечка, мутации ARX гена – X-сцепленную лиссэнцефалию с аномалией гениталий, мутации генов FLNA и ARGEF2 – перивентрикулярную гетеротопию, мутации гена FCMD и некоторых генов, отвечающих за гликозилирование, – случаи так называемой «булжниковой» лиссэнцефалии, мутации GPR56, SRPX2 и некоторые генов из группы

тубулиновых – полимикрогирию, мутации гена COL4A1 вызывают шизэнцефалию в сочетании с полимикрогирией коры, прилежащей к расщелине и фокальной кортикальной дисплазией [6, 12, 16, 24, 28, 29].

2. Основные этапы эмбриогенеза коры головного мозга

Нервная трубка у человеческого эмбриона закрывается на 30-й эмбриональный день, что в сочетании с началом циркуляции ликвора вызывает повышение внутрижелудочкового давления и соответственно быстрый рост мозга. Внутриголовное давление на данный момент считается важнейшим фактором в развитии головного мозга, так как при его снижении наблюдается более медленный рост объема мозга, нарушается дифференцировка тканей, борозды имеют тенденцию к выпячиванию внутрь желудочков [9].

4–5-я недели эмбрионального развития отмечены тем, что начинают определяться примитивные мозговые оболочки, функция которых сейчас расценивается гораздо шире, чем просто защитная – считается, что они являются своеобразным регуляторным узлом между черепом и корой, влияя на процессы деления и миграции нейронов и их предшественников [8]. Поэтому нарушение их закладки на любом уровне может вызывать классическую или «булыжниковую» лиссэнцефалию, полимикрогирию [10].

С 5-й по 7-ю недели эмбриогенеза происходит активное деление нервных клеток в перивентрикулярной зоне, а их быстрая миграция после 7-й недели инициирует начало развития кортикальной пластинки, причем «старые» нейроны остаются в нижних слоях коры, а более молодые поднимаются в верхние слои. На этих стадиях развития кортикальная пластинка состоит из двух слоев – тонкой краевой поверхностной зоны и подлежащей пластинки. Краевая зона содержит нейроны, которые большей частью мигрировали тангенциально и задерживают радиальную миграцию пирамидальных нейронов, гарантируя формирование коры по принципу «изнутри-наружу» [23]. Впоследствии краевая зона превращается в первый слой шестислойной коры.

С 9-й по 12-ю недели толщина кортикальной зоны возрастает. С 13-й по 15-ю недели герминогенный матрикс перивентрикулярной зоны прогрессивно истончается за счет миграции большого количества нейронов в наружные слои. К 18-й неделе гестации можно четко различить радиальную организацию коры с шестислойным строением.

Кроме процессов деления и миграции нейронов огромное значение в формировании нормальной коры головного мозга играет развитие внутримозговых связей. Примерно до середины беременности не существует прямых связей между корой и остальной ЦНС. Затем появляются связи между наиболее глубоким 6-м слоем и базальным серым веществом, около 17-й недели гестации нейроны 5-го слоя формируют связи со стволом мозга и спинным мозгом, на 22–27-й неделях нейроны 4-го слоя получают связь с таламусом, и в последнюю очередь на 28–32-й неделях нейроны 2-го и 3-го слоев формируют внутрислоистые межкорковые и межполушарные комиссуральные связи [25].

После окончания нейрогенеза и миграции начинается процесс образования борозд и извилин, который изучен намного хуже, о чем свидетельствует наличие нескольких теорий (напряжения аксонов, несоответствия объема черепа объему мозга, расширения наружной поверхности, порождающего давление внутри этой поверхности), ни одна из которых исчерпывающе не объясняет механизмы формирования уникального рисунка поверхности головного мозга [21].

Анатомические исследования показали, что некоторые извилины медиальных поверхностей полушарий могут определяться в 16–19 недель гестации. К ним относятся парието-окципитальная, шпорная и поясная борозды [22, 27].

Важнейшим критерием образования извилин является развитие Сильвиевой щели, ограничивающей так называемую «островковую» зону на конвексительной поверхности полушарий. «Островок» в сформированном мозге прикрыт небольшими участками височной, теменной и лобной долей. В сроке около 20-ти недель начинается быстрый рост теменной и височной долей и более медленный – лобной. Так как «островковая» зона контролирует области, важные для разговорной речи, слуха, вторичной соматосенсорной и моторной функций, то нарушение ее развития вызывает значимое ухудшение качества жизни [11].

3. Эмбриологические основы формирования пороков

Выявлено, что поражение серого вещества одних и тех же участков коры головного мозга может проявляться различными клиническими синдромами, как бывает, например, при шизофрении, депрессии, зависимости [14]. Тяжесть клинических проявлений связана со степенью кортикальной дисплазии, что указывает на тесную связь между структурой коры головного мозга и его функционированием, поэтому для прогнозирования исходов беременности важно понимать, как и когда возникает тот или иной порок.

3.1. Лиссэнцефалия

Буквально термин «лиссэнцефалия» переводится как «гладкий мозг» и является следствием нарушения миграции нейронов [4]. В случае лиссэнцефалии большое количество нейронов не в состоянии достигнуть кортикальной пластинки, в результате чего они скапливаются между ней и желудочками, формируя слои в обратном порядке. Кора головного мозга сильно утолщена в случае лиссэнцефалии – 10–20 мм по сравнению с толщиной нормальной коры – 2–4 мм. Критический срок, когда закладываются лиссэнцефалические изменения, предшествует срокам начала формирования извилин и составляет 11–13 недель беременности [3].

3.2. Полимикрогирия

Этот порок характеризуется наличием избыточного количества уменьшенных по сравнению с нормой извилин. Он является следствием патологического развития или потери нейронов в глубоких слоях коры и формируется после окончания процессов миграции.

3.3. Микроцефалия

Микроцефалия – редкий порок головного мозга, которому сопутствует патологически малые размеры мозга. При этом снижено общее количество нейронов, что проявляется уже в процессе их деления, соответственно снижается и объем коры. В мягких случаях этот процесс не сопровождается нарушением образования извилин. Однако в более тяжелых вариантах наблюдается сильно истонченная кора и патологически тонкие извилины [4].

3.4. Мегалэнцефалия

Мегалэнцефалия представляет собой порок развития, при котором определяется необычно большой мозг. Эта патология связана с укороченным клеточным циклом, что вызывает образование повышенного количества нейронов. В мягких случаях увеличенный мозг может быть абсолютно нормальным, а в более тяжелых наблюдается усиление «складчатости» [4].

4. Возможности ультразвукового метода в диагностике патологии коры головного мозга

4.1. Сроки выявления борозд коры головного мозга

Еще десять лет назад считалось, что пренатальная диагностика состояний, сопровождающихся нарушением миграции и дифференцировки нервных клеток, возможна не ранее 27–28-ми недель беременности [5, 18, 19].

Однако анатомические исследования показывают, что кора головного мозга остается абсолютно гладкой лишь до 14–16-ти недель беременности, а затем начинают появляться борозды медиальной поверхности полушарий головного мозга и Сильвиева щель, относящаяся к бороздам конвексимальной поверхности [22, 27]. Определение этих борозд на МРТ отмечено к 18–20-ти неделям беременности [13, 17].

Было выявлено, что борозды медиальных поверхностей головного мозга, в частности парieto-окципитальная, шпорная и поясная, появляются раньше и легче визуализируются при ультразвуковом исследовании, чем борозды конвексимальных поверхностей. Вначале борозда определяется как «точка» в ожидаемом месте, затем принимает обязательную «V»-образную форму и в конце образует экзогенную линию, распространяющуюся в мозговое вещество в виде «Y»-образной конфигурации.

Парieto-окципитальная борозда лучше всего определяется в аксиальном скане на уровне верхнего края затылочных рогов боковых желудочков. Впервые она выявляется в 18,5 недель и видна у всех плодов в сроке после 20,5 недель беременности. Шпорная борозда визуализируется в коронарном скане через затылочные доли, начиная с 18,5 недель, а у всех плодов – после 21,9 недель. Поясная борозда выявляется несколько хуже, визуализация рекомендуется в коронарном сечении через таламусы, впервые появляется в 23,2 недели и определяется у всех после 24,3 недель.

Отдельного внимания заслуживает оценка развития так называемой «островковой» зоны. После 17-ти недель беременности в области «островка» определяется

«плато»-образное возвышение в месте, где встречаются обрамляющие его лобная, теменная и височная доли. Вначале углы «плато» тупые, но по мере роста соответствующих долей они заостряются, причем теменная и височная доли растут быстрее, поэтому дистальный угол «островка» может визуализироваться как острый уже с 23,2 недель. Процесс развития «островковой» зоны называется «оперкуляризация» [26].

4.2. Методики по объективизации оценки борозд с помощью ультразвука

Сведения по раннему выявлению борозд вызвали интерес к возможности количественной оценки их размеров. Были проведены исследования по измерению в стандартном аксиальном скане, включающем в себя визуализацию полости прозрачной перегородки, задних рогов боковых желудочков и сосудистых сплетений, глубины Сильвиевой щели – как расстояние между «плато»-образной линией, очерчивающей «островок», и внутренней пластинкой теменной кости. Данные, полученные авторами, свидетельствовали о прогрессивном увеличении глубины Сильвиевой щели с увеличением срока беременности от 5,8 мм в 19 недель до 14,5 мм в 30,6 недель. Щель определялась у всех плодов в 19 недель беременности.

Для измерения ширины парieto-окципитальной борозды рекомендуется более высокий скан, параллельный предыдущему, при котором борозда определяется как треугольник с вершиной, направленной в обратную сторону от средней линии. Ширина парieto-окципитальной борозды увеличивалась также с увеличением срока беременности от значений 0,9 мм в 19 недель до 11,4 мм в 30,6 недель. Борозда определялась у всех плодов с 20-ти недель беременности.

Из аксиального скана, используемого для измерения диаметра мозжечка, датчик разворачивается на 90° до получения коронарного вида задней черепной ямки и шпорной борозды. Глубина борозды измеряется как перпендикуляр между тенториумом и максимально удаленной точкой борозды. Были получены данные об ее увеличении с 1,6 мм в 20 недель до 12,2 мм в 30,6 недель. Визуализация борозды была возможна у всех плодов лишь с 24 недель беременности [2].

Также были предприняты попытки балльной оценки процесса «оперкуляризации». Предложено использовать аксиальный скан, расположенный ниже скана для стандартного измерения бипариетального размера, характеризующегося следующими анатомическими маркерами: обводная цистерна, третий желудочек, нижняя часть полости прозрачной перегородки на уровне ножек мозга. Проводилась оценка соотношения между «плато»-образной поверхностью Сильвиевой щели и задней, ограничивающей щель линией, образованной височной долей, растущей в глубь «островка». Для баллов от 0 до 2 исследовался угол, а для баллов от 3-х до 10-ти – изогнутость линии, обозначающей рост височной доли, внутрь «островка». Для 2-х баллов принят угол в 90° между соответствующими линиями, для 4-х – задняя половина «островка» на 1/4 перекрыта растущей височной долей, для 6-ти – задняя половина перекрыта на 1/2, для 8-ми – на 3/4, и 10 баллов указывают на то,

что вся задняя половина «островка» перекрыта височной долей. При исследованиях 200 беременных женщин в сроках от 22-х до 32-х недель было выявлено прогрессивное увеличение количества баллов с увеличением срока беременности и расширение интервала разброса результатов после 29-ти недель. Например, если для срока в 23 недели нормальным диапазоном является оценка от 0 до 2-х баллов, то в 32 недели – средним значением будут являться 8 баллов, но диапазон колебаний составит от 6-ти до 10-ти баллов [20].

Таким образом, до недавнего времени пороки коры головного мозга в основном диагностировались в конце 2-го или в 3-м триместре беременности, то есть после наступления сроков жизнеспособности плода. Однако данные эмбриологических исследований, без знания которых невозможно оценивать нормальную анатомию, свидетельствуют о том, что формирование пороков происходит на 3-4-м месяцах беременности. Прогноз при патологии коры головного мозга неблагоприятен для качества жизни новорожденного. Поэтому особую ценность имеют исследования о возможности более ранней диагностики пороков этой группы. Применены и усовершенствованы методики измерения глубины Сильвиевой щели, ширины парието-окципитальной и шпорной борозд, а также определение степени «оперкуляризации» островковой зоны позволит составить процентильные региональные нормативы этих показателей. Представляется важным разработать алгоритм оценки развития коры головного мозга в ходе скринингового ультразвукового исследования 2-го триместра и критерии для дальнейшего дообследования пациентов с помощью метода МРТ при подозрении на наличие порока.

Литература

1. Медведев, М. В. Пренатальная эхография / под ред. М. В. Медведева. – М.: Реальное время, 2005. – С. 130–136.
2. Alonso, I., Borenstein M., Grant G. et al. Depth of brain fissures in normal fetuses by prenatal ultrasound between 19 and 30 weeks of gestation / *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 693–699.
3. Aronica, E., Becker A. J., Spreafico R. Malformations of cortical development / *Brain Pathol.* 2012 May; 22(3):380–401.
4. Barkovich, A. J., Kuzniecky R. I., Jackson G. D. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development / *Neurology.* 2005 Dec 27; 65(12): 1873–87.
5. Blaas, H. G., Eik-Nes S. H., Kiserud T. et al. Lissencephaly type I. 1992; <http://TheFetus.net/> [Accessed 26 May 2004].
6. Buysse, K., Riemersma M., Powell G. Et al. Missense mutations in β -1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 1 (B3GNT1) cause Walker-Warburg syndrome / *Hum Mol Genet.* 2013 May 1; 22(9):1746–54.
7. Carroll, S. G. M., Porter H., Abdel-Fattah S. et al. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal brain abnormalities / *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 16, № 2. – P. 149–153.
8. Chi, J. G., Dooling E. C., Gilles F. H. Gyral development of the human brain / *Ann Neurol.* 1977; 1: 86–93.
9. Desmond, M. E., Jacobson A. G. Embryonic brain enlargement requires cerebrospinal fluid pressure / *Dev Biol.* 1977 May; 57(1):188–98.

10. Dorovini-Zis, K., Dolman C. L. Gestational development of brain / *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 192–195.
11. Fees-Higgins, A., Larroche J. C. Development of the Human Fetal Brain // *An Anatomical Atlas.* – Masson: Paris, 1987. – P. 13–189.
12. Fry, A. E., Cushion T. D., Pilz D. T. The genetics of lissencephaly / *Am J. Med. Genet C Semin Med Genet.* 2014 Jun; 166C (2):198–210.
13. Girard, N., Raybaud C., Gambarelli D. et al. Fetal brain MR imaging / *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9: 19–56.
14. Goodkind, M., Eickhoff S. B., Oathes D. J. et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness // *JAMA Psychiatry.* 2015 Apr; 72(4):305–15.
15. Kari, C., Deole N., editors. Prenatally diagnosed anomalies of the central nervous system: the experience of ten years // *Abstracts of the 20th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2010. – Vol. 36, Issue S1. – P. 224–225.
16. Kato, M., Dobyns W. B. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Spec No 1. – P. 89–96.
17. Levine, D., Barnes P. D. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging // *Radiology.* – 1999; 210: 751–758.
18. McGahan, J. P., Pilu G., Nyberg D. A. Cerebral malformations // *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies* Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2003; 221–290.
19. Monteagudo, A., Timor-Tritsch I. E. Fetal neurosonography of congenital brain anomalies // *Ultrasonography of the Prenatal and Neonatal Brain.* – New York, NY, 2001.
20. Quarello, E., Stirnemann J., Ville Y. et al. Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008.
21. Raybaud, C., Ahmad T., Rastegar N. et al. The premature brain: developmental and lesional anatomy // *Neuroradiology.* 2013 Sep; 55 Suppl 2:23–40.
22. Ronan, L., Fletcher P. C. From genes to folds: a review of cortical gyrification theory // *Brain Struct Funct.* 2015 Sep; 220(5):2475–83.
23. Siegenthaler, J. A., Pleasure S. J. We have got you 'covered': how the meninges control brain development // *Curr Opin Genet Dev.* 2011 Jun; 21(3):249–55.
24. Stevens, E., Carss K. J., Cirak S. et al. Mutations in B3GALNT2 cause congenital muscular dystrophy and hypoglycosylation of α -dystroglycan // *Am J. Hum Genet.* 2013 Mar 7; 92(3):354–65.
25. Sun, T., Hevner R. F. Growth and folding of the mammalian cerebral cortex: from molecules to malformations // *Nat Rev Neurosci.* 2014 Apr; 15(4):217–32.
26. Toi, A., Lister W. S., Fong K. W. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2004; 24: 706–715.
27. Volpe, J. J. Neuronal proliferation, migration, organization and myelination // In *Neurology of the Newborn*, Volpe J. J. (ed.). W. B. Saunders: Philadelphia, PA, 1995; 43–90.
28. Vuillaumier-Barrot, S., Bouchet-Séraphin C., Chelbi M. et al. Identification of mutations in TMEM5 and ISPD as a cause of severe cobblestone lissencephaly // *Am J. Hum. Genet.* – 2012 Dec 7; 91(6):1135–43.
29. Yoneda, Y., Haginoya K., Kato M. et al. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly // *Ann Neurol.* 2013 Jan; 73(1):48–57.

Поступила 4.06.2018 г.