



Дефекты нервной трубки: современные представления об этиологии, дородовой профилактике и возможностях ранней диагностики

Л.А. Чугунова[✉], А.А. Пискулина, К.В. Костюков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен обзор литературных данных об этиологии, профилактике и возможностях ранней диагностики дефектов нервной трубки. Уделено внимание причинам и факторам риска развития данной патологии. Разбираются различные патогенетические механизмы формирования незаращения нервной трубки, в том числе роль фолиевой кислоты в профилактике его возникновения. Освещены основные этапы ультразвуковой оценки структур центральной нервной системы в I триместре беременности. Приведена методика получения основных ульт-развуковых изображений, позволяющих идентифицировать открытый спинальный дизрафизм. Цель обзора – представление современных данных об этиологии, профилактике и возможностях ранней диагностики. По ключевым словам «дефект нервной трубки», «spina bifida», «пренатальная диагностика», «фолиевая кислота», «менингомиелоцеле», «миелошизис» проведен анализ отечественных и зарубежных лите-ратурных баз данных: elibrary, Medline/PubMed, Embase, Crossref, РИНЦ. В соответствии с поставленной целью отобрано для анализа 25 источ-ников литературы. Осведомленность практикующих специалистов о методах дородовой профилактики и возможностях ранней перина-тальной ультразвуковой диагностики дефектов нервной трубки позволит снизить частоту данной патологии, уменьшить показатели детской заболеваемости и повысить эффективность оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: дефект нервной трубки, spina bifida, пренатальная диагностика, фолиевая кислота, менингомиелоцеле, миелошизис **Для цитирования:** Чугунова Л.А., Пискулина А.А., Костюков К.В. Дефекты нервной трубки: современные представления об этиологии, дородовой профилактике и возможностях ранней диагностики. Consilium Medicum. 2023;25(8):491–496. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202350

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Neural tube defects: current view on etiology, prenatal prevention, and early diagnosis. A review

Liliyana A. Chugunova[✉], Alexandra A. Piskulina, Kirill V. Kostiuikov

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

A literature review on the etiology, prevention, and early diagnosis of neural tube defects is presented, focusing on the causes and risk factors for these disorders. Various pathogenetic mechanisms for neural tube defects and the role of folic acid in their prevention are described. The main stages of ultrasound evaluation of the central nervous system structures in the first trimester of pregnancy are addressed. A basic ultrasound imaging technique that allows to identify spina bifida is provided. This review aims to present current data on the etiology, prevention, and early diagnosis of neural tube defects. A search was conducted in domestic and foreign literature databases (eLIBRARY, Medline/PubMed, Embase, Crossref, RSCI) using the keywords "neural tube defect," "spina bifida," "prenatal diagnosis," "folic acid," "meningomyelocele," "myeloschisis." Twenty-five papers met the selection criteria and were included in the review. Healthcare providers' awareness of the methods of prenatal prophylaxis and the possibilities of early perinatal ultrasound diagnosis of neural tube defects will reduce their incidence and infant morbidity rates and increase the effectiveness of medical care.

Keywords: neural tube defect, spina bifida, prenatal diagnosis, folic acid, meningomyelocele, myeloschisis

For citation: Chugunova LA, Piskulina AA, Kostiuikov KV. Neural tube defects: current view on etiology, prenatal prevention, and early diagnosis. A review. Consilium Medicum. 2023;25(8):491–496. DOI: 10.26442/20751753.2023.8.202350

Введение

Ежегодно в России регистрируется около 23,04 случая пороков развития на 1 тыс. рождений [1], при этом пороки центральной нервной системы (ЦНС) занимают лидирующее место, уступая лишь врожденным порокам

развития (ВПП) сердечно-сосудистой системы. Дефекты нервной трубки (ДНТ) имеют большой удельный вес среди ВПП ЦНС, частота их варьирует в широких пределах в зависимости от региона и составляет в среднем 12,15 на 10 тыс. живорожденных [2]. По данным различных иссле-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чугунова Лилияна Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_chugunova@oparina4.ru

Пискулина Александра Александровна – ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_piskulina@oparina4.ru

Костюков Кирилл Витальевич – д-р мед. наук, рук. отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: k_kostukov@oparina4.ru

[✉]Liliyana A. Chugunova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_chugunova@oparina4.ru

Alexandra A. Piskulina – Medical Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_piskulina@oparina4.ru

Kirill V. Kostiuikov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: k_kostukov@oparina4.ru

дований, профилактический прием препаратов фолиевой кислоты (ФК) в 70% случаев снижает риск возникновения данной патологии [3], но, к сожалению, полностью его не исключает. Принято считать, что этиология ДНТ мультифакториальная, при этом существенное негативное влияние оказывают материнские факторы риска, такие как диабет, ожирение, прием препаратов, нарушающих метаболизм ФК (вальпроевая кислота, триамтерен, триметоприм, сульфасалазин и др.). Также существуют синдромальные случаи ДНТ, часто связанные с хромосомными аномалиями, но они составляют менее 10% всех дефектов [4].

Результаты исследований последних лет сместили фокус поиска причин на генетическую составляющую порока. Выявление в некоторых семьях случаев рецидива ДНТ при последующих беременностях подтверждает генетическое влияние на возникновение данной патологии [5, 6]. Хотя известно более 200 генетических мутаций, вызывающих ДНТ у лабораторных животных, в частности у мышей, достигнут довольно ограниченный прогресс в определении молекулярной основы, ассоциированной с ДНТ у человека. Анализ последовательности генов-кандидатов, связанных с их ролью на моделях мышей, выявил предполагаемые мутации в нескольких генах, но только у небольшого числа лабораторных животных. Так, в 2021 г. L. Gabriel и соавт. выявили мозаицизм в генах *Vangl1* и *Vangl2* у эмбрионов мышей с тяжелыми ДНТ [7]. Ранее A. Robinson и соавт. обнаружили мутации в гене *Vangl2* у плодов человека с краниорахишизисом и у людей со спинальной дизрафией [8].

Ассоциативные исследования распространенных полиморфных вариантов, особенно связанных с одноуглеродным метаболизмом ФК, указывают на такие факторы риска ДНТ, как дефект фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Тем не менее мутация только одного конкретного гена, связанного с метаболизмом ФК, не может рассматриваться как основная детерминанта риска ДНТ. Существуют исследования, подтверждающие мультифакториальную природу возникновения ДНТ. Так, сочетание мутации генов *MTHFR* и *MTRR* с недостатком в организме человека различных поливитаминов, в том числе витамина B_{12} , может в три раза увеличивать риск данного порока [9]. В работе M. Toeroel и соавт. доказана взаимосвязь между aberrантной экспрессией гена тромбоза фактора роста альфа-рецептора (PDGFRA) и возникновением ДНТ как у мышей, так и у людей [10]. Возможно, потребуются крупномасштабные исследования, чтобы обеспечить достаточную статистическую мощь, убедительно проверить, действительно ли такие сочетания факторов являются причинами ДНТ.

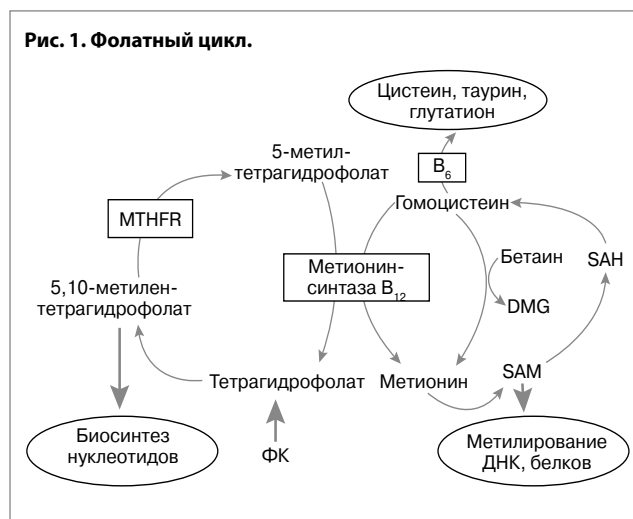
Роль ФК

ФК является синтетической формой природного витамина B_9 – фолата (от латинского *folium*, что обозначает «листок»), водорастворимого витамина группы В. Природный витамин B_9 поступает в организм человека извне в составе различных пищевых продуктов, таких как бобовые, спаржа, артишоки, яйца, зеленые листовые овощи (шпинат, рукола, капуста), свекла, цитрусовые, брюссельская капуста, брокколи, орехи и семена, говяжья печень, зародыши пшеницы, папайя, бананы, авокадо и др. В некоторых странах ФК обогащают рафинированные зерновые продукты (белая мука, хлеб, крупы и хлопья для завтрака). Известно, что, поступая в организм человека, фолаты превращаются в биологически активные вещества, участвующие в фундаментальных процессах его развития.

Эффекты ФК:

- стимулирует эритропоэз;
- участвует в синтезе аминокислот (в том числе метионина, серина, глицина), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, витаминов);

Рис. 1. Фолатный цикл.



- участвует в обмене холина, гистидина;
- является важным сопутствующим фактором в метилировании ДНК и РНК;
- способствует регенерации мышечной ткани;
- влияет на развитие быстро растущих тканей (кожа, оболочки желудочно-кишечного тракта, костный мозг).

Особенно велика роль этого витамина в сфере женского здоровья и в период беременности. Доказано, что фолаты выполняют функцию защиты плода от действия тератогенных и повреждающих факторов, способствуют нормальному созреванию и функционированию плаценты, имеют эстрогеноподобное действие, что позволяет снижать прием гормонов при заместительной гормональной терапии. Но для того, чтобы ФК начала работать в организме человека, ей нужно пройти фолатный цикл (рис. 1), ключевой момент которого – преобразование метионина из гомоцистеина. Этот каскадный процесс превращения ФК в доступное для усваивания организмом производное – 5-метилтетрагидрофолат – контролируется важными ферментами, в частности, метилентетрагидрофолатредуктазой.

Выявлены различные причины нарушения фолатного цикла: мутации генов ферментов фолатного цикла *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*, дефицит ФК, дефицит витаминов B_6 и B_{12} – непосредственных кофакторов ферментов фолатного цикла. Кроме того, известны и другие факторы риска – заболевания желудочно-кишечного тракта, приводящие к нарушению всасывания витаминов и ФК, патологии почек, нарушения диеты, длительный прием некоторых лекарственных препаратов (метотрексат, противосудорожные, противозипептические средства и др.).

Таким образом, недостаток или нарушение обмена ФК приводит к тому, что в клетках организма, плазме крови накапливается гомоцистеин, обладающий достаточно выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием. Изучены последствия гипергомоцистеинемии на организм человека. Так, она приводит к различным осложнениям в репродуктивном здоровье женщины, таким как фетоплацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, формирование ВПР плода (ДНТ, аномалия лицевого скелета, атрезии пищевода, конотрункальные пороки сердца, волчья пасть, пороки развития мочевыводящих путей и омфалоцеле), риску антенатальной гибели плода. Гипергомоцистеинемия может служить фактором риска развития онкологических заболеваний (колоректальная аденокарцинома, рак молочной железы и яичников), мегалобластной анемии, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, атеротромбоз).

Дозирование ФК. Существуют общепринятые уровни оптимального суточного дозирования ФК, основанные на многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях:

- для взрослого человека суточная доза ФК составляет около 400 мкг;
- для детей, в зависимости от возраста, требуется от 50 до 400 мкг;
- наиболее актуальным прием ФК становится для женщин, которые планируют беременность. Стандартная дозировка для них – от 400 до 1000 мкг/сут;
- особенно важен прием этого витамина для женщин, у которых есть ВПР – *spina bifida* или расщепление позвоночника, либо они уже имеют ребенка с такой патологией. Для них в плановом порядке нужна большая доза – около 4000 мкг.

Следует иметь в виду, что витаминный препарат и дозировка назначаются акушером-гинекологом в индивидуальном порядке в рамках прегравидарной подготовки не менее чем за 3 мес до планируемой беременности с учетом соматического статуса пациентки и ее анамнеза. Для каждого биологически активного вещества есть свои особенности. Так, для улучшения доступности ФК ее назначают в сочетании с некоторыми витаминами – B_{12} , B_6 , С. Сочетание с цинком, напротив, приводит к образованию нерастворимого комплекса, что препятствует усвоению фолата. Надо учитывать и то, что препараты витамина B_9 выпускаются для профилактики и для лечения. Переизбыток ФК (и витамина B_{12}) при приеме терапевтического препарата вместо профилактического может привести к таким серьезным последствиям, как нарушение поведенческой реакции у ребенка, риск рождения ребенка с аутизмом [11].

Варианты ДНТ

ДНТ включают в себя группу нозологических форм, большинство из которых с помощью визуальной диагностики, возможно идентифицировать уже в рамках скрининга I триместра с 11 по 14-ю неделю беременности и в случае выявления порока прервать беременность. К абсолютно летальным порокам относятся акрания/экзэнцефалия/анэнцефалия. Крайне неблагоприятный исход имеют такие грубые пороки ЦНС, как алобарная голопрозэнцефалия, инициефалия и некоторые формы черепно-мозговых грыж. Наибольшую сложность в диагностике и принятии решений вызывают пороки, являющиеся нелетальными, но приводящие к тяжелой инвалидности ввиду выраженных неврологических нарушений. К таким порокам относятся спинномозговые грыжи (*spina bifida*) – дефект развития позвоночника в результате нарушения нейруляции на 3 и 4-й неделях внутриутробного развития.

Spina bifida подразделяется на закрытую и открытую, изолированную или в составе синдромов. Закрытая *spina bifida* (*occulta*) является наиболее благоприятным видом спинального дизрафизма и представляет собой дефект позвоночника, покрытый кожей, без вовлечения церебральных структур в патологический процесс. Открытая *spina bifida* может быть представлена несколькими типами: с формированием грыжевого выпячивания через дефект позвоночника и вышележащих тканей (менингоцеле – с жидкостным содержимым, миеломенингоцеле – в состав также входит ткань спинного мозга) и без формирования грыжевого выпячивания (рахишизис – спинной мозг остается открытым в спинномозговом канале). Миеломенингоцеле и рахишизис являются составной частью мальформации Арнольда–Киари II типа (Киари 2), для которой характерно вклинение мозжечка и ствола мозга в большое затылочное отверстие, что приводит в дальнейшем к развитию гидроцефалии и тяжелой инвалидизации. Основным проявлением данной патологии является снижение двигательной активности и чувстви-

тельности ниже уровня поражения, проявляющееся в виде парезов и параличей нижних конечностей, дисфункции тазовых органов.

Возможность пренатальной диагностики ВПР нервной трубки

Возможность пренатальной диагностики ВПР нервной трубки продолжает оставаться актуальной задачей, несмотря на значительный прорыв в ранней генетической диагностике хромосомных аномалий и пороков развития, в том числе и аномалий головного (ГМ) и спинного мозга. В большинстве случаев диагностика открытого спинального дизрафизма приходится на скрининг II триместра в сроке 19–21 нед беременности. Классическими ультразвуковыми признаками Киари 2 являются: форма черепа «лимон», деформация мозжечка по типу «банан» вследствие его вклинения в большое затылочное отверстие, вентрикуломегалия, открытая спинномозговая грыжа (миеломенингоцеле и рахишизис). В многочисленных исследованиях последних лет выявлена ассоциация спинального дизрафизма с различными структурными аномалиями ЦНС (нарушение миграции нейронов, перивентрикулярная гетеротопия, полимикрогирия, дисплазия мозжечка и мозолистого тела) [12–25].

Учитывая прогресс последних десятилетий в области фетальной медицины и возможность внутриутробной

Рис. 2. Ультразвуковые признаки открытой spina bifida в I триместре беременности (11–14 нед). Оценка ГМ.

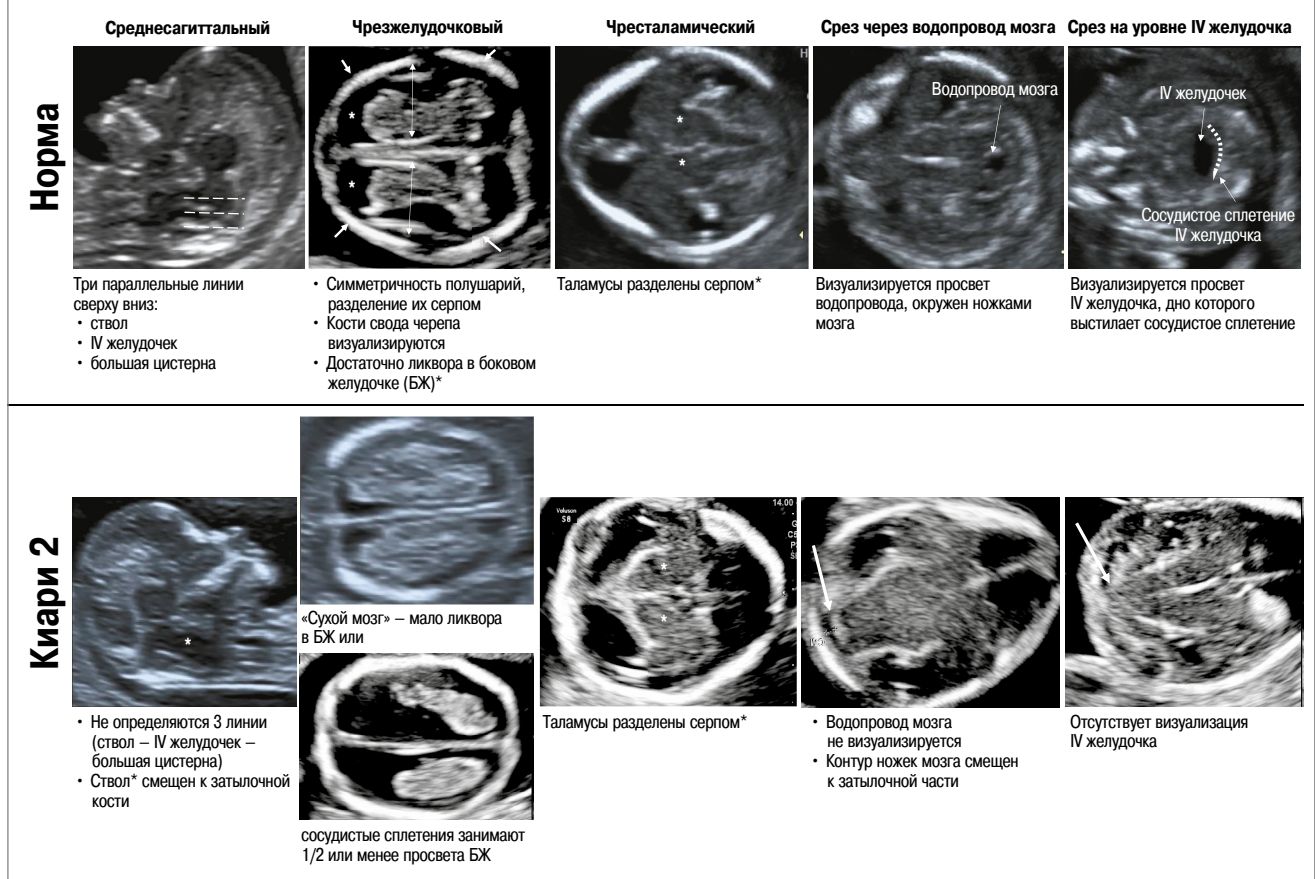
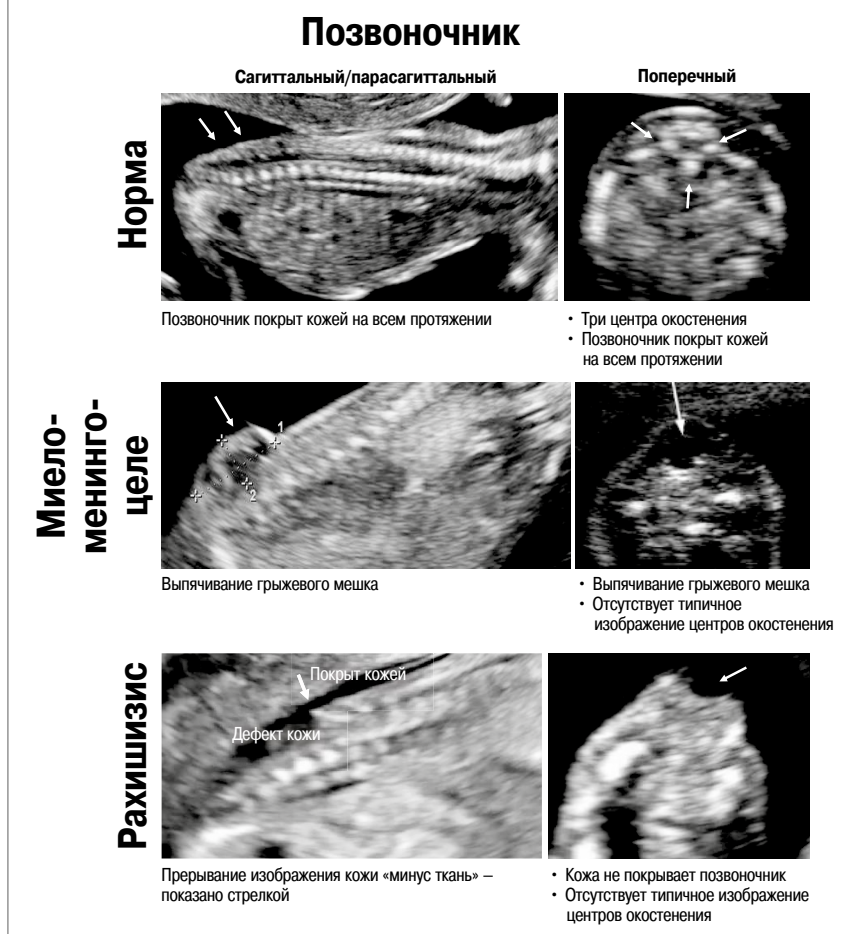


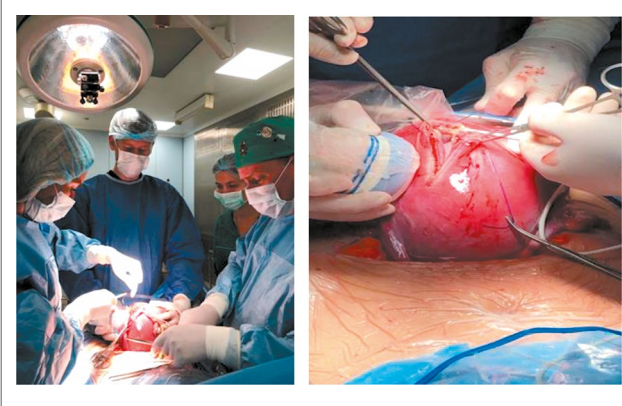
Рис. 3. Ультразвуковые признаки открытой spina bifida в I триместре беременности (11–14 нед). Оценка позвоночника.



коррекции spina bifida, входящей в состав Киари 2, диагностический фокус данной патологии сместился на внутричерепные критерии. Поиск новых возможностей раннего выявления врожденных аномалий привел многих специалистов к осознанию того, что у плода уже в I триместре беременности можно получать точно такие же эхографические срезы анатомических структур ГМ, как и при нейросонографии у детей первого года жизни. Таким образом, в мировую практику пришло понятие «нейросонография» плода, а вместе с ним, первые результаты выявления спинального дизрафизма на основании изменения структур и положения задних отделов ГМ у плода уже в рамках скрининга I триместра беременности [13].

Методики ультразвуковой оценки структур ЦНС в I триместре беременности. Мозговые структуры плода в I триместре беременности оцениваются в трех плоскостях: аксиальной, сагиттальной и коронарной. В средне-сагиттальной плоскости пропорциональное соотношение структур: ствол – IV желудочек – большая цистерна, а именно визуализация их в виде трех параллельных линий, рассматривается как норма (рис. 2). В аксиальной плоскости оцениваются следующие эхографические срезы ГМ: чрезжелудочковый, чресталамический, срез через водопровод мозга

Рис. 4. Внутриутробная коррекция spina bifida.
Фотоматериал из операционной ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».



и срез через IV желудочек. Факт смещения заднего края сильвиева водопровода к контуру затылочной кости и отсутствие визуализации IV желудочка в аксиальном срезе, а также уменьшение расстояния между задним контуром ствола и затылочной костью в сагиттальном срезе являются маркерами открытого спинального дизрафизма, что требует прицельного изучения позвоночника.

Позвоночник оценивается в трех срезах – сагиттальном, поперечном и коронарном (рис. 3). В норме позвоночник покрыт кожей на всем протяжении, визуализируются его 3 центра окостенения, отсутствует искривление. Эхографическими признаками открытого спинального дизрафизма являются следующие находки: дефект кожи, наличие грыжевого выпячивания, отсутствие типичного изображения центров окостенения. Дополнительно проводится поиск сочетанных патологических состояний, таких как искривление (кифоз/сколиоз), гемивертебра и др.

Возможности лечения spina bifida

В настоящее время возможны 2 варианта лечения открытого спинального дизрафизма. Стандартная тактика заключается в закрытии дефекта в течение 1-х суток после рождения ребенка, при необходимости возможна установка шунта в полость желудочков ГМ (вентрикулоперитонеальное шунтирование). Второй вариант лечения – внутриутробная коррекция spina bifida, выполняемая на сроке беременности 19–26 нед. В мировой литературе имеются экспериментальные и клинические данные, указывающие, что пренатальное закрытие дефекта предотвращает или существенно снижает развитие аномалии Киари 2 и улучшает моторную функцию нижних конечностей [15, 16]. В нашей стране с 2019 г. внутриутробные операции при Киари 2 активно проводятся командой акушеров-гинекологов и детских нейрохирургов в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (рис. 4). Данная операция относится к «открытой» фетальной хирургии, когда разрез передней брюшной стенки беременной и стенки матки обеспечивает доступ к плоду. Цель данного лечения – прекратить дальнейшее внутриутробное повреждение спинного мозга и предотвратить, уменьшить или дать обратное развитие аномалии Киари 2. После внутриутробной операции пациентка регулярно наблюдается врачами центра вплоть до момента родоразрешения, которое проводится путем кесарева сечения. В течение всего периода беременности пациентка находится под патронажем благотворительного фонда «Spina bifida», который оказывает многостороннюю помощь, в том числе финансовую. После рождения ребенок также патронируется специалистами фонда. С целью улучшения качества образовательного процесса специалистов во всех регионах страны и расширения их кругозора в области воз-

можной помощи ребенку на этапе его внутриутробного развития фонд проводит бесплатный обучающий курс по пренатальной ультразвуковой диагностике ВПР ЦНС. Лекторами данного курса являются врачи-эксперты ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Перспективы детей со spina bifida

Безусловно, прогноз качества жизни людей со spina bifida зависит от многих факторов, в том числе уровня начала поражения позвоночника, наличия/отсутствия гидроцефалии, нарушения работы сфинктеров и тазовых органов. При этом дети, рожденные с данной патологией, интеллектуально полноценны.

Внутриутробная коррекция spina bifida дает возможность еще до рождения закрыть дефект позвоночника и тем самым прекратить ликворею и смещение задних отделов ГМ в большое затылочное отверстие, тем самым значительно улучшить постнатальные исходы. Такие дети имеют большой шанс стать самостоятельными и независимыми от родителей и помощников, жить полноценной жизнью, посещать детский сад и школу, получать образование, заниматься творчеством, спортом и создавать семьи.

Заключение

ДНТ представляют собой группу врожденных аномалий развития с широким спектром клинических проявлений: от летальных вариантов до незначительных проявлений. Открытый спинальный дизрафизм является наиболее распространенным и тяжелым из всей группы нелетальных ВПР ЦНС.

Прием препаратов ФК в рамках индивидуального плана прегравидарной подготовки позволяет значительно снизить риск возникновения ДНТ, однако полностью не исключает его ввиду мультифакториальной этиологии порока.

Ультразвуковая диагностика открытого спинального дизрафизма в рамках скрининга I триместра беременности позволяет семье сделать оптимальный выбор дальнейшей тактики с учетом морально-этических взглядов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

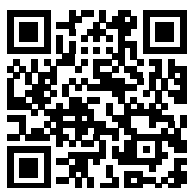
Consent for publication. The authors obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

Литература/References

1. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(6):30-8 [Demikova NS, Podol'naia MA, Lapina AS. Chastota i vremennye trendy defektov nervnoi trubki v regionakh Rossiiskoi Federatsii. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019;64(6):30-8 (in Russian)].
2. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Кобринский Б.А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(2):72-7 [Demikova NS, Lapina AS, Podol'naia MA, Kobrinskii BA. Dinamika chastoty vrozhdennykh porokov razvitiia v RF (po dannym federal'noi bazy monitoringa VPR za 2006–2012 gg.). *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(2):72-7 (in Russian)].
3. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338(8760):131-7.
4. Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (I): full aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007;46:325-35.
5. Dretzner ER, George TM, Etchevers HC, et al. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol*. 2005;27:515-24.
6. Harris MJ, Juriloff DM. Mouse mutants with neural tube closure defects and their role in understanding human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79:187-210.
7. Gabriel L, Maniou E, Edwards TJ, et al. Cell non-autonomy amplifies disruption of neurulation by mosaic Vangl2 deletion in mice. *Nat Commun*. 2021;12(1):1159. DOI:10.1038/s41467-021-21372-4
8. Robinson A, Escuin S, Doudney K, et al. Mutations in the planar cell polarity genes CELSR1 and SCRIB are associated with the severe neural tube defect craniorachischisis. *Hum Mutat*. 2012;33(2):440-7. DOI:10.1002/humu.21662
9. Wilson A, Platt R, Wu Q, et al. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B₁₂) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab*. 1999;67:317-23.
10. Toepoel M, Steegers-Theunissen RP, Ouborg NJ, et al. Interaction of PDGFRA promoter haplotypes and maternal environmental exposures in the risk of spina bifida. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(7):629-36. DOI:10.1002/bdra.20574
11. Egorova O, Myte R, Schneede J, et al. Maternal blood folate status during early pregnancy and occurrence of autism spectrum disorder in offspring: a study of 62 serum biomarkers. *Mol Autism*. 2020;11(71):7. DOI:10.1186/s13229-020-0315-z
12. Paladini D, Malinger G, Birnbaum R, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 2: performance of targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(4):661-71. DOI:10.1002/uog.23616
13. Volpe N, Dall'Asta A, Di Pasquo E, et al. First-trimester fetal neurosonography: technique and diagnostic potential. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(2):204-14.
14. Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U, et al. DEGUM, ÖGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall Med*. 2019;40(2):176-93.
15. Tulipan N, Wellons JC 3rd, Thom EA; MOMS Investigators. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(6):613-20.
16. Houtrow AJ, Burrows PK, Thom EA. Comparing neurodevelopmental outcomes at 30 months by presence of hydrocephalus and shunt status among children enrolled in the MOMS trial. *J Pediatr Rehabil Med*. 2018;11(4):227-35.
17. Greene ND, Copp AJ. Models of neural tube defects: investigating preventive mechanisms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;135C(1):31-41. DOI:10.1002/ajmg.c.30051
18. Galea GL, Maniou E, Edwards TJ, et al. Cell non-autonomy amplifies disruption of neurulation by mosaic Vangl2 deletion in mice. *Nat Commun*. 2021;12(1):1159. DOI:10.1038/s41467-021-21372-4
19. Callen AL, Filly RA. Supratentorial abnormalities in the Chiari II malformation, I: the ventricular "point". *J Ultrasound Med*. 2008;27(1):33-8.
20. Callen AL, Stengel JW, Filly RA. Supratentorial abnormalities in the Chiari II malformation, II: tectal morphologic changes. *J Ultrasound Med*. 2009;28(1):29-35.
21. Wong SK, Barkovich JA, Callen AL, Filly RA. Supratentorial Abnormalities in the Chiari II Malformation, III: The Interhemispheric Cyst. *J Ultrasound Med*. 2009;28(8):999-1006. DOI:10.7863/jum.2009.28.8.999
22. Filly MR, Filly RA, Barkovich AJ, Goldstein RB. Supratentorial Abnormalities in the Chiari II Malformation, IV: The Too-Far-Back Ventricle. *J Ultrasound Med*. 2010;29(2):243-48. DOI:10.7863/jum.2010.29.2.243
23. Finn M, Sutton D, Atkinson S, et al. The aqueduct of Sylvius: a sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(6):640-5. DOI:10.1002/uog.10088
24. Leibovitz Z, Shkolnik C, Krajden Haratz K, et al. Assessment of fetal midbrain and hindbrain in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography. Part 1: comparison of new and established nomograms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(5):575-80. DOI:10.1002/uog.13308
25. Volcik KA, Shaw GM, Lammer EJ, et al. Evaluation of infant methylenetetrahydrofolate reductase genotype, maternal vitamin use, and risk of high versus low level spina bifida defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67(3):154-7. DOI:10.1002/bdra.10008

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.09.2023



OMNIDOCOR.RU