

Н. В. Маркевич, С. О. Печеник, Л. І. Лотоцька-Волкова, Г. Р. Акоюн

## ПРЕНАТАЛЬНИЙ І НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ СИНДРОМУ НІЙМЕГЕН У ПОПУЛЯЦІЇ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ УКРАЇНИ

ДУ «Інститут спадкової патології АМН України», Львів

Профілактика інвалідності дитинства належить до пріоритетних світових медико-соціальних проблем і є одним із головних напрямків соціальної політики держави в діяльності охорони здоров'я. Зважаючи на значний внесок спадкової патології у структуру перинатальної смертності, дитячої захворюваності й інвалідності, ефективна медична допомога у сім'ях високого ризику повинна базуватися на медико-генетичних засадах і включати прекоцепційну профілактику, пренатальну діагностику та впровадження поняття «плід як пацієнт» [1–3]. Пренатальна діагностика — ефективний засіб профілактики спадкової патології, який дозволяє виявити більшу частину вроджених вад розвитку, хромосомних і моногенних захворювань, особливо таких, що потребують хірургічної або терапевтичної корекції відразу після народження дитини [4–7].

Сучасні рекомендації передбачають ультразвукове обстеження у другому триместрі вагітності — між 19-м і 22-м тижнем. У структурі аномалій центральної нервової системи (ЦНС) у плода, які діагностуються на пізніх етапах розвитку, особливе місце належить мікроцефалії [8–12]. Мікроцефалія (МЦ) — це дефект розвитку, який проявляється зменшенням розмірів головного мозку та мозкового відділу черепа. Через зменшення окружності черепа та закриття тім'ячка і швів на перших місяцях після народження, лицевий череп із розвитком усе більше переважає над мозковим. Чим менша ок-

ружність голови, тим більший ризик розвитку розумового відставання [13].

Постнатально мікроцефалією вважають зменшення окружності голови більше ніж на 2 стандартних відхилення від медіани або менше ніж 3 процентиля. У практиці пренатальних досліджень однозначної думки немає й інформативним вважають як зменшення на 2 [10], так і на 3–4 стандартних відхилення [11].

Частота МЦ серед новонароджених оцінюється різними авторами в діапазоні між 1 : 6250 — 1 : 8500 пологів, а у контингенті дітей після першого року життя істотно зростає — до 1,6 на 1000 народжених. Це пов'язують із прогресуванням МЦ після порушень мозкового кровообігу, перенесених у перинатальному періоді, або в результаті нейродегенеративних чи нейрогенетичних процесів [11]. Вроджена МЦ може бути ізольованою (первинна МЦ), а може бути асоційованою з низкою інших симптомів, пов'язаних або не пов'язаних із ЦНС [12]. При первинній МЦ рухова сфера відносно збережена, неврологічна симптоматика виражена слабо. Вторинна МЦ, як правило, супроводжується значними порушеннями моторики, частіше за типом дитячого церебрального паралічу, судомами та більш сильним ураженням інтелектуального розвитку [13].

Первинна МЦ — генетично гетерогенна патологія, яка може бути наслідком тератогенних впливів на ембріон і плід іонізуючої радіації, деяких

TORCH-інфекцій (токсоплазмоз, цитомегаловірус, краснуха), хімічних речовин (етиловий спирт, ртуть, антикоагулянти), материнської фенолкетонурії [14]. У системі реєстрації моногенних ознак людини OMIM накопичено інформацію про 388 синдромів і 118 білків, асоційованих з МЦ [14]. У переважній більшості випадків ризик повторного народження дитини з первинною МЦ сягає 25 % [15]. Одна з найбільш поширених моногенних форм МЦ — аутосомно-рецесивна первинна мікроцефалія (МСРН), розвиток якої пов'язаний з порушенням проліферації нервових клітин [16]. Поряд із цим, трапляються форми з аутосомно-домінантним і Х-зчепленим рецесивним типами успадкування, а на загал, МЦ притаманна для 377 моногенних захворювань і є ознакою клінічної маніфестації синдромів хромосомної нестабільності (СХН), метаболічних ферментопатій, хвороб імпринтингу, нейродегенеративних станів та ін. [14]. Прогрес в ідентифікації генів, асоційованих із розвитком головного мозку, відкриває нові можливості для застосування пренатальної діагностики в сім'ях підвищеного ризику.

Мікроцефалія, як типова ознака моногенних СХН, асоціюється з імунодефіцитом і підвищеним ризиком онкологічних процесів [17]. Підвищений ризик онкологічної патології мають не лише пацієнти з СХН, але й гетерозиготні носії мутацій, що особливо демонстративно на прикладі синдрому Ніймеген [18–21]. Синдром Ній-



меген, або NBS (Nijmegen Breakage Syndrome), — це автосомно-рецесивне захворювання, якому притаманні вроджена МЦ, помірний дизморфізм обличчя («птахоподібне обличчя»), скошене чоло, гіоплазія нижньої щелепи, збільшені вуха, коротка шия), затримка росту, комбінований T/B імунodefіцит, рецидивні респіраторні захворювання, хромосомна нестабільність, висока чутливість до іонізуючої радіації та підвищена схильність до розвитку лімфоретикулярних пухлин [17]. На відміну від інших форм МЦ, затримка психомоторного розвитку, неврологічні порушення і розумове відставання не притаманні для NBS. Через надзвичайно високу чутливість до іонізуючої радіації пацієнти потребують застосування ядерно-магнітного резонансу й особливих схем радіо- та хіміотерапії пухлин [17; 22]. Рентгеновське дослідження значно погіршує перебіг захворювання, сприяє онкогенній трансформації клітин, проте неминуче у часто хворіючих дітей за умов низької настороженості лікарів щодо асоціації МЦ з NBS. З другого боку, своєчасно розпочаті замісна імунотерапія та заходи профілактики онкологічної патології значно покращують якість життя пацієнтів з NBS й оптимізують його прогноз навіть у випадках рецидивних пухлинних процесів [17]. Все це висуває особливі вимоги до ранньої діагностики синдрому Ніймеген, яка повинна розпочинатись у перинатальному періоді.

**Метою** даної роботи було дослідження ефективності пренатальної та неонатальної діагностики МЦ у популяції Львівської області для оптимізації виявлення гомозиготних носіїв мутації 657del5 гена NBN.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Проаналізовано журнали реєстрації вагітних кабінету ультразвукової діагностики Львів-

ського міжобласного медико-генетичного центру (ЛММГЦ), журнали палати новонароджених пологових будинків Львова і Львівської області за 2001–2006 рр., а також сповіщення про реєстрацію вроджених вад розвитку серед новонароджених за 1985–2005 рр. Ультразвукові дослідження проводились у ЛММГЦ з використанням апарата Medison Sonoace 8000. Цитогенетичний аналіз й молекулярно-генетичні дослідження гена NBN проводили в лабораторіях ДУ «Інститут спадкової патології АМН України».

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

На першому етапі досліджень здійснювали аналіз ефективності виявлення МЦ під час ультразвукового скринінгу вагітних, направлених у ЛММГЦ з приводу високого ризику вродженої патології плода протягом 2001–2006 рр.

У 2001–2003 рр. обстежено 21 048 жінок: до 28 тиж. вагітності — 15 248 (72,4 %), після 28 тиж. — 5800 (27,5 %). У 260 (1,23 %) випадках діагностовано патологію ЦНС плода і виявлено 13 випадків МЦ, що становило 5 % патології ЦНС і 0,06 % проведених обстежень.

У 2004 р. обстежено 7769 жінок: до 28 тиж. вагітності — 6575 (84,6 %), після 28 тиж. — 1194 (15,3 %). Виявлено 464 випадки патології плода, із них 360 (77,5 %) — до 28 тиж. вагітності та 104 (22,4 %) після 28 тиж. Патологію ЦНС діагностовано у 189 (40,7 %) випадках, МЦ — у 4 (3 — після 28 тиж. вагітності), що становило 2,1 % випадків аномалій ЦНС і 0,05 % проведених обстежень.

У 2005 р. обстежено 8161 вагітну, із них до 28 тиж. — 4789 (58,6 %), після 28 тиж. — 3372 (41,3 %). Виявлено 324 випадки патології плода, із них до 28 тиж. вагітності — 206 (63,5 %), після 28 тиж. — 118 (36,4 %). Патологію ЦНС за-реєстровано у 128 (39,5 %) ви-

падках, МЦ — у 8 випадках (6 — після 28 тиж. вагітності), що становило 6,25 % виявленої патології ЦНС і 0,01 % проведених обстежень.

У 2006 р. обстежено 9224 жінки (на 11,5 % більше, ніж у 2005 р., та на 15,7 % більше, ніж у 2004 р.), із них до 28 тиж. вагітності — 5553, після 28 тиж. — 3671. Виявлено 352 випадки патології плода, із них до 28 тиж. вагітності — 232, після 28 тиж. — 120. Патологію ЦНС діагностовано у 156 випадках (до 28 тиж. — 101, після 28 тиж. — 55). Мікроцефалію виявлено у 5 випадках (4 — після 28 тиж. вагітності), що становило 3,2 % випадків аномалій ЦНС і 0,05 % проведених обстежень.

Таким чином, протягом 6 останніх років селективного ультразвукового пренатального скринінгу вагітних виявлено 30 випадків МЦ, що дорівнювало 4,1 % усієї діагностованої патології ЦНС плода та 0,06 % проведених обстежень. Щодо ризику серед вагітних групи високого ризику вродженої патології плода діагностовано 4–8 випадків МЦ, із них переважна більшість (70–75%) — після 28 тиж. вагітності.

Цілеспрямованому вивченню МЦ у практиці пренатальних досліджень присвячені роботи [8–12; 23–30]. У роботі den Hollander і співавторів підставами для поглибленого пренатального обстеження 30 плодів були зменшення розмірів голови або підозра на синдром затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) у 16 випадках, внутрішньочерепні аномалії у 5 та зовнішньочерепні аномалії — у 3 плодів [23]. Більшість плодів на момент обстеження знаходились у гестаційному віці 27 тиж., а діагноз МЦ був встановлений у 28 тиж. У 83,3 % випадків МЦ супроводжувалася голопрозенцефалією, у 16,7 % — множинними аномаліями розвитку, у 23,3 і 20,0 % — була асоційована з хромосомними аномаліями та моногенними



синдромами відповідно. «Ізолювана» МЦ, діагностована у 5 із 30 досліджених плодів, у 3 асоціювалася з наявністю мінорних аномалій, у 1 (вірогідний випадок синдрому трансфузії від близнюка до близнюка) — з вентрикуломегалією, ще один випадок виявився сімейним [23]. Отже, практично в усіх досліджених випадках МЦ виявилася маркером аномального розвитку плода, що вказує на потребу вдосконалення її пренатальної діагностики.

За результатами 15-річного пренатального ультразвукового скринінгу 30 030 вагітних у госпіталі Калікут штату Керала в Індії, МЦ виявлено у 25 випадках, що становило 2,92 % патології ЦНС і 0,01 % проведених обстежень [24]. За нашими даними, у львівській популяції відсоток МЦ виявився вищим як у загальній структурі обстежень (0,06 %), так і у структурі патології ЦНС (4,1 %), що може бути пов'язане з додатковим внеском «слов'янського» синдрому Ніймеген.

Отримані нами результати про незначну реєстрацію МЦ до 28 тиж. вагітності (20–25 % випадків) підтримують поширену думку фахівців із перинатальної ультразвукової діагностики (УЗД), що ефективне визначення МЦ до початку III триместру малоінформативне [8]. При дослідженні 9600 вагітностей низького ризику було пропущено всі 5 випадків МЦ [25]. У 6 із 7 новонароджених із МЦ мали нормальну окружність голови у 22 тиж. вагітності, а її критичне зменшення було виявлене лише у 27 тиж. [26]. Серед 45 випадків МЦ, зареєстрованих протягом 10 років у жіночому шпиталі Британської Колумбії, у 21 діагноз був визначений пренатально і підтверджений після народження, хоча у терміні 15–20 тиж. вагітності у 12 із 15 пацієнтів ультразвукова картина не виявила ознак МЦ [27].

Більшість фахівців дотримуються думки про високу інфор-

мативність діагностики МЦ саме після 28 тиж. вагітності, що не виключає можливості пізньої маніфестації МЦ, після 36 тиж. [9]. В окремих випадках МЦ можна запідозрити до 28 тиж. на основі таких ультразвукових маркерів, як зменшення лобних часток мозку (small frontal lobe) [28], скошений лоб (sloping forehead) [29], розширення субарахноїдального простору (enlarged subarachnoid space) [29] та/або відхилення показників кровотоку у передній і середній артеріях мозку за даними доплерехографії [29]. Звертають на себе увагу часта асоціація МЦ із пренатальною гіпоплазією: у 16 із 30 плодів у дослідженні den Hollander і співавторів [23]. Відомо, що асоційовані з МЦ спадкові синдроми хромосомної нестабільності (NBS, MVA, ICF, синдром Блума, анемія Фанконі, синдром Ротмунда — Томпсона, синдром Секкеля тощо) відзначаються ознаками виразної пренатальної гіпоплазії. Отже, затримку розвитку плода можна враховувати як фактор ризику вірогідної маніфестації МЦ у III триместрі вагітності. Що ж стосується синдрому Ніймеген, то його ефективній ультразвуковій діагностиці сприяють поєднання МЦ з гідроцефалією та знахідки дистопії нирок [30].

Загальна кількість дітей, які народились у Львівській області протягом 2001–2006 рр., дорівнює 142 520. За цей період 46 202 вагітним жінкам проводили пренатальну УЗД стану плода у ЛММГЦ, а отже, оглянуто практично кожен третю дитину. Усього, за результатами селективного пренатального УЗД-скринінгу, виявлено 30 випадків МЦ, із них 23 — при обстеженні 14 037 жінок після 28 тиж. вагітності, тобто у терміни, критично наближені до часу народження дитини. Якщо виходити з того, що пренатальним ультразвуковим скринінгом були охоплені всі випадки МЦ сумісні з життям, то мінімальна очікувана частота МЦ серед

новонароджених має становити 0,21 : 10 000, а якщо обмежуватися випадками діагностики після 28 тиж. — 0,16 : 10 000. Враховуючи високу ймовірність недореєстрації МЦ у межах селективного пренатального УЗД-скринінгу і той факт, що протягом 2001–2006 рр. було оглянуто практично третину всіх плодів, максимальна частота МЦ очікується на рівні 0,48–0,63 на 10 000 новонароджених. Отже, частота МЦ серед новонароджених львівської популяції вірогідно знаходиться в межах 0,16–0,63 на 10 000, проте її об'єктивні параметри можуть бути визначені лише за результатами обстеження дітей у пологових стаціонарах.

Одним з інформативних джерел про нові випадки МЦ у популяції є повідомлення про вроджені вади розвитку у новонароджених, які надходять до ЛММГЦ із пологових установ Львівської області. Звертає на себе увагу, що протягом 21 року спостережень (1985–2005) у 10 з 20 районів області не було зареєстровано жодного випадку МЦ серед новонароджених. У таблиці наведено дані про частоту МЦ у районах і містах обласного підпорядкування, які відзначилися позитивною реєстрацією таких випадків.

Найбільше випадків МЦ зареєстровано у Стрийському районі — 6, однак за частотою він посів лише друге місце (1,89 : 10 000), тимчасом як на першому місці — Сколівський район: 3,05 на 10 000 новонароджених (див. таблицю). Найнижчі показники зареєстровані у Львові (0,19 : 10 000), для якого притаманний високий рівень міграції населення. При цьому у Пустомитівському районі, який граничить з обласним центром, частота МЦ виявилась утричі вищою і становила 0,61 : 10 000, а Жовківський район, територіально наближений до Львова, посів третє місце за частотою реєстрації МЦ в області (1,81 : 10 000). Наступними



**Частота мікроцефалії в окремих районах  
Львівської області у 1985–2005 рр.  
за даними сповіщень із пологових установ**

Райони Львівської області	Кількість новонароджених	Кількість випадків МЦ	Частота на 10 000 новонароджених
Сколівський	13 095	4	3,05
Стрийський	31 696	6	1,89
Жовківський	22 081	4	1,81
Миколаївський	13 491	2	1,48
м. Червоноград	23 909	3	1,25
Сокальський	18 237	2	1,10
Радехівський	13 612	1	0,73
Бродівський	15 741	1	0,64
Пустомитівський	16 369	1	0,61
Золочівський	19 150	1	0,52
Яворівський	30 955	1	0,32
м. Львів	211 848	4	0,19
Усього	609 035	30	0,49

*Примітка.* Райони з від'ємною реєстрацією МЦ не внесені.

за частотою виявилися Миколаївський район (1,48 : 10 000), а також Сокальський район і розташоване на його території місто обласного підпорядкування Червоноград: 1,10 та 1,25 на 10 000 відповідно. У цілому, протягом 1985–2005 рр. у Львівській області України народилося 609 035 дітей, серед яких виявлено 30 випадків МЦ у пологових стаціонарах. Середня частота МЦ серед новонароджених становила 0,49 на 10 000, що відповідає очікуваній максимальній частоті за даними селективного пренатального УЗД-скринінгу після 28 тиж. вагітності (0,48 : 100 000).

З метою оптимізації скринінгу МЦ у 8 областях Західного регіону та Житомирській області України видані накази і розпорядження Управління охорони здоров'я обласних держадміністрацій щодо обов'язкової реєстрації МЦ у перинатальному та постнатальному періоді розвитку. Всі виявлені випадки МЦ обстежені в молекулярно-генетичній лабораторії Інституту спадкової патології АМН України на предмет носійства мутації 657del5 гена NBN. На даний час проведено 227 молекулярно-генетичних дослі-

джен серед 86 дітей з МЦ, 133 батьків і 8 сибсів. Верифіковано 29 випадків синдрому Ніймеген у 25 родин (27 дітей, 2 плоди), виявлено 67 гетерозиготних носіїв мутації 657del5 гена NBN. Поряд із молекулярно-генетичною детекцією мутації 657del5 гена NBN встановленню діагнозу синдрому Ніймеген сприяв поглиблений цитогенетичний аналіз культивованих лімфоцитів крові обстежуваних із врахуванням типових хромосомних перебудов і залученням хромосом 7-ї та 14-ї пар.

Усі 25 родин високого ризику, які мають дітей з NBS, репродуктивного віку. У 4 родин проведено пренатальну діагностику під час наступної вагітності: виявлено 2 гомозиготних і 2 гетерозиготних носії мутації 657del5 гена NBN. Із двох випадків плодів гомозиготних носіїв мутації 657del5 гена NBN в одному відбулося самовільне переривання вагітності, у другому вагітність перервано за бажанням батьків. У 2 випадках плодів гетерозиготних носіїв мутації вагітність пролонговано через відсутність ризику розвитку синдрому Ніймеген у плода. Така тактика мала велике зна-

чення для однієї з родин, у якій не було здорових дітей і три попередні вагітності виявилися плодами з NBS; із них одна вагітність перервалася, а 1 дитина померла від негоджінської злоякісної лімфоми.

### Висновки

1. Ультразвуковий селективний скринінг вагітних є ефективним засобом ранньої діагностики мікроцефалії і дозволяє на антенатальному етапі сформулювати групу ризику дітей, які після народження потребують поглибленої діагностики синдрому Ніймеген.

2. Ефективний перинатальний скринінг синдрому Ніймеген передбачає обов'язкову реєстрацію випадків мікроцефалії в поєднанні з пренатальною гіпотрофією за результатами ультразвукових обстежень вагітних у терміні після 28 тиж. гестації плода.

3. Поглиблені ультразвукові перинатальні дослідження та пренатальна молекулярно-генетична діагностика синдрому Ніймеген показана в сім'ях, у яких верифіковано NBS, встановлено гетерозиготне носійство мутації 657del5 гена NBN у подружжя або наявні випадки мікроцефалії у поєднанні з репродуктивними втратами, лімфопроліферативними захворюваннями у дітей та онкологічними хворобами у дорослих.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Передумови* впровадження програми первинної профілактики генетичних дефектів / О. Я. Гречанина, Л. С. Озерова, Ю. Б. Гречанина [та ін.] // Ультразвукова пренатальна діагностика. — 2005. — № 20. — С. 29-31.
2. Czeizel E. Prevention of developmental abnormalities with particular emphasis of primary prevention / E. Czeizel // Цитология и генетика. — 2002. — Т. 36, № 5. — С. 58-72.
3. *Наследственные и врожденные болезни*: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике / Л. П. Андреева, Н. П. Кулешов, Г. Р. Мутовин [и др.] // Педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 8-14.



4. Новиков П. В. Состояние пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в Российской Федерации (по материалам деятельности медико-генетических учреждений) / П. В. Новиков // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 2. — С. 3-7.
5. *Пренатальний генетичний моніторинг* — шлях пошуку «загубленої» інформації / Р. В. Богатирьова, Т. Б. Пилипенко, Т. А. Качук, Г. Р. Гагошидзе // Генетичний моніторинг населення України : матеріали наук.-практ. конф. — К., 2001. — С. 28.
6. Арбузова С. Б. Комплексна програма пренатальної діагностики вроджених вад розвитку і хромосомних синдромів / С. Б. Арбузова // III з'їзд медичних генетиків з міжнародною участю, 2-4 жовтня 2002. — Львів, 2002. — С. 18.
7. Гордієнко І. Ю. Уроджені вади серця плода та хромосомні аномалії: сучасний погляд на проблему / І. Ю. Гордієнко // Здоров'я жінки. — 2005. — Т. 22, № 2. — С. 59-64.
8. Malinge G. Assessment of fetal intracranial pathologies first demonstrated late in pregnancy: cell proliferation disorders / G. Malinge, D. Lev, T. Lerman-Sagie // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 110.
9. Late onset microcephaly: failure of prenatal diagnosis / C. Le Ray, G. Viot, V. Tsatsaris [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 24, N 4. — P. 481-483.
10. Classification system for malformations of cortical development: update 2001 / A. J. Barkovich, R. I. Kuzniecky, G. D. Jackson [et al.] // *Neurology.* — 2001. — Vol. 57, N 12. — P. 2168-2178.
11. The diagnosis of fetal microcephaly / F. A. Chervenak, P. Jeanty, F. Cantraine [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 149, N 5. — P. 512-517.
12. Jones K. L. Smith's recognizable patterns of human malformation / K. L. Jones. — Philadelphia : WB Saunders Company, 1997. — P. 776-777.
13. Abuelo D. Microcephaly syndromes / D. Abuelo // *Semin Pediatr Neurol.* — 2007. — Vol. 14, N 3. — P. 118-127.
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM&cmd=search&term=microcephaly>
15. Dobyns W. B. Primary microcephaly: new approaches for an old disorder / W. B. Dobyns // *Am. J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 112. — P. 315-317.
16. Woods C. G. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH) : a review of clinical, molecular, and evolutionary findings / C. G. Woods, J. Bond, W. Enard // *Am. J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 76, N5. — P. 717-728.
17. Seemanova E. Chromosome instability syndromes / E. Seemanova, P. Seeman, P. Jarolim // *Cas. Lek. Cesk.* — 2002. — Vol. 141, N 1. — P. 16-22.
18. Cancer risk of heterozygotes with the NBN founder mutation / E. Seemanova, P. Jarolim, P. Seeman [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2007. — Vol. 99, N 24. — P. 1875-1880.
19. Carrier frequency of mutation 657del5 in the NBS 1 gene in a population of Polish pediatric patients with sporadic lymphoid malignancies / K. H. Chrzanoska, D. Piekutowska-Abramczuk, E. Popowska [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 118, N 5. — P. 1269-1274.
20. Role of the Nijmegen breakage syndrome 1 gene in familial and sporadic prostate cancer / S. J. Hebbing, H. Fredriksson, K. A. White, C. Maier // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2006. — Vol. 15, N 5. — P. 935-938.
21. Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer / N. Bogdanova, S. Feshchenko, P. Schürmann [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 122, N 4. — P. 802-806.
22. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials / K. Seidemann, G. Henze, J. D. Beck [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2000. — Vol. 11, Suppl 1. — P. 141-145.
23. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance / N. S. Den Hollander, M. W. Wessels, F. J. Los [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 15. — P. 282-287.
24. Balkumar K. Antenatal Ultrasound Screening for Anomalies among Singletons — Results of a prospective study / K. Balkumar // *Calicut Medical Journal.* — 2004. — Vol. 2, N 1. — P. 9.
25. Reece E. B. Three-level view of fetal brain imaging in the prenatal diagnosis of congenital anomalies / E. B. Reece, I. Goldstein // *J. Matern. Fetal. Med.* — 1999. — Vol. 8, N 7. — P. 249-252.
26. Bromley B. Difficulties in the diagnosis of microcephaly / B. Bromley, B. R. Benacerraf // *J. Ultrasound Med.* — 1995. — Vol. 14, N 4. — P. 303-306.
27. Dahlgren L. Prenatally diagnosed microcephaly : a review of etiologies / L. Dahlgren, R. D. Wilson // *Fetal Diagn Ther.* — 2001, Nov.-Dec. — Vol. 16 (6). — P. 323-326.
28. Sonographic assessment of the fetal frontal lobe: a potential tool for prenatal diagnosis of microcephaly / I. Goldstein, E. A. Reece, G. Pilu [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 158, N 5. — P. 1057-1062.
29. Prenatal diagnosis of microcephaly assisted by vaginal sonography and power Doppler / G. Pilu, P. Falco, V. Milano [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 11, N 5. — P. 357-360.
30. Retrospective diagnosis and subsequent prenatal diagnosis of Nijmegen breakage syndrome / P. Muschke, H. Gola, R. Varon [et al.] // *Prenat Diagn.* — 2004. — Vol. 24, N 2. — P. 111-113.

