

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет біології, географії і екології
Кафедра біології людини та імунології

МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ РОЗВИТКУ ОБЛИЧЧЯ В
ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Кваліфікаційна робота (проект)
на здобуття ступеня вищої освіти «бакалавр»

Виконала: здобувачка 4 курсу 411 групи
Рівень вищої освіти: перший (бакалаврський)
Спеціальності 091 Біологія
Освітньо-професійної програми
«Біологія»
Шишак Катерина Олександрівна
Керівник кандидатка біологічних наук,
доцентка Шкуропат А.В.
Рецензент кандидатка біологічних наук,
доцентка Тарасова О.О.,

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ОБЛИЧЧЯ В КОНТЕКСТІ ЕМБРІОГЕНЕЗУ.....	6
1.1 Розвиток обличчя в ембріогенезі.....	6
1.2 Клітинний та молекулярний рівні розвитку.....	10
1.3 Клінічне значення та патофізіологія розвитку обличчя.....	11
РОЗДІЛ 2. ДІАГНОСТИКА РОЗВИТКУ ОБЛИЧЧЯ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ.....	14
2.1 Ультрасонографія в діагностиці вад обличчя.....	14
2.2 Інші методи діагностики.....	19
2.3 Прогнози та лікування.....	21
ВИСНОВКИ.....	23
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	24

ВСТУП

В ембріональному періоді розвитку, коли нове життя лише починає формуватися, процеси, що відбуваються, є дивовижно складними і в той же час надзвичайно чутливими до зовнішніх та внутрішніх впливів. Один із найбільш вразливих аспектів цього розвитку – формування обличчя. Порушення в цьому процесі можуть викликати серйозні аномалії, які мають вплив на функціональність та естетику обличчя.

Методи вивчення порушень розвитку обличчя в ембріональному періоді стають все більш актуальними в сучасній медичній науці. Дослідження в цій області є важливими для розуміння молекулярних, клітинних та генетичних механізмів, що стоять за нормальним та аномальним розвитком обличчя.

Серед основних методів дослідження вивчення розвитку обличчя варто виділити молекулярно-біологічні підходи. Ці методи дозволяють вивчити генетичні механізми, що контролюють розвиток обличчя, та ідентифікувати гени, мутації в яких можуть призвести до вад розвитку. Сучасні молекулярно-біологічні техніки, такі як геномна секвенція та генетична модифікація, надають можливість глибокого аналізу генетичного коду і встановлення його зв'язку з аномаліями розвитку.

Крім того, важливими є клітинно-біологічні методи дослідження. Вони дозволяють аналізувати процеси диференціації та міграції клітин, що відбуваються під час формування обличчя. Диференціація між різними типами клітин, їхнє взаємодія та організація в тривимірні структури є ключовими аспектами, що визначають правильний розвиток обличчя.

Не можна також ігнорувати фізіологічні та образотворчі методи дослідження, такі як ультразвукове дослідження та магнітно-резонансна томографія. Ці методи надають можливість не тільки візуалізувати структури обличчя в реальному часі, але й отримувати інформацію про їхню функціональну активність та взаємодію з іншими тканинами.

Вивчення порушень розвитку обличчя в ембріональному періоді є міждисциплінарним напрямком, який використовує широкий спектр наукових

методів. Це дозволяє не тільки зрозуміти основні принципи нормального розвитку, але й виявляти механізми, що лежать в основі різних порушень. Завдяки цьому, можна розробляти нові методи діагностики, профілактики та лікування вад розвитку обличчя, що відкриває шлях до покращення якості медичної допомоги пацієнтам з такими аномаліями.

Мета роботи полягає в аналізі та систематизації сучасних методів вивчення порушень розвитку обличчя в ембріональному періоді, визначенні їх ефективності та можливості їх застосування для розробки нових стратегій діагностики та лікування вад розвитку обличчя.

Предмет роботи: методи вивчення порушень розвитку обличчя в ембріональному періоді.

Об'єкт роботи: процеси розвитку обличчя в ембріональному періоді.

Наукова новизна даної роботи полягає в комплексному аналізі сучасних методів вивчення порушень розвитку обличчя в ембріональному періоді, а також в їх інтеграції для розробки нових підходів до діагностики та лікування. Робота висвітлює новітні досягнення в молекулярній біології, клітинній біології та образотворчих технологіях, а також досліджує потенційні можливості їх застосування в медичинській практиці.

Практичне значення роботи полягає в тому, що вона може стати основою для розробки нових методів діагностики та лікування вад розвитку обличчя. Завдяки розумінню молекулярних, клітинних та генетичних механізмів, що стоять за формуванням обличчя, медичні спеціалісти зможуть більш точно визначати причини вад розвитку та розробляти індивідуальні плани лікування для пацієнтів. Крім того, робота може бути корисною для викладачів та студентів медичних університетів та наукових установ, які займаються вивченням анатомії, фізіології та патології обличчя. Вона надає глибокий огляд сучасних методів дослідження, які можна використовувати в освітньому процесі для підготовки майбутніх медичних спеціалістів.

Методи дослідження: загальнонауковий метод синтезу та аналізу інформації, дедуктивний та індуктивний методи, порівняння та співставлення інформації, постановка експерименту.

Структура роботи: робота складається із вступу, основної частини яка включає два розділи, висновків і списку використаної літератури, загальний обсяг – 26 сторінок.

РОЗДІЛ 1. ОБЛИЧЧЯ В КОНТЕКСТІ ЕМБРІОГЕНЕЗУ

1.1 Розвиток обличчя в ембріогенезі

Лицьові зачатки. Зачатковий стомодеум, або стоматодеум, допомагає утворити рот, і його можна побачити в ембріона вже через 3 тижні після запліднення. Ця структура оточена лицьовими зачатками, що розвиваються. Стомодеум з'являється між ділянками серця і мозку, що збільшуються, і пізніше закривається від черепного відділу передшлунків ектодермальним розростанням, яке називається "ротоглотковою мембраною". У розвитку обличчя беруть участь усі первинні ембріональні тканини: ектодерма, мезодерма та ендодерма. Цей висококоординований процес починається між 4 і 8 тижнями після запліднення та індукується організуючими центрами[2].

На початку розвитку обличчя з'являються 5 лицьових зачатків у вигляді відростків або виступів, що оточують стомодеум:

1. Лобно-носовий відросток – виникає з мезенхіми, виробленої клітинами нервового гребеня біля переднього мозку та вентрального середнього мозку. Фронтальна частина лобового відростка утворює лоб, в той час як носова частина утворює ніс.
2. Верхньощелепні відростки – парні структури, що виникають з 1-ї глоткової дуги над нижньощелепними відростками. Мезодерма і клітини нервового гребеня мігрують в 1-шу глоткову дугу для утворення верхньощелепної мезенхіми протягом 4-го тижня розвитку. З верхньощелепних відростків пізніше утворюється пара піднебінних відростків. верхня щелепа, або верхня щелепа, вилична кістка, або вилична кістка, і плоска частина скроневої кістки.
3. Нижньощелепні відростки – парні структури, що походять від 1-ї глоткової дуги. Перші глоткові дуги також відомі як нижньощелепні дуги. З цих відростків утворюється нижня щелепа або нижня щелепа.

Ці зачатки зростаються, утворюючи обличчя.

Носові плакоти – це 2 поверхневі ектодермальні потовщення, що з'являються наприкінці 4-го тижня на нижньолатеральній частині лобового відростка.[3] Нюховий епітелій виникає з носових плакод і клітин нервового гребеня. На 5-му тижні розвитку мезенхімальні проліферації поряд з носовими плакодами утворюють 4 припухлості. Ці випинання виникають з лобно-носового відростка і включають 2 медіальних і 2 латеральних носових відростка, які розташовані медіально і латерально від носових плакод відповідно. Після того, як формуються 4 випинання, носові раковини перетворюються на неглибокі улоговини, які називаються "носіві ямки", які потім стають носовими порожнинами і вентральними частинами ніздрів, також відомими як носові раковини.

Парні верхньощелепні відростки збільшуються в медіальному напрямку до носової та протилежної верхньощелепних відростків. Потім верхньощелепні відростки зливаються з бічними носовими відростками, утворюючи носослізну борозну – місце злиття щоки і бічної частини носа. В основі носослізної борозенки формується стрижневий ектодермальний зачаток, що утворює епітеліальний тяж, який каналізується, формуючи носослізну протоку і слізний мішок.

Верхньощелепні відростки розширюються по середній лінії до злиття з медіальними носовими відростками. Злиття з медіальними носовими відростками призводить до змішування мезенхіми в міжщелепній ділянці, утворюючи єдину, безперервну верхню щелепу, а також верхню губу і піднебіння. З міжщелепного сегмента формується премаксилія та ясенна вистилка, первинне піднебіння і глибока медіальна частина верхньої губи (*labium superiorus*). Латеральна частина верхньої губи, більша частина верхньої щелепи і вторинне піднебіння походять від верхньощелепних відростків. Відростки верхньощелепних відростків покривають нижню частину медіальних носових відростків, утворюючи вуздечку верхньої губи. Коли ці відростки не зростаються належним чином, виникає щелепно-лицева щілина.

У цей період розвитку обличчя відбуваються й інші важливі події. На 5-му тижні ротоглоткова мембрана дегенерує, утворюючи отвір між черепною передньою кишкою та позаембріональним середовищем. Міобласти 1-ї пари глоткових дуг утворюють жувальні м'язи, а міобласти 2-ї пари глоткових дуг - мимічні м'язи. Очі починають рухатися вентрально зі своїх початкових латеральних положень, коли решта голови росте і розвивається. Зовнішні вуха з'являються в шийній ділянці, а потім піднімаються на бічну частину голови. До кінця 7-го тижня розвитку ембріон має риси обличчя з типовим людським виглядом.

Носові порожнини. Формування носової порожнини відбувається під час розвитку носових раковин. Парні медіальні та латеральні носові відростки - це тканинні випинання, які формуються навколо носових раковин і перетворюють їх на неглибокі заглиблення, які називаються "носівні ямки". Тим часом носові раковини розширюються дорсально у напрямку до переднього мозку. Носові мішки - це зачатки носової порожнини, відокремлені від ротової порожнини мембраною, ороназальною мембраною. З часом мембрана розривається, створюючи отвір між носовою та ротовою порожнинами.

Хоани - це ділянки позаду піднебіння, що з'єднують ротову та носову порожнини. Раковини або турбіни розвиваються з бічної стінки носової порожнини. Спеціалізований нюховий епітелій формується з верхньої частини носових порожнин. Придаткові пазухи носа - заповнені повітрям розширення носової порожнини - з'являються на пізньому етапі внутрішньоутробного розвитку як дивертикули носової порожнини.

Піднебіння. Піднебіння знаходиться між носовою та ротовою порожнинами і утворюється з первинного та вторинного піднебіння. На 6-му тижні розвивається міжщелепний сегмент, який утворюється внаслідок злиття парних медіальних носових відростків та верхньощелепних відростків. Це злиття дає початок первинному піднебінню. Ороназальна мембрана розвивається позаду, оскільки бар'єр між носовим і ротовим епітелієм стає

тоншим [3]. Пізніше мембрана розривається і утворює примітивні хоани, які з'єднують ротову порожнину з носовою порожниною. Первинне піднебіння дасть початок премаксилії – трикутній ділянці, що займає передню третину піднебіння. На премаксилії знаходиться різцевий отвір і 4 верхні різці.

Вторинне піднебіння утворює решту твердого піднебіння і все м'яке піднебіння. Ця ділянка розвивається протягом 7-го та 8-го тижнів після запліднення. Вторинне піднебіння формується з 2 піднебінних полиць - бічних піднебінних відростків, які є медіальними відростками верхньощелепних відростків. Ці відростки ростуть нижче і паралельно язика. До кінця 8-го тижня бічні піднебінні відростки зростаються і разом з первинним піднебінням утворюють остаточне піднебіння. У цей час росте носова перегородка, розділяючи лівий і правий носові ходи. Нижня частина перегородки зливається з остаточним піднебінням. Порушення цих процесів розвитку може призвести до утворення розщілини піднебіння.

Глотковий апарат. Глотковий, або гіллястий, апарат вперше з'являється на 4-му тижні розвитку і має вирішальне значення у формуванні структур голови та шиї. Глотковий апарат включає глоткові дуги, борозенки або щілини та мішечки, які складаються з мезенхімної тканини, вистеленої ззовні ектодермою, а зсередини – ентодермою.

Глоткові щілини виникають внаслідок зближення ектодермальної тканини між послідовними глотковими дугами, тоді як глоткові мішечки формуються внаслідок зближення ентодермальної тканини між послідовними глотковими дугами. Похідні глоткового апарату, що мають вирішальне значення для розвитку обличчя, розглядаються нижче.

Глотковий жолобок або щілина. Глоткові борозенки беруть свій початок з ектодерми. У 1-й глотковій борозні утворюється зовнішній слуховий прохід і частина середнього вуха. Решта глоткових борозен утворюють шийну пазуху, яка зазвичай дегенерує під час розвитку. На дні глоткових борозен утворюються глоткові перетинки. Глоткова перетинка 1-ї глоткової борозни дає початок барабанній перетинці.

Глоткова сумка. Глоткові мішечки вистелені епітелієм, що походить з ендодерми. 1-й мішок формує слухову трубу, барабанну порожнину і переддвер'я соскоподібного відростка. 2-й мішок сприяє формуванню піднебінних мигдаликів. 3-я сумка формує нижню парашитовидну залозу і тимус. 4-й мішок сприяє формуванню верхньої прищитоподібної залози.

Глоткова дуга. Глоткові дуги походять з мезодерми [4].

1.2 Клітинний та молекулярний рівні розвитку

Клітини черепного нервового гребеня, а також ендодерма, мезодерма та ектодерма мають вирішальне значення для розвитку тканин обличчя. Клітини черепного нервового гребеня походять з ектодермального листка з дорсальної середньої лінії. Ці клітини мігрують до глоткових дуг і лобно-носового відростка, беручи участь у формуванні тканин черепа і верхнього відділу шийного відділу хребта. Різні сигнальні шляхи відіграють важливу роль у розвитку голови та шийі, включаючи кісткові морфогенні білки (BMPs), фактор росту фібробластів (FGF), SHH та сайт інтеграції, пов'язаний з безкрилими (WNT).

Ектодермальний листок на 4-му тижні перекриває стомодеум. Таким чином, ектодерма безпосередньо контактує з ентодермальним листком після формування ротоглоткової мембрани. На 5-му тижні ектодерма зливається з мезодермою і починає формувати носові відростки. Між 4-м і 5-м тижнями клітини 3 шарів зустрічаються, щоб сформувати структури обличчя.

Механіко-хімічні хвилі впливають на морфогенез і загальний розвиток тканин, оскільки вони відіграють життєво важливу роль у міжклітинній комунікації. Сигнали безпосередньо впливають на морфогенез тканин. Хімічні реакції на рівні центру організації мікротрубочок (МТОС) ініціюють механіко-хімічні хвилі.

Ектодермальні плакоти, які дають початок майбутнім органам чуття та черепним гангліям, розвивають різні молекулярні реакції. У передній частині плакод кодуючі молекули експресують білок Pax та гомеобоксні білки Six3

(SIX3) і Otx2 (OTX2). Інші молекули присутні в задній частині плакод, такі як гомеодоменний білок класу ірокезів (IRX-1) і гомеобоксний білок Gbx2 (GBX-2). Ці білки допомагають регулювати диференціювання. Наприклад, Pax6 більш концентрований у зонах розвитку нюху та кришталика, тоді як Pax3 і Pax2/8 допомагають формувати ганглії трійчастого нерва та слухові зони.

1.3 Клінічне значення та патофізіологія розвитку обличчя

Аномалії розвитку обличчя можуть бути зумовлені генетичними або екологічними причинами. Етіологія, пов'язана з вагітністю, включає алкогольний синдром плода, обмеження росту матки, олігогідрамніон та материнські інфекції.[5] Генетичні стани, які можуть спричинити аномалії розвитку обличчя, включають синдроми П'єра-Робена, Трічера-Коллінза, крихкої X-хромосоми, Дауна та ДіДжорджа[6][7].

Орофациальна щілина також може бути зумовлена генетичними факторами, факторами навколишнього середовища або і тим, і іншим разом. Відомо, що цей стан передається в сім'ях. До цього причетні кілька генів, включаючи трансмембранний білок щілини губи та піднебіння 1 (CLPTM1), ген, пов'язаний з поліовірусним рецептором 1 (PVRL1), та ген субодиниці β -3 рецептора γ -аміномасляної кислоти (GABRB3)[8][9].

Розщеплення піднебіння може виникати як частина генетичних захворювань, таких як синдроми Трічера-Коллінза, Стіклера та Лойса-Діца. [10-11] Серед факторів навколишнього середовища, які спричиняють розщеплення піднебіння, є гіпоксія плода внаслідок куріння матері, зловживання алкоголем, лікування протисудомними препаратами та прийом ретиноїдів.

Голопрозенцефалія (ГПЕ) виникає через невдале розділення півкуль головного мозку і пов'язана з дефектами переднього мозку та середньої лінії обличчя[12]. Захворювання може бути наслідком дисфункції сигнального гормону SHH або зміненого рівня морфогенних білків кісткової тканини (BMPs).

Клінічно однією з найпоширеніших лицевих аномалій є ротова щілина, яка може бути у вигляді розщілини губи, розщілини піднебіння або їх поєднання (див. Зображення. Ротова щілина). Всесвітня організація охорони здоров'я повідомляє, що оральна щілина зустрічається приблизно в 1 на 700 живонароджених у світі. Цей стан є другою найпоширенішою вродженою аномалією в Сполучених Штатах, що вражає 1 з 940 новонароджених і призводить до 4437 випадків щороку. Діагноз ставиться клінічно при народженні, але також може бути встановлений за допомогою ультразвукового дослідження в утробі матері. Ускладнення орофациальної щілини можуть включати труднощі з годуванням, мовленням та когнітивними функціями, залежно від ступеня тяжкості. Остаточним методом лікування розщілини губи або піднебіння є хірургічне втручання, хоча методика залежить від типу та тяжкості стану.

Атрезія хоан є менш поширеною, але потенційно смертельною вродженою аномалією. Ротоносова перетинка (хоани) зазвичай реканалізується під час внутрішньоутробного розвитку. Однак збій цього процесу може призвести до обструкції носа аномальною тканиною. Атрезія хоани може виникати як частина синдрому CHARGE (див. Зображення. Синдром CHARGE). "CHARGE" розшифровується як "Колобома", "Серцеві захворювання", "Атрезія хоан", "Затримка росту і розвитку", "Недорозвинення статевих органів" та "Вушні аномалії"[13].

Прояви атрезії хоан відрізняються залежно від ступеня тяжкості. Одностороння атрезія слухового проходу може залишитися непоміченою, оскільки новонароджений може дихати нормальною ніздрею. Однак двостороння блокада може бути небезпечною для життя. Під час годування у новонародженого може спостерігатися ціаноз, оскільки він не може використовувати рот, щоб компенсувати відсутність носового дихання. Ціаноз зазвичай минає, коли дитина починає плакати. Неможливість проходження назогастрального зонду може мати діагностичне значення і може бути

підтверджена за допомогою комп'ютерної томографії (КТ). Остаточним методом лікування атрезії стравоходу є хірургічне втручання.

Повне фізичне обстеження новонародженого має вирішальне значення. Аномалії обличчя повинні спонукати лікарів до пошуку інших вроджених станів. Аномалії голови та шиї часто виникають як частина синдромів розвитку.

РОЗДІЛ 2. ДІАГНОСТИКА РОЗВИТКУ ОБЛИЧЧЯ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

2.1 Ультрасонографія в діагностиці вад обличчя

Черепно-лицьові аномалії є поширеним явищем. Зокрема, поширеність розщелин обличчя та краніосиностозу становить близько 0,15% та 0,05% відповідно [1-4]. Антенатальне ультразвукове дослідження є точним і надійним інструментом для виявлення цих вад розвитку [5]. Важливо дослідити обличчя та череп плода під час пренатального ультразвукового обстеження, оскільки аномалії цих структур можуть вказувати на наявність інших, більш прихованих аномалій, синдромів, хромосомних порушень або навіть більш рідкісних станів, таких як інфекції або метаболічні порушення. При виявленні черепно-лицьової аномалії важливо виконати детальне сканування, щоб виключити додаткові аномалії. Додаткове використання 3-4-мірної (D) ультразвукової діагностики або магнітно-резонансної томографії плода (МРТ) може полегшити пошук або точне визначення певних аномалій [6,7]. Подальші дослідження, включаючи інвазивну пренатальну діагностику, можуть бути показані для хромосомного дослідження або молекулярного тестування.

Частота виявлення черепно-лицьових аномалій варіює залежно від типу аномалії, ступеня тяжкості, терміну вагітності, супутніх аномалій, методики та технології ультразвукового дослідження. Пренатальна діагностика деяких аномалій, таких як краніосиностоз, залишається низькою [8]. З іншого боку, слід уникати гіпердіагностики, оскільки більшість плодів з ізольованою брахіцефалією або доліхоцефалією мають нормальні результати. Різні професійні товариства, включаючи Міжнародне товариство ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG), Американський інститут ультразвуку в медицині (AIUM), Федерацію акушерства та гінекології Азії та Океанії (AOFOG), випустили настанови щодо обстеження обличчя та черепа при скануванні аномалій в середині триместру [9-11].

В останні роки було рекомендовано дослідження черепно-лицьових структур плода при сонографії в першому триместрі [10,12]. Основна мета цього огляду – удосконалити пренатальну сонографію черепно-лицевих аномалій з метою підвищення точності діагностики.

Розмір, форму, цілісність та щільність кісткової тканини черепа можна оцінити при вимірюванні розміру голови та при дослідженні структур головного мозку [10]. Череп має овальну форму та безперервну ехогенну структуру, що переривається лише вузькими ехопрозорими швами. Аномальні ознаки та пов'язані з ними відхилення наведені на рисунку 2.1.

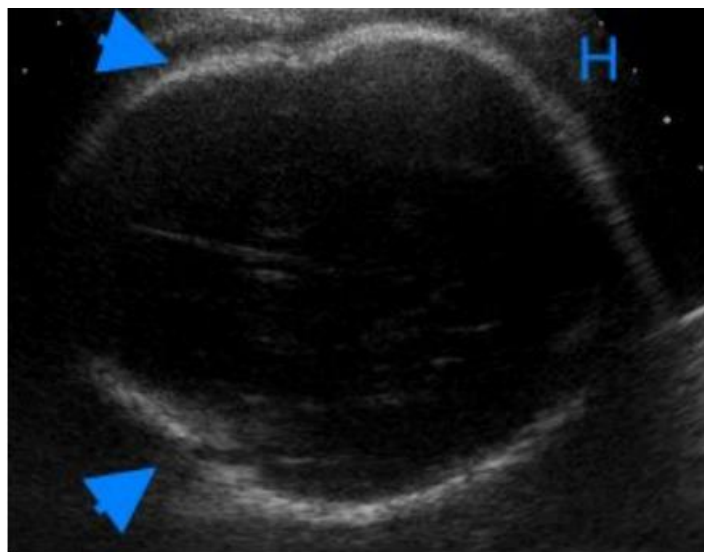


Рисунок 2.1 Плід у середньому триместрі з тригоноцефалією. Аксіальна проекція голови плода (H) показує лоб трикутної форми (стрілки)

Пренатальна ультразвукова діагностика краніосиностозу є складною. Він може бути встановлений безпосередньо при втраті гіпоехогенності в сегменті нормальних швів черепа разом з розширенням інших ортогональних швів [13]. Непрямі ознаки, включаючи аномальний черепно-мозковий індекс (ЧМІ), форму черепа та/або морфологію обличчя, такі як гіпо- або гіпертелоризм, можуть передувати закриттю швів за 4-16 тижнів до їх закриття [8]. ЧМІ нижче 70% або вище 85% вказує на доліхоцефалію та брахіцефалію відповідно [14]. Хоча чми нижчий у плодів з доліхоцефалією, його використання може бути недоцільним для скринінгу в середині триместру і може не виявити тригоноцефалію [15].

Подальші дослідження, включаючи 3D УЗД або МРТ, можуть допомогти діагностувати закриття швів [16]. Вимірювання розміру голови є важливим; відсікання більш ніж на 3 стандартних відхилення нижче або на 2 стандартних відхилення вище середньої окружності голови, очікуваної від гестаційного віку, є ключем до можливого діагнозу мікроцефалії або макроцефалії відповідно. Однак використання цього критерію може призвести до гіпердіагностики мікроцефалії [17]. Діагностика мікроцефалії на основі лише окружності голови пов'язана з певними труднощами та підводними каменями. Інші допоміжні ознаки включають скошене чоло, пласку потилицю або внутрішньочерепний вміст, який є аномальним або невидимим.

Обличчя. Бажано систематично оглядати обличчя плода в трьох площинах для оцінки різних структур обличчя, оскільки це може полегшити виявлення їх аномалій [18]. Згідно з рекомендаціями ISUOG, мінімальна оцінка обличчя плода включає наявність обох орбіт, оцінку носа/ніздрів, наявність рота і, бажано, оцінку профілю обличчя та губ [9]. Розщілина діагностується, коли є втрата цілісності губи з одного або обох боків у прямій проекції (рис. 2.2). На двосторонню розщілину губи вказує наявність премаксиллярного виступу на сагітальній проекції (рис. 2.6). Важко діагностувати неповну розщілину губи (рис. 2.7), або тільки розщілину піднебіння, або розщілину м'якого піднебіння [19].

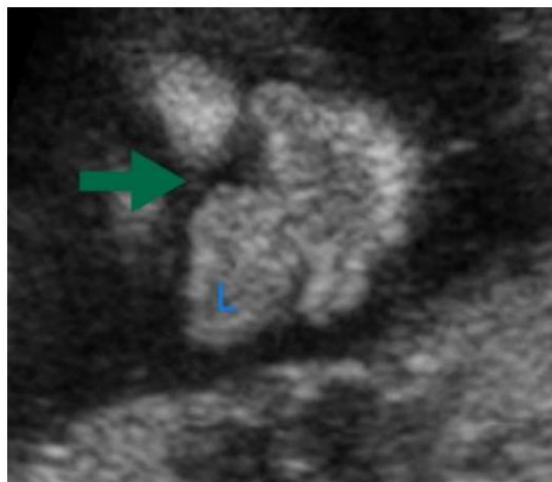


Рисунок 2.2. Плід в середньому триместрі вагітності з односторонньою розщілиною верхньої губи. Корональна проекція обличчя плода показує втрату цілісності (стрілки) верхньої верхньої губи (L).

Непрямими сонографічними ознаками розщілини піднебіння можуть бути малий або відсутній шлунковий міхур та багатоводдя. За допомогою кольорового потоку можна побачити потік навколоплідних вод, який в нормі витікає через ніздрі під час дихання або аномально через піднебіння, якщо воно має розщілину. Відсутність знаку рівності є ознакою розщеплення піднебіння [20]. Нормальну фільтруму не слід плутати з серединною щілиною піднебіння. Профіль обличчя можна оцінити на середній сагітальній проекції. Зокрема, можна виявити лобову горбинку (Рис. 2.3), мікрогнатію (Рис. 2.4) або плаский ніс (Рис. 2.5). На бічній стороні голови можна оцінити аномалії вушних раковин. Обидва ока та їх аномалії можна оцінити в аксіальній проекції.

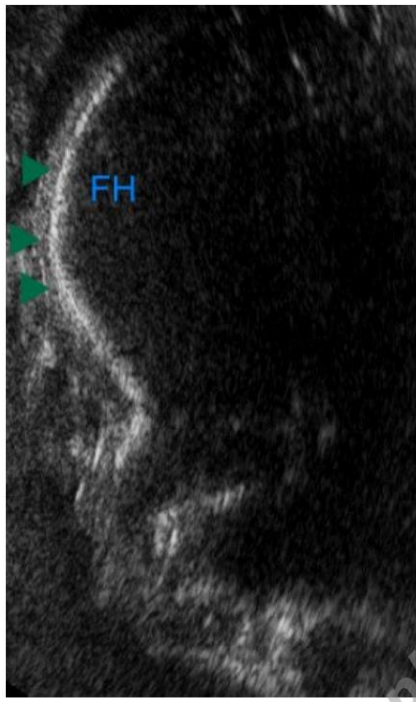


Рисунок 2.3 Плід у середньому триместрі з випуклим лобом. У середньосагітальній проекції обличчя плода видно виступ передньої частини лоба (стрілки) лобного виступу (FH).

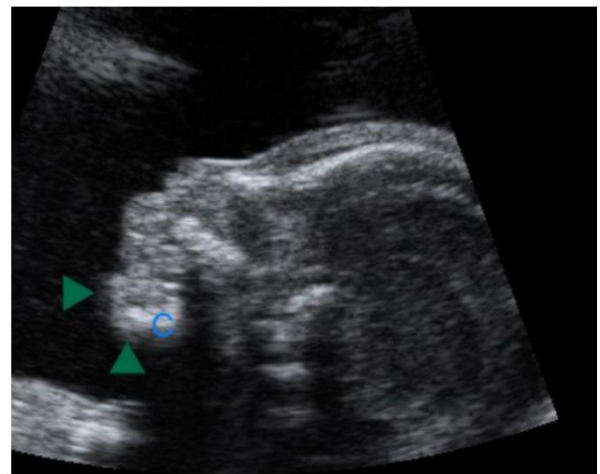


Рисунок 2.4 Плід у середньому триместрі з мікрогнатією. У середньосагітальній проекції обличчя плода видно маленьке і втягнуте (стрілки) підборіддя (C).

Мікрогнатія – це маленька нижня щелепа, а ретрогнатія – зміщена назад нижня щелепа. Використання нижнього кута обличчя та співвідношення ширини нижньої щелепи до ширини верхньої щелепи може допомогти

виявити ці дві аномалії [21]. За наявності обтяженого сімейного анамнезу або при підозрі на аномалію можна провести вимірювання структур плода, таких як довжина носової кістки, довжина вушної раковини, довжина верхньої щелепи, очний та міжочний діаметр.

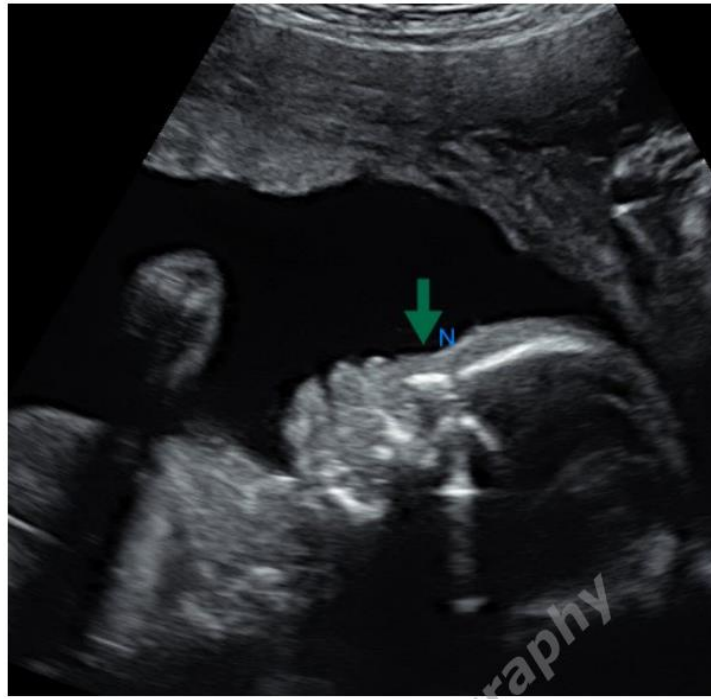


Рисунок 2.5 Плід у середньому триместрі з плоским носом.

Середньосагітальний вигляд обличчя плода показує плоский (стрілка) ніс (N).

Тривимірне або чотиривимірне ультразвукове дослідження. Використання тривимірного (3D) ультразвуку, включаючи візуалізацію поверхні, багатоплощинні та багатозрізові зображення, дозволяє точно оцінити різні черепно-лицьові структури та їх аномалії, включаючи розщелину піднебіння та краніосиностоз [16,18]. Зображення можуть бути корисними для консультування (Рис. 2.6). Використання тривимірного ультразвуку може допомогти диференціювати закриті шви від відкритих [22]. Чотиривимірний ультразвук можна використовувати для оцінки міміки [23]. Хоча якісні 3D-зображення обличчя плода вражають вагітних жінок, використання 3D УЗД не зменшує материнську тривогу [24]. Вплив 3D/4D ультразвуку на зв'язок матері та плоду може бути сильнішим, ніж 2D ультразвуку, при кращому ступені видимості та розпізнавання [25]. Роздільна здатність 3D УЗД обмежена, коли

плід прилягає до стінки матки або плаценти, або коли зменшується кількість навколоплідних вод.



Рисунок 2.7 Плід у середньому триместрі з серединною розщелиною губи. На тривимірному поверхневому зображенні обличчя плода видно ущелину (стрілка) на середній лінії верхньої губи (L).

Сонографія першого триместру. Між 11 і 13+6 тижнями вагітності ISUOG рекомендує вимірювати біпаріетальний діаметр (БПД) та окружність голівки (ОГ), а також оцінювати цілісність та ехогенність черепа [12]. Можна спробувати оцінити орбіти, міжорбітальні відстані, профіль обличчя, вуха, цілісність рота і губ [12]. У першому триместрі спостерігається плаский профіль обличчя. Однак деякі черепно-лицьові аномалії, такі як краніосиностоз, не можуть бути діагностовані в першому триместрі, і, таким чином, сканування аномалій в середині триместру залишається стандартом для оцінки анатомічних особливостей плода.

2.2 Інші методи діагностики

Ультрасонографічні зображення деяких черепно-лицьових аномалій проілюстровані (рис. 2.1-2.7). При виявленні розщілини губи важливо визначити, чи є вона одно- або двобічною, чи серединною, чи є щілина пластинки або амніотичної стрічки, оскільки прогноз і супутні стани відрізняються [26]. Поєднана розщілина губи та піднебіння зустрічається

частіше, ніж лише розщілина губи [27], а пов'язані з нею проблеми є більш поширеними [26]. Захворювання, пов'язані з розщілиною губи, відрізняються між одно-/двосторонньою та серединною розщілиною губи, оскільки вони мають різне ембріологічне походження [28]. У той час як повна або часткова відсутність зрощення двох бічних верхньощелепних виступів з медіальними носовими виступами з одного або обох боків призводить до односторонньої або двосторонньої щілини губи з піднебінням або без нього, серединна щілина губи спричинена неповним злиттям двох медіальних носових виступів [28].

Серединна щілина губи особливо часто асоціюється з іншими аномаліями, хромосомними порушеннями та несприятливим результатом [26, 29]. Косі лицьові розщілини, спричинені амніотичними стрічками, зазвичай мають тяжкий перебіг [26]. При виявленні черепно-лицьової аномалії важливо виконати детальне сканування для пошуку додаткових аномалій, особливо інших потенційно прихованих вад розвитку обличчя, центральної нервової системи, серця або кінцівок. Багато черепно-лицьових аномалій, включаючи розщілини обличчя, мікрогнатію, краніосиностоз, гіпер-/гіпотелоризм, мікро-/анофтальм, катаракту, аотію/мікротію, асоціюються з різними синдромами та станами [16]. Загалом, 10% розщелин мають хромосомні аномалії, а 27% - пов'язані з ними аномалії [26]. Близько 15% краніосиностозів є синдромними [8,16]. Випинання язика може бути ознакою синдрому Беквіта-Відемана або синдрому Дауна [30].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) плода може полегшити оцінку піднебіння, мікрогнатії, черепних швів, головного мозку та інших структур плода [16,34]. При підозрі на СХВГ може бути корисною МРТ головного мозку плода, але нормальний результат не виключає діагноз [35]. При виявленні катаракти плода, мікро-/анофтальмії або мікроцефалії у матері може бути взята кров для скринінгу на вроджені інфекції, включаючи цитомегаловірус, краснуху, токсоплазмоз і вітряну віспу [36]. У зонах ризику можлива наявність вірусу Зіка [37]. Оскільки деякі розлади є сімейними, важливо зібрати сімейний анамнез. З'ясування впливу деяких ліків, таких як

вальпроєва кислота, варфарин або талідомід, може виявити причину сплющеного носа або розщілин на обличчі. Вплив алкоголю, вживання наркотиків або тютюнопаління також мають значення.

Інвазивна пренатальна діагностика, включаючи забір зразків ворсин хоріона або амніоцентез, може бути розглянута для каріотипування, або, краще, хромосомного мікрочипу, або флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), залежно від ситуації. Багато аномалій обличчя, включаючи серединну щілину губи, гіпер-/гіпотелоризм, мікро-/анофтальмію, катаракту, пов'язані з хромосомними аномаліями, в тому числі поширеними та атиповими. Наприклад, гіпертелоризм пов'язаний з делецією 4p (синдром Вольфа-Хіршхорна) або тетрасомією 12p (синдром Паллістера-Кілліана). Пренатальна діагностика краніосиностозу залежить від результатів ультразвукового дослідження черепно-лицьових аномалій та молекулярного аналізу при деяких синдромах, таких як синдроми Аперта, Крузона, Пфайффера, Джексона-Вейсса та Сетре-Хотцена, коли сімейний анамнез є інформативним [38-40]. Мутації FGFR2 асоціюються з синдромом Аперта. При високій підозрі на синдром CHARGE молекулярний аналіз CHD7 може бути використаний для підтвердження діагнозу [35]. Нещодавно стало можливим неінвазивне пренатальне тестування (NIPT) мікроделецій/мікродуплікацій шляхом секвенування безклітинної ДНК у материнській крові [41], але чутливість та частота хибнопозитивних результатів потребують подальшого вивчення.

2.3 Прогнози та лікування

Прогноз і лікування залежать від типу і тяжкості черепно-лицьових аномалій, асоційованих аномалій і будь-якого основного захворювання або хромосомної аномалії [29,35]. Якщо прогноз несприятливий, як у випадку множинних аномалій або пов'язаних з ними анеуплоїдій, може бути запропонований варіант переривання вагітності залежно від терміну вагітності та місцевих правил. З іншого боку, продовження вагітності з пренатальним консультуванням є доцільним при легкій та ізольованій аномалії, такій як

розщілина губи. Ізольована макроцефалія (з гемоглобіном на 2-3 SD вище середнього для гестаційного віку), доліхоцефалія або брахіцефалія зазвичай асоціюється з нормальним результатом [40, 42]. Консультування батьків при підозрі на краніосиностоз є непростим і повинно розпочинатися з обережністю. Краніосиностоз асоціюється зі збільшенням частоти незапланованих кесаревих розроджень, пологових травм, перинатальних ускладнень та обструкції дихальних шляхів [43]. Ризик рецидиву Ризик рецидиву залежить від точного діагнозу. Ізольована розщілина губи/піднебіння або тільки розщілина піднебіння мають підвищений ризик рецидиву. Більшість ізольованих випадків краніосиностозу мають багатофакторне або спорадичне успадкування [8]. Поширені синдроми краніосиностозу, такі як синдроми Крузона, Аперта та Пфайффера, є аутосомно-домінантними захворюваннями, але більшість з них є спорадичними і виникають внаслідок мутації *de novo*. Синдром П'єра Робена - це аутосомно-рецесивне захворювання.

ВИСНОВКИ

Пренатальна діагностика черепно-лицьових аномалій представляє собою складний медичний виклик, особливо в першому триместрі вагітності. Використання систематичного підходу до обстеження черепа та обличчя плода є ключовим для підвищення ефективності виявлення таких аномалій. Зокрема, з раннього етапу вагітності важливо звертати увагу на незвичайність структури черепа та обличчя плода, що може вказувати на наявність аномалії.

При виявленні будь-яких аномалій важливо провести детальне сканування для визначення їхньої тяжкості та пошуку додаткових вад розвитку. В цьому контексті використання 3D/4D ультразвуку виявляється корисним інструментом для оцінки розщілин піднебіння та виявлення краніосиностозу. Також МРТ плода може бути ефективним методом для детальної оцінки піднебіння, мікрогнатії, черепних швів, головного мозку та інших структур, що можуть бути порушені.

Для виключення хромосомних аномалій може бути показана інвазивна пренатальна діагностика. Це включає амніоцентез, хоріонову біопсію та інші методи, які дозволяють отримати зразки плодової тканини для генетичного аналізу.

У випадках, коли сімейний анамнез може надати інформацію про спадковість певного синдрому, молекулярний генетичний аналіз стає важливим інструментом. Це дозволяє точно визначити наявність генетичних змін, що можуть бути причиною аномалій розвитку обличчя та черепа плода.

Таким чином, комплексний підхід до пренатальної діагностики черепно-лицьових аномалій включає в себе використання різноманітних методів образотворчої діагностики, інвазивних процедур та молекулярного аналізу, що в сукупності спрямовані на максимально точне та раннє виявлення порушень розвитку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sohan K, Freer M, Mercer N, Soothill P, Kyle P. Prenatal detection of facial clefts. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 196–199.
2. Moss A. Controversies in cleft lip and palate management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 420–421.
3. Cash C, Set P, Coleman N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 432–436.
4. Sanders RC, editor. Craniosynostosis. In: *Structural Fetal Abnormalities*. London: Mosby; 2002. p. 33.
5. Pilu G, Reece EA, Romero R, Bovicelli L, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of craniofacial malformations with ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 45–50.
6. Rotten D, Levailant JM. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:402-11.
7. Rubio EI, Blask A, Bulas DI. Ultrasound and MR imaging findings in prenatal diagnosis of craniosynostosis syndromes. *Pediatr Radiol*. 2016;46:709-718.
8. Delahaye S, Bernard JP, Renier D, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:347–353.
9. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:116-126.
10. American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) in conjunction with the American College of Radiology (ACR), the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), and the Society of Radiologists in Ultrasound (SRU). AIUM Practice Parameter for the Performance of

<http://www.aium.org/resources/guidelines/obstetric.pdf>.

11. Leung KY, Poon CF, Teotico AR, Hata T, Won HS, Chen M, Chittacharoen A, Malhotra J, Shah PK, Salim A; Ultrasound Committee, Asia and Oceania Federation of Obstetrics & Gynaecology. Recommendations on routine mid-trimester anomaly scan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41:653-661.
12. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorgiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:102-113.
13. Tonni G, Panteghini M, Rossi A, et al. Craniosynostosis: prenatal diagnosis by means of ultrasound and SSSE-MRI. Family series with report of neurodevelopmental outcome and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283: 909-916.
14. Roberto R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies. Appleton & Lange, Norwalk; 1988.
15. Martijn J. Cornelissen, Inge Apon, Jacques J. N. M. van der Meulen, Irene A.L. Groenenberg, Mieke N. Kraan – van der Est, Irene M. J. Mathijssen, Gouke J. Bonsel & Titia E. Cohen – Overbeek. Prenatal ultrasound parameters in single-suture craniosynostosis, *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;14:1-8.
16. Helfer TM, Peixoto AB, Tonni G, Araujo Júnior E. Craniosynostosis: prenatal diagnosis by 2D/3D ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography. *Med Ultrason.* 2016;18:378-385.
17. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L2, Schreiber L, Ben-Sira L, Lev D, Shapiro I, Bakry H, Weizman B, Zreik A, Egenburg S, Arad A, Tepper R, Kidron D, Lerman-Sagie T. Prediction of microcephaly at birth using three reference ranges for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:586-592.

18. Rotten D, Levailant JM. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 1. A systematic analysis of the normal face. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:224-31.
19. Maarse W, Pistorius LR, Van Eeten WK, Breugem CC, Kon M, Van den Boogaard MJ, Mink van Der Molen AB. Prenatal ultrasound screening for orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:434-439.
20. Wilhelm L, Borgers H. The 'equals sign': a novel marker in the diagnosis of fetal isolated cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:439-444.
21. Rotten D, Levailant JM, Martinez H, Ducou le Pointe H, Vicaut E. The fetal mandible: a 2D and 3D sonographic approach to the diagnosis of retrognathia and micrognathia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:122-130.
22. Faro C, Chaoui R, Wegrzyn P, Levailant JM, Benoit B, Nicolaides KH. Metopic suture in fetuses with Apert syndrome at 22-27 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:28-33.
23. AboEllail MAM, Kanenishi K, Mori N, Mohamed OAK, Hata T. 4D ultrasound study of fetal facial expressions in the third trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;29:1-9.
24. Leung KY, Ngai CS, Lee A, Chan HY, Leung WC, Lee CP, Tang MH. The effects on maternal anxiety of two-dimensional versus two- plus three-/four-dimensional ultrasound in pregnancies at risk of fetal abnormalities: A randomized study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:249-254.
25. de Jong-Pleij EA, Ribbert LS, Pistorius LR, Tromp E, Mulder EJ, Bilardo CM. Three-dimensional ultrasound and maternal bonding, a third trimester study and a review. *Prenat Diagn.* 2013;33:81-88.
26. Nyberg DA, Sickler GK, Hegge FN, Kramer DJ, Kropp RJ. Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology* 1995; 195: 677–684.
27. Yang Y, Liu H, Ma R, Jin L. Prevalence of Cleft Lip/Palate in the Fangshan District of Beijing, 2006-2012. *Cleft Palate Craniofac J.* 2018. doi: 10.1177/1055665618767115.

28. Kernahan DA. The stripped Y – a symbolic classification for cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 1971; 47: 469.
29. Bergé SJ, Plath H, Van de Vondel PT, Appel T, Niederhagen B, Von Lindern JJ, Reich RH, Hansmann M. Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:422-431.
30. Nicolaides KH, Salvesen DR, Snijders RJM, Gosden CM. Fetal facial defects: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 1–9.
31. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated anomalies in cases with anotia and microtia. *Eur J Med Genet.* 2016;59:607-614.
32. Ashwal E, Achiron A, Gilboa Y, Berkenstadt M, Rosner M, Achiron R. Prenatal Ultrasonographic Diagnosis of Cataract: In Utero Manifestations of Cryptic Disease. *Ultraschall Med.* 2016. doi: 10.1055/s-0042-120841.
33. Keating RF. Craniosynostosis: diagnosis and management in the new millennium. *Ped Ann* 1997; 26: 600–612.
34. Resnick CM, Kooiman TD, Calabrese CE, Zurakowski D, Padwa BL, Koudstaal MJ, Estroff JA. An algorithm for predicting Robin sequence from fetal MRI. *Prenat Diagn.* 2018. doi: 10.1002/pd.5239.
35. Busa T, Legendre M, Bauge M, Quarello E, Bretelle F, Bilan F, Sigaudy S, Gilbert-Dussardier B, Philip N. Prenatal findings in children with early postnatal diagnosis of CHARGE syndrome. *Prenat Diagn.* 2016;36:561-567.
36. O'Neill JF. The ocular manifestations of congenital infection: a study of the early effect and long-term outcome of maternally transmitted rubella and toxoplasmosis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:813-879.
37. Sanz Cortes M, Rivera AM, Yopez M, Guimaraes CV, Diaz Yunes I, Zarutskie A, Davila I, Shetty A, Mahadev A, Serrano SM, Castillo N, Lee W, Valentine G, Belfort M, Parra G, Mohila C, Aagaard K, Parra Saavedra M. Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and

- infants infected with ZIKA virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:440.e1-440.e36.
- 38.Ferreira JC, Carter SM, Bernstein PS, Jabs EW, Glickstein JS, Marion RW, Baergen RN, Gross SJ. Second trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 426–430.
- 39.Schwartz M, Kreiborg S, Skovby F. First-trimester prenatal diagnosis of Crouzon syndrome. *Prenat Diagn* 1996; 16: 155–158.
- 40.El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, Lajeunie E, Benit P, Renier D, Bourgois P, Bolcato-Bellemin AL, Munnich A, Bonaventure J. Mutations of the TWIST gene in the Saethre–Chotzen syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 42–46.
- 41.Zhao C, Tynan J, Ehrich M, Hannum G, McCullough R, Saldivar JS, Oeth P, van den Boom D, Deciu C. Detection of fetal subchromosomal abnormalities by sequencing circulating cell-free DNA from maternal plasma. *Clin Chem*. 2015;61:608-616.
- 42.Biran-Gol Y, Malinger G, Cohen H, Davidovitch M, Lev D, Lerman-Sagie T, Schweiger A. Developmental outcome of isolated fetal macrocephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36:147-153.
- 43.Miller C, Losken HW, Towbin R, et al. Ultrasound diagnosis of craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J* 2002; 39: 73-80.