DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.12.1.003>
УДК 616.314+617.52]-007-053.13-073.4-8

Венчикова Н.А. ✉, Ершова-Павлова А.А., Новикова И.В., Лазаревич А.А., Наумчик И.В.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Современный подход к пренатальной ультразвуковой диагностике аномалий развития орофациальной области

Вклад авторов: обзор литературы, пренатальные УЗ-исследования, написание текста – Венчикова Н.А.; концепция исследования, редактирование – Ершова-Павлова А.А.; патоморфологическая верификация пренатального диагноза – Новикова И.В., Лазаревич А.А.; научное руководство – Наумчик И.В.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021

Принята: 31.01.2022

Контакты: nvenchikova@gmail.com

Резюме

Цель. Провести анализ микрогнатий, выявленных у плодов при ультразвуковом (УЗ) скрининге беременных в I триместре, и их взаимосвязи с аномалиями развития орофациальной области и другими аномалиями плода.

Материалы и методы. Анализ случаев микрогнатии у плода проведен по результатам скрининга беременных I триместра, выполненного в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» за период 2018–2020 гг.

Результаты и обсуждение. Оценены УЗ-маркеры и анатомия орофациальной области у плодов с микрогнатией, выявленной при скрининге беременных в I триместре, в динамике, в разные сроки гестации. Установлена взаимосвязь микрогнатии с пороками орофациальной области – расщелинами твердого и мягкого нёба (РТиМН), а также с другими аномалиями развития плода.

Выводы. 1. Подтверждена эффективность использования объективного УЗ-маркера – нижнего лицевого угла (НЛУ), для диагностики микрогнатий у плода, начиная с I триместра беременности. 2. При динамическом УЗ-наблюдении плодов с микрогнатией во II и III триместрах необходимо оценивать целостность их мягкого и твердого нёба, что позволит своевременно выявить возможные дефекты их развития. Оценивать расположение языка в ротовой полости с целью выявления глоссоптоза. Проводить экспертный анализ анатомии плода, а также цитогенетическую и молекулярно-генетическую диагностику для выявления ассоциированных пороков. 4. При выявлении микрогнатии с РН и глоссоптозом или без РН и глоссоптоза рекомендуется родоразрешение в специализированном перинатальном центре в связи с высокой вероятностью наличия у плода аномалада Пьера Робена (АПР).

Ключевые слова: микрогнатия, ретрогнатия, нижний лицевой угол, индекс челюсти, мандибулярная щель, хромосомные аномалии, генетический синдром, аномалад Пьера Робена

Venchikova N. ✉, Ershova-Pavlova A., Novikova I., Lazarevich A., Naumchik I.
Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Modern Approach to Prenatal Ultrasound Diagnosis of Developmental Anomalies of the Orophacial Region

Authors' contribution: ultrasound examination of the fetuses, writing – Venchikova N.; research concept and design, editing – Ershova-Pavlova A.; pathomorphological examination of the fetuses – Novikova I., Lazarevich A.; scientific guidance – Naumchik I.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Submitted: 22.10.2021

Accepted: 31.01.2022

Contacts: nvenchikova@gmail.com

Abstract

Purpose. Using a combination of objective US markers and control observations, starting from the first trimester of pregnancy, diagnose micrognathias, their combination with palate defects, identify various associated genetic syndromes, which is fundamental for further medical and genetic counseling.

Materials and methods. Analysis of ultrasound markers and orofacial anatomy in fetuses with identified micrognathia, identified based on the results of ultrasound screening in the first trimester of pregnancy, carried out in the department of prenatal diagnostics of the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", for the period 2018–2020.

Results and discussion. Ultrasound markers and orofacial anatomy were assessed in fetuses with revealed micrognathia, identified by the results of ultrasound screening in the first trimester of pregnancy, carried out in the department of prenatal diagnostics of the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" for the period 2018–2020.

Conclusions. 1. The effectiveness of the use of an objective ultrasound marker, the lower facial angle (LFA) for the diagnosis of fetal micrognathia, starting from the first trimester of pregnancy, has been confirmed. 2. With dynamic observation of fetuses in the second and third trimesters, the integrity of the soft and hard palate is assessed to identify clefts in the soft and hard palate. 3. In the study group, an expert analysis of the entire anatomy of the fetus is carried out, including echocardiography, cytogenetic and molecular genetic diagnostics. 4. The final stage of the study is to assess the location of the tongue in the oral cavity in order to identify glossoptosis. 5. If micrognathia is detected in combination with/without cleft palate and glossoptosis, delivery in a specialized perinatal center is recommended due to the high probability of Pierre Robin anomalade.

Keywords: micrognathia, retrognathia, lower facial angle, jaw index, mandibular cleft, chromosomal abnormalities, genetic syndromes, Pierre Robin anomalies

■ ВВЕДЕНИЕ

Микрогнатия затрагивает аномальное или замедленное развитие нижней челюсти у плода. Формирование нижней челюсти плода и ее развитие берет начало от нескольких элементов, происходящих из различных эмбриональных компонентов, которые взаимодействуют и сливаются. Уровень выявления краниофациальных

аномалий при УЗ-диагностике достаточно высокий, до 90% [1, 2]. Частота встречаемости микрогнатии составляет 1:1500 [1]. Ретрогнатия относится к аномальной позиции нижней челюсти по отношению к верхней. В большинстве описанных исследований термины «микрогнатия» и «ретрогнатия» являются синонимами.

Пrenатальная УЗ-диагностика микрогнатии основана на оценке среднесагиттального среза профиля плода, что позволяет субъективно оценивать как его профиль, так и взаимоотношение между верхней и нижней челюстью [2]. Трехмерные УЗ-срезы могут дополнить диагноз, но их оценка также остается субъективной. При субъективности оценки необходимо проявлять осторожность при постановке УЗ-диагноза «микрогнатия». Микрогнатия может быть менее очевидна при дальнейшем росте и развитии плода. Использование объективных УЗ-маркеров и повторных УЗ-осмотров может значительно снизить риск ложноположительного диагноза [3].

На сегодняшний день описаны и успешно используются для диагностики микрогнатий объективные УЗ-маркеры: НЛУ, индекс челюсти (ИЧ), лобный назоментальный угол (ЛНУ), отношение ширины нижней челюсти к верхней и длина нижней челюсти [4]. В I триместре полезным УЗ-маркером является мандибулярная щель (МЩ) в срезе ретроназального треугольника [3], что увеличивает точность диагноза. В этом срезе коронарное сечение лица захватывает первичное нёбо и лобные отростки верхней челюсти одновременно. Нормальному плоду характерно наличие МЩ между правым и левым телом нижней челюсти, которая визуализируется в данном срезе. Размеры МЩ линейно увеличиваются с увеличением КТР, а прогрессирующая оксификация лицевых костей позволяет ее визуализировать. Наличие тени первичного нёба может затруднить процесс выявления. В таких случаях рекомендуется провести контрольное УЗ-исследование во II триместре, особенно при отсутствии хромосомных и/или структурных аномалий.

НЛУ определяется в среднесагиттальном срезе профиля плода и формируется при пересечении линии, ортогональной к вертикальной части лба на уровне синостоа носовых костей, и линии, проведенной от кончика подбородка и наиболее выдающейся губы, обычно верхней. Нормальные значения составляют $65 \pm 16^\circ$, границы нормы – от 81° до 49° . НЛУ менее 49° подтверждает диагноз микрогнатии с чувствительностью 100% и специфичностью 99%. Положительный предсказательный результат для НЛУ 75%, отрицательный предсказательный результат 100% [5].

Глоссоптоз и его ультразвуковые пренатальные признаки изучены недостаточно. Показано, что при наблюдении за профилем плода необходима субъективная оценка позиции гиперэхогенного языка, а при его смещении назад требуется фиксировать, достигает ли его кончик передней нижнечелюстной дуги. При выявлении этого признака такая комбинация микрогнатии и глоссоптоза предполагает наличие АПР [5, 6]. АПР определяется как врожденная деформация, представленная микрогнатией, глоссоптозом и наличием расщелин мягкого и/или твердого нёба (РМиТН). Частота встречаемости комплекса варьирует от 1:2000 до 1:30 000 новорожденных, уровень смертности достигает 30% [5]. Постнатально микрогнатия и ретропозиция языка могут вызывать обструкцию дыхательных путей, респираторный дистресс и затруднение при кормлении. При пренатальном диагнозе АПР при родоразрешении требуется подготовленная группа специалистов для возможных неотложных мероприятий при дыхательной обструкции у новорожденного [1].

В связи с тем, что один из признаков АПР – обструкция дыхательных путей – может быть выявлен только постнатально, пренатальная диагностика комплекса остается важной задачей. Измерение и оценка микро- и ретрогнатии активно изучается для выявления АПР. Наиболее эффективным УЗ-маркером является НЛУ. Этот маркер является высокоспецифичным и высокочувствительным и может стать инструментом скрининга в диагностике аномалий нижней челюсти. В отличие от ретро- и микрогнатии глоссоптоз является сильным предсказательным признаком АПР. Выявление этого признака требует значительного количества времени, он не может быть внедрен в широкую клиническую практику и должен использоваться в качестве специализированного исследования лица [7].

АПР является изолированным комплексом в 20–40% случаев. Показаны изменения в области ДНК SOX9 гена при АПР, являющиеся наиболее частыми. Белок SOX9 гена регулирует активность других генов, важных при формировании скелета, включая нижнюю челюсть. Более 80% случаев АПР оказались генетическими синдромами [5]. В случае изолированных микрогнатий, выявленных в I триместре, ассоциированные аномалии могут быть обнаружены в поздние сроки или постнатально. Так, Vettraino I.M. et al. [8] по результатам пренатальной диагностики в I триместре из 58 случаев микрогнатий выявили 14 (26%) случаев изолированных аномалий. После неонатальных исследований изолированным оказался только один случай. Надо отметить, что в 42 (73%) случаях авторами были выявлены расщелины нёба. Предполагается, что невозможность нормального развития нижней челюсти смещает язык вверх, что препятствует медиальной миграции и срединному слиянию латеральных небных отростков.

Ультразвуковая пренатальная диагностика позволяет своевременно выявить АПР [5] и дает возможность обнаружить структурные аномалии, которые могут быть предвестниками генетических аномалий и синдромов. УЗ-исследование лица проводится при использовании двухмерного режима в разных срезах. Коронарный срез важен для оценки мягких тканей, костей, симметрии лица, сагиттальный срез – для визуализации лба плода, переноса, нижней челюсти, поперечный – для визуализации верхней, нижней челюсти, нёба [3]. Основные выводы по УЗ-диагностике АПР основываются на ретроспективном анализе признаков – микрогнатии, ретрогнатии, глоссоптоза, многоводия.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ микрогнатий, выявленных у плодов при ультразвуковом (УЗ) скрининге беременных в I триместре, и их взаимосвязи с аномалиями развития орофациальной области и другими аномалиями плода.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пренатальный скрининг беременных для выявления аномалий развития у плодов проводили на УЗ-аппаратах экспертного класса в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 83 от 30.01.2012 «О совершенствовании организации и проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь». Анализ случаев микрогнатий у плодов, выявленных при УЗ-исследовании в I триместре, проведен

за период 2018–2020 гг. При необходимости осуществляли медико-генетическое консультирование семьи пробанда, проводили пренатальное УЗ-исследование в динамике, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам УЗ-скрининга беременных I триместра, выполненного в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» за 2018–2020 гг., проведен анализ 11 случаев микрогнатий, что представлено в таблице. Среди выявленных случаев микрогнатий было 2 случая хромосомных заболеваний, 1 – множественных врожденных пороков развития (МВПР), 1 – синдрома гетеротаксии, 2 – системных скелетных дисплазий, 4 – микрогнатии в составе АПР, 1 – РН.

Во всех случаях микрогнатий, начиная с I триместра беременности, был изучен УЗ-маркер – НЛУ. Во всех 11 случаях НЛУ составил менее 49° (39–44°). Этот маркер используют при УЗ-оценке анатомии орофациальной области для подтверждения объективности диагноза, отмечая важность и эффективность его применения для диагностики микрогнатий и ассоциированных расщелин нёба [5].

На рис. 1 приведен случай микрогнатии, выявленной у плода в сроке гестации 12 недель 5 дней, НЛУ равен 38°.

Случаи микрогнатии, выявленные у плодов в I триместре беременности в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» за период 2018–2020 гг.

№ п/п	КТР	ВП	НЛУ	Срок гестации (недели, дни)	Кариотип	Ретро-позиция языка	Пренатальный диагноз	Постнатальный диагноз
1.	43,3	2,8	48°	12,1	46,XX,der(9)t(9,11)(p13,q13)		Микрогнатия. Агенезия мозолистого тела. ВПС: атрезия ЛА, стеноз ТК, БВПВ	МВПР: микрогнатия, агенезия мозолистого тела; ВПС: атрезия ЛА, стеноз ТК, БВПВ
2.	–	–	41°	12,4	mos46,X,+mar[31] / 46,XY[23] ish der(Y)(DYZ3+,SRY+)		Микрогнатия, лицевые дисморфии	Лицевые дисморфии, микро-ретрогнатия, низко посаженные ушные раковины
3.	54,1	1,3	41°	12,1	46,XY	Да	Микрогнатия. РМиТН. Риск по АПР	АПР, РМиТН, микрогнатия
4.	65,4	3,3	49°	12,6	Нет данных		Микрогнатия, лицевые дисморфии. РМиТН. Лимфангиома шеи	Нет данных
5.	51,1	1,1	42°	11,6	46,XX	Да	Микрогнатия, РМиТН, риск по АПР	АПР, РМиТН
6.	41,9	1,1	32°	11,1	46,XY		Микрогнатия. РМН. Риск по синдрому Денди – Уокера	РМН
7.	55,7	3,0	37°	12,2	46,XY		Микрогения. Срединная РН. Аплазия пояснично-крестцового отдела позвоночника. ВПС: АВК	Синдром гетеротаксии: РМиТН, ТМС, атрезия ЛА, ДМЖП. Агенезия пояснично-крестцового отдела позвоночника

Окончание таблицы

8.	53,6	6,8	38°	12,0	46,XY	Да	Ретромикрогнатия. Искривление и гипоплазия нижних конечностей, гигрома шеи, кампомелическая дисплазия	ССД: кампомелическая дисплазия
9.	49,7	2,0	39°	11,5	46,XX	Да	Микрогнатия, РМиТН, АПР	АПР
10.	57,6	6,3	42°	12,2	46,XX		Микрогнатия. Укорочение и искривление всех трубчатых костей, фиксированное положение стоп	Нет данных
11.	51,4	2,0	40°	11,6	46,XX		Выраженная микрогнатия, РН. Пиелозктазия. ВПС: ДМЖП	МВПР: РН, гипоплазия почек, гипоплазия легких

Cases of micrognathia detected in fetuses in the first trimester of pregnancy in the prenatal diagnostics department of the Mother and Child Republican Scientific and Practical Center for the period of 2018–2020

№	CRL	NT	IFA	Gestational age	Karyotype	Tongue reposition	Prenatal diagnosis	Postnatal diagnosis
1.	43,3	2,8	48°	12,1	46,XX,der(9)t(9,11)(p13,q13)		Micrognathia, agenesis corpus callosum, pulmonary atresia, tricuspid stenosis, bilateral superior vena cava	Micrognathia, agenesis corpus callosum, pulmonary atresia, tricuspid stenosis, bilateral superior vena cava
2.	–	–	41°	17,4	mos46,X,+mar [31]/ 46,XY [23]ish der (Y) (DYZ3+,SRY+)		Micrognathia, facial dysmorphism	Micrognathia, facial dysmorphism low-set ears
3.	54,1	1,3	41°	12,1	46,XY	Yes	Micrognathia, cleft palate, retroposition tongue	Micrognathia, cleft palate, Pierre Robin syndrome
4.	65,4	3,3	49°	12,6	No data		Micrognathia, cleft palate, facial dysmorphism, neck lymphangioma	No data
5.	51,1	1,1	42°	11,6	46,XX	Yes	Micrognathia, cleft palate, retroposition tongue	Micrognathia, cleft palate, Pierre Robin syndrome
6.	41,9	1,1	32°	11,1	46,XY		Micrognathia, cleft palate, Dandy – Yoker syndrome	Cleft palate
7.	55,7	3,0	37°	12,2	46,XY		Sacral aplasia, atrioventricle canal, micrognathia, middle cleft palate	Heterotaxis syndrome: cleft palate transposition great arteries, pulmonary artery atresia, VSD. Lumbosacral spine agenesis
8.	53,6	6,8	38°	12,0	46,XY	Yes	Retromicrognathia. Curvature and hypoplasia of the lower extremities, neck hygroma, campomelic dysplasia. Hygroma of the neck	Campomelic dysplasia
9.	49,7	2,0	39°	11,5	46,XX	Yes	Micrognathia, cleft palate, retroposition tongue	Micrognathia, cleft palate, Pierre Robin syndrome
10.	57,6	6,3	42°	12,2	46,XX		Micrognathia, skeletal dysplasia	No data
11.	51,4	2,0	40°	11,6	46,XX		Severe micrognathia, cleft palate, pyeloectasia, heart defect	Cleft palate, renal hypoplasia, lung hypoplasia

Рис. 1. Беременность 12 недель 5 дней. Нижний лицевой угол 38°. Микрогнатия у плода
Fig. 1. Pregnancy 12 weeks 5 days. Lower facial angle 38°. Micrognathia the fetus

На рис. 2 показано увеличение ВП у плода с микрогнатией. В большинстве анализируемых нами случаев ВП у плодов было более 95-го центиля – 7/11 (63%), что говорит о важности использования УЗ-скрининга в динамике. Такой подход позволяет диагностировать у плода как изолированные формы, так и ассоциированные аномалии.

Во II триместре у плодов с микрогнатией при использовании косого УЗ-исследования и трехмерной сонографии были выявлены дефекты мягкого и твердого нёба, как показано на рис. 3. Применение такого УЗ-исследования позволило выявить микрогнатию в 7 из 10 случаев (70%). Во всех 7 случаях получено патоморфологическое подтверждение диагноза.

Рис. 2. Беременность 11 недель 5 дней. Увеличение воротникового пространства у плода с микрогнатией
Fig. 2. Pregnancy 11 weeks 5 days. An increase in the collar space in a fetus with micrognathia

Рис. 3. Беременность 21 неделя. Расщелина мягкого и твердого нёба (стрелка)
Fig. 3. Pregnancy 21 weeks. Cleft of the soft and hard palate (arrow)

На рис. 4 показана ретропозиция языка, выявленная у плодов во II и III триместрах при изолированных микрогнатиях, диагностированных в I триместре, что позволило в дальнейшем определить высокий риск по АПР.

Таким образом, использование современных УЗ-подходов для диагностики аномалий развития орофациальной области, применение пренатального УЗ-исследования в динамике позволили выявить микрогнатию у плода в сроке гестации 11 недель

Рис. 4. Беременность 22 недели. Ретропозиция языка (стрелка) у плода с микрогнатией, расщелиной нёба
Fig. 4. Pregnancy 22 weeks. Retroposition of the tongue (arrow) in a fetus with micrognathia, cleft palate

1 день – 12 недель 6 дней, установить взаимосвязь микрогнатии с РМиТН, хромосомной патологией и другими аномалиями развития плода.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обнаружении микрогнатии у плода обязательным является проведение специализированного исследования, включающего эхокардиографию и орофациальное УЗ-исследование в I, II и III триместрах беременности. Микрогнатия часто ассоциирована с хромосомной патологией и синдромами различной этиологии. Микрогнатия описана как признак при более чем 300 хромосомных и нехромосомных синдромах, которые могут проявляться хромосомными заболеваниями, первичными мандибулярными нарушениями, скелетными и нервно-мышечными нарушениями и другими синдромами. Большинство случаев микрогнатии попадает в первую группу. Частота аномального кариотипа составляет 44–66% от всех случаев микрогнатий. Диагноз изолированной микрогнатии устанавливается при отсутствии других анатомических дефектов, аномалий роста и аномалий амниотических вод.

Микрогнатия обычно диагностируется без проведения измерений, субъективно, начиная с 12-й недели беременности. Однако субъективно возможно обнаружить аномалии лишь в половине случаев. При УЗ-исследовании орофациальной области плода должны использоваться стандартизированные объективные методы оценки. Выявление микрогнатии в I триместре возможно благодаря применению в визуализации плода новых УЗ-маркеров. Одним из таких маркеров является НЛУ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Luedders D.W., Bohlmann M.K., Germer U. (2011) Fetal micrognathia: objective assessment and associated anomalies on prenatal sonogram. *Prenat. Diagn.*, vol. 31, pp. 146–151.
2. Venchikova N. (2021) Novie vozmozhnosti prenatalnoi diagnostiki orofatsialnih raschelov v pervom trimestre [New opportunities for prenatal diagnosis of fetal orofacial clefts in the first trimester]. *Reproductive health. Eastern Europe*, vol. 11, no 2, pp. 198–206.
3. Venchikova N., Ershova-Pavlova A., Novikova I., Lazarevich A., Naumchik I. (2020) Dvuh- i trekhmernaya ehografija pri anomalijah orofatsialnoi oblasti u plodov v 1 trimestre beremennosti [Two- and three-dimensional sonography of anomalies of orofacial area fruits in the first trimester of pregnancy]. *Prenatal. Diagn.*, vol. 19, no 4, pp. 299–305.
4. Paladini D. (2010) Fetal micrognathia: almost always an ominous finding. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, vol. 35, pp. 377–84.
5. Teoh M., Meagher S. (2003) First 1 trimester diagnosis of micrognathia as a presentation of Pierre Robin syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, vol. 21, pp. 616–618.
6. Galvao A., Inocencio G., Rodrigues M. (2015) First trimester ultrasound detection of fetal micrognathia. *Acta Obstet Gynecol. Port.*, vol. 9 (5), pp. 425–426.
7. Neuschulz J., Wilhelm L., Christ H., Braumann B. (2015) Prenatal indices for mandibular retrognathia/micrognathia. *J. Orofac. Orthop.*, vol. 76, pp. 30–40.
8. Vettraino I.M., Lee W., Bronsteen R.A., Harper C.E., Aughton D., Comstock C.H. (2003) Clinical outcome of fetuses with sonographic diagnosis of isolated micrognathia. *Obstet Gynecol.*, vol. 102, pp. 801–805.