Главацкая Е.Н.¹, Прибушеня О.В.² ✉, Наумчик И.В.²

¹ Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Возможности использования микроаномалий развития лица плода для пренатальной диагностики генетических синдромов

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, ультразвуковое исследование плодов – Главацкая Е.Н.; редактирование – Прибушеня О.В., Наумчик И.В.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021

Принята: 31.01.2022

Контакты: grodno.omgk@mail.ru, pribushenya@yandex.by

Резюме

В статье продемонстрированы возможности ультразвуковой диагностики в выявлении генетических синдромов, включающих аномалии лица и шеи, и представлен клинический случай диагностики генетического синдрома с аутосомно-рецессивным типом наследования, в состав которого входил аномалад Пьера Робена.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, ультразвуковое исследование, врожденный порок развития, микроаномалия развития, аномалад, синдром множественных врожденных пороков развития, аномалад Пьера Робена

Glavatskaya E.¹, Pribushenya O.² ✉, Naumchik I.²

¹ Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Possibilities of Using Microanomalies of Fetal Facial Development for Prenatal Diagnosis of Genetic Syndromes

Authors' contribution: research concept and design, text writing, ultrasound examination of the fetuses – Glavatskaya E.; editing – Pribushenya O., Naumchik I.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021

Accepted: 31.01.2022

Contacts: grodno.omgk@mail.ru, pribushenya@yandex.by

Abstract

The article demonstrates the possibilities of ultrasound diagnostics in identifying genetic syndromes including anomalies of the face and neck and presents a clinical case of

diagnosing a genetic syndrome with an autosomal recessive mode of inheritance, which included Pierre Robin's anomaly.

Keywords: prenatal diagnostics, ultrasound examination, congenital malformation, microanomaly of development, congenital anomaly, syndrome of multiple congenital malformations, Pierre Robin anomalies

■ ВВЕДЕНИЕ

Пrenатальная диагностика – комплекс мероприятий, направленный на выявление наследственных и врожденных заболеваний у плода до момента наступления жизнеспособности. Точная и ранняя диагностика имеет важное значение для оценки прогноза жизни и здоровья плода, определения акушерской тактики, своевременного оказания медицинской помощи новорожденному. Prenатальная диагностика позволяет выявить 40–50% врожденных пороков развития (ВПР).

ВПР представляет собой стойкое морфологическое изменение органа или всего организма, выходящее за пределы вариаций их строения и приводящее к расстройствам функции [1].

В отличие от ВПР микроаномалия развития (МАР) представляет собой отклонение в развитии органа и системы, не приводящее к нарушению функции («морфогенетические варианты развития», «стигмы дисэмбриогенеза»). Всего описано 80 различных МАР. К МАР головы и лица относятся: МАР глаз (гипертелоризм, гипотелоризм, эпикант и пр.), черепно-лицевые МАР (седловидная форма носа, плоский профиль лица, скошенный лоб и пр.), МАР уха (низкорасположенная ушная раковина, свернутая ушная раковина, околоушная папиллома и пр.), МАР ротовой области (макроглоссия, укорочение уздечки языка и пр.). Сочетание ВПР и МАР лица и шеи с нарушениями развития органов других систем достигает 50% [2].

Кроме ВПР и МАР используется и такое понятие, как аномалад. Под аномаладом понимают комплекс нарушений, возникающих в результате одной ошибки морфогенеза. Нарушения развития лица формируют ряд аномаладов, которые входят в состав многих синдромов множественных пороков развития (МВПР) нехромосомной этиологии и практически во все хромосомные болезни, обусловленные изменениями в системе аутосом [1].

В отличие от аномалада синдром МВПР – это устойчивое сочетание двух или более не индуцированных друг другом пороков развития в разных системах организма.

На сегодняшний день описано 6080 фенотипов, для которых известен молекулярный дефект, и 1527, для которых генотип неизвестен (OMIM, 22 мая 2021).

Поскольку патогномичные признаки генетических синдромов, такие как узелки Лиша при нейрофиброматозе I типа, встречаются редко, важное значение для постановки диагноза приобретает выделение минимального диагностического симптомокомплекса обязательных признаков [2]. Сочетание клинических признаков служит основой для дифференциальной диагностики в группе сходных наследственных болезней.

Медицинская генетика, помимо оценки симптомокомплекса у пробанда, фокусирует также внимание на заболеваниях всех членов его семьи. Семейный анамнез

важен, поскольку может указать на наследственный характер заболевания, выявить тип наследования, рассказать о естественной истории болезни и изменениях ее течения, определить вид и объем необходимых лабораторных исследований и, как следствие, определить тактику ведения. Также семейный анамнез позволяет оценить риск повторения патологии в семье.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку пренатальной эхо-картины головы и шеи плода в I–III триместрах в норме и при различной патологии. Также представлено описание клинического случая диагностики генетического синдрома с аутосомно-рецессивным типом наследования, в состав которого входил аномалад Пьера Робена.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнены на аппаратах Voluson E8 Expert (GE, США) с использованием трансабдоминального датчика (4–8 МГц). Цитогенетические и биохимические исследования выполнялись в генетической лаборатории Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) «Мать и дитя», Минск. Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры ISCN, 2016.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Возможность оценить ВПР и МАР лица и шеи у плода предоставляется в рамках комбинированного скрининга I триместра на выявление групп высокого риска по хромосомным заболеваниям. Срок гестации на момент осмотра составляет 10^{+5} – 13^{+6} недель. Эхографическая оценка лицевых структур плода в I триместре беременности представлена на рис. 1.

Как видно на рисунке, мы оцениваем носовую кость, кончик носа, верхнюю челюсть, нижнюю челюсть. Преназальные ткани также могут быть оценены в конце

Рис. 1. Сагиттальный срез головки плода в сроке гестации 13–14 недель
Fig. 1. Sagittal section of the fetal head at 13–14 weeks gestation

I триместра беременности. Обращаем внимание на форму лба, контур и целостность костей свода черепа. По задней поверхности шеи плода мы оцениваем размер толщины воротникового пространства (ТВП, NT) (рис. 1).

Оценка верхней губы плода не является обязательной в малом сроке беременности, и данный показатель отсутствует в протоколе УЗИ I триместра беременности. Однако при отсутствии технических ограничений, затрудняющих визуализацию, оценка данной структуры лица во фронтальной плоскости сканирования не вызывает затруднений. Более того, в случае высокого риска хромосомной патологии у плода носогубной треугольник должен быть оценен обязательно.

Для оценки профиля плода используется сагиттальный срез головки плода. Во II–III триместрах беременности, помимо оценки наличия либо отсутствия носовых костей, мы можем измерить их размер и сопоставить с нормативными значениями для срока гестации, если они определены для данной конкретной этнической группы. Также должна быть оценена толщина преназальных тканей, форма носа, переносья, лба, верхней и нижней челюсти, целостность костей свода черепа (рис. 2).

Путем измерения во фронтальной плоскости сканирования внутриорбитального размера и сопоставления его с нормативными значениями для срока гестации мы можем судить о положении орбит. Хрусталики плода также подлежат оценке. В норме они выглядят как анэхогенные структуры правильной округлой формы, окруженные ободком повышенной эхогенности (рис. 3).

Наличие хрусталиков позволяет исключить анофтальмию у плода. Структура и эхогенность хрусталиков являются важными критериями оценки глазных яблок плода. В случае катаракты хрусталики выглядят гиперэхогенными, их структура часто неоднородна (рис. 4).

При исследовании лицевых структур важное значение имеет оценка целостности верхней губы плода. Мягкие ткани лица также осматриваются для исключения расщелин и объемных образований.

1. Кончик носа
2. Носовая кость
3. Преназальные ткани, область переносья
4. Область лба
5. Верхняя челюсть
6. Нижняя челюсть

Рис. 2. Сагиттальный срез головки плода в сроке гестации 19–20 недель
Fig. 2. Sagittal section of the fetal head at 19–20 weeks of gestation

Рис. 3. Хрусталик плода в норме. Срок гестации 19–20 недель
Fig. 3. The lens of the fetus is normal. The gestation period is 19–20 weeks

Поскольку МАР ушной раковины являются частой составляющей большого количества различных синдромов, не стоит пренебрегать оценкой данной анатомической структуры. При осмотре ушных раковин необходимо обратить внимание на их форму и положение. Более наглядно деформацию ушной раковины позволяет продемонстрировать использование объемной реконструкции (рис. 5).

Таким образом, оценка МАР и ВПР лица и шеи позволяет заподозрить генетические синдромы у плода в I–II триместрах беременности, оценить прогноз для жизни и здоровья плода и определить тактику ведения беременности и родов. В качестве примера мы представляем клиническое наблюдение семейного случая генетического синдрома с аутосомно-рецессивным типом наследования, включающего аномалию Пьера Робена.

Рис. 4. Хрусталик плода при катаракте. Срок гестации 28–29 недель
Fig. 4. Fetal lens with cataract. The gestation period is 28–29 weeks

Рис. 5. Деформация ушной раковины у плода. Срок гестации 31–32 недели
Fig. 5. Deformation of the auricle in the fetus. The gestation period is 31–32 weeks

Клинический случай. Пациентка М., 25 лет, здорова. Обратилась в РНПЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 20 недель в связи с ВПР лица у плода, выявленным в 19–20 недель гестации. Помимо этого, в I триместре беременности плод попал в группу высокого риска по синдрому Дауна – 1:50 (ТВП 2,7 мм). Беременность шестая. В анамнезе 5 родов, брак 2-й неродственный. Супруги – этнические цыгане.

Родословная семьи представлена на рис. 6. Как видно на рисунке, первая беременность пациентки в первом браке завершилась родами здоровым мальчиком. Во втором браке первая и вторая беременности завершились рождением двух здоровых девочек, а 3-я беременность – срочными родами в 40 недель. Девочка от 3-й беременности (III-4) родилась с гипоплазией нижней челюсти, расщелиной нёба, деформацией грудной клетки (со слов мамы). В возрасте 6 месяцев ребенок

Рис. 6. Родословная семьи М.
Fig. 6. Pedigree of M.

был прооперирован по поводу расщелины нёба и умер в возрасте 1 года 2 месяцев. Патологоанатомический диагноз – аномалад Пьера Робена. Проведено кариотипирование родителей – патологии не выявлено.

Следующая, четвертая беременность завершилась рождением девочки (III-5), которая умерла в возрасте 2 месяцев с клиническим диагнозом «спинальная мышечная атрофия», однако молекулярно-генетическое исследование его не подтвердило. Вероятной причиной смерти стало поражение ЦНС в результате родовой травмы.

Пробанд – плод (III-6) от шестой беременности (пятая во втором браке). УЗИ в РНПЦ «Мать и дитя» проведено по направлению регионального учреждения здравоохранения. Срок беременности по результатам осмотра составил 20 недель 5 дней, пол плода мужской. Выявлен ряд изменений со стороны лицевых структур плода: микрогения, лицевые дисморфии, низкорасположенные уши (рис. 7).

С учетом группы высокого риска по хромосомной патологии в I триместре беременности и данных УЗИ во II триместре беременности проведена процедура амниоцентеза и установлен кариотип плода 46,XY. Учитывая предварительный диагноз «аномалад Пьера Робена», благоприятный прогноз для жизни плода, семья приняла решение о продолжении беременности.

Ребенок мужского пола родился в РНПЦ «Мать и дитя». Роды проходили через естественные родовые пути в сроке беременности 37–38 недель. Вес ребенка при рождении составил 2850 г, оценка по шкале Апгар 8 баллов. В первые сутки новорожденный переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации в связи с врожденной пневмонией и обструкцией верхних дыхательных путей, развившейся вследствие ВПР (аномалада Пьера Робена). Ребенок был осмотрен консилиумом врачей-генетиков. Помимо выраженной микрогении у ребенка диагностирована расщелина мягкого нёба и задней трети твердого нёба. Также во время осмотра обнаружен ряд черепно-лицевых МАР: долихоцефалическая форма головы, широкий лоб с низкой линией роста волос, широкое плоское переносье, легкий экзофтальм, крупные, ротированные кзади ушные раковины. У ребенка отмечалось умеренно диспропорциональное телосложение с некоторым укорочением бедренных костей.

Рис. 7. Микрогения, низкорасположенные уши у плода (III-6). Срок гестации 20 недель 5 дней
Fig. 7. Microgenia, low-set ears in the fetus (III-6). The gestation period is 20 weeks 5 days

Из изменений опорно-двигательного аппарата наблюдались варусная деформация стоп, клинодактилия 2-х пальцев кистей, а также проксимальное смещение и противопоставление 1-х пальцев кистей.

Новорожденному проведен ряд дополнительных исследований. По результатам эхокардиографии выявлены функционирующее овальное окно диаметром 2 мм, аневризма межпредсердной перегородки, дополнительная хорда левого желудочка сердца. УЗИ органов брюшной полости патологии не выявило. При нейросонографии обнаружены перивентрикулярный отек и пограничные размеры 3-го желудочка головного мозга.

Учитывая результаты осмотра и данные дополнительных исследований, ребенку выставлен диагноз «аномалад Пьера Робена». С учетом повторения данного заболевания в семье (аномалад Пьера Робена у ребенка от третьей беременности во втором браке) был сделан вывод о том, что синдром имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Ребенок умер в возрасте 5 месяцев. Непосредственной причиной смерти ребенка, по результатам патологоанатомического исследования, явилась прогрессивно нарастающая дыхательная недостаточность, обусловленная патологическими процессами в легких (хронический обструктивный слизисто-гнойный бронхит, крупноочаговая двусторонняя серозно-гнойная пневмония, очаговый выраженный интерстициальный фиброз с участками бронхолегочной дисплазии, множественные гиалиновые мембраны, очаговая карнификация и эмфизема легких).

Следующая беременность – седьмая по счету и шестая в данном браке, наступила через год (III-7). По результатам проведенного в РНПЦ «Мать и дитя» УЗ-скрининга I триместра: беременность 11 недель 2 дня, копчико-теменной размер (КТР) плода 44 мм, ТВП – 1,7 мм. В группу высокого риска по хромосомным синдромам плод не попал.

Повторное УЗИ проведено в сроке беременности 15 недель 6 дней. Обнаружена умеренная микрогения у плода (рис. 8). Проведен амниоцентез – кариотип плода 46,XY. Семье предложено прерывание беременности, от которого она отказалась.

Ребенок мужского пола родился в РНПЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 38 недель. Родоразрешение проходило путем операции кесарева сечения в связи с поперечным положением плода и предлежанием петель пуповины. Вес ребенка при рождении составил 3250 г. Оценка по шкале Апгар 8 баллов.

При осмотре новорожденного выявлены умеренная микрогения, расщелина мягкого нёба, множественные черепно-лицевые дисморфии. С учетом фенотипа ребенка, а также данных семейного анамнеза новорожденному выставлен клинический диагноз «аномалад Пьера Робена». Тип наследования заболевания – аутосомно-рецессивный. В возрасте 1 года ребенок был жив. Дальнейшая судьба ребенка не известна, так как семья сменила место проживания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Аномалад Пьера Робена (OMIM 261800) представляет собой симптомокомплекс, включающий триаду признаков: гипоплазию нижней челюсти (микрогению), неполную расщелину нёба или готическое (арковидное, дугообразное) нёбо, западение языка (глоссоптоз) [3, 5, 6, 8]. В литературе для определения данной патологии также используются такие термины, как sequence либо последовательность Пьера Робена [5–8].

Рис. 8. Умеренная микрогения у плода (III-7). Срок гестации 15–16 недель
Fig. 8. Moderate fetal microgenia (III-7). The gestation period is 15–16 weeks

Патология впервые описана в 1923 г. французским стоматологом Пьером Робеном, который, опираясь на многолетний опыт наблюдений, определил последовательность проявления признаков, приводящих в итоге к обструкции верхних дыхательных путей [7].

Первичным пороком при данной патологии является микрогения. Остальные пороки обусловлены западением языка в связи с уменьшением ротовой полости, что в свою очередь препятствует смыканию небных пластинок и приводит к формированию расщелины нёба [7, 8].

Степень выраженности симптомов вариабельна – от незначительной гипоплазии нижней челюсти с арковидным нёбом, при которой функции жизнеобеспечения не нарушены и дефект носит лишь косметический характер, до тяжелой степени выраженности симптомов, являющихся причиной нарушения функции дыхания сразу после рождения. Можно предположить, что данная патология встречается гораздо чаще, но вследствие вариабельности проявлений признаки не рассматриваются в совокупности как проявление единого заболевания [8, 9].

Популяционная частота аномалада Пьера Робена – 1:8500–14 000, соотношение полов – М1:Ж1 [10].

Аномалад Пьера Робена может быть как изолированной патологией, так и составной частью большого количества генетических заболеваний. Изолированные случаи в основном спорадические, развиваются в результате дизрупции/деформации на этапе эмбриогенеза [4–6]. Аномалад Пьера Робена достаточно часто сочетается с пороками развития других органов и систем. Частота подобных сочетаний достигает 36%. Наиболее часто встречаются сочетания с аномалиями ушной раковины и внутреннего уха, с аномалиями глаз, с врожденными пороками сердца, с патологией опорно-двигательного аппарата, с мочеполовыми мальформациями. У ряда больных отмечается умственная отсталость [5–9].

Как составляющая генетической патологии аномалад Пьера Робена описан в составе более 300 синдромов (синдрома Стиклера, кампомелического синдрома, синдрома Ханхарта, трисомии 18 и пр.) [5, 6].

Наследуется заболевание как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу [3, 6].

Частота пренатального выявления аномалада Пьера Робена составляет 100% в семьях с отягощенным генетическим анамнезом [11]. По мнению ряда авторов, микрогнатия может быть выявлена пренатально в 93% случаев [12]. Сочетание микрогнатии с задней расщелиной нёба в пренатальной практике имеет положительную прогностическую ценность для аномалада Пьера Робена в 100% случаев [13]. Многоводие осложняет течение беременности с данной патологией в 60% случаев наблюдений вследствие нарушения функции глотания у плодов с последовательностью Пьера Робена [14].

Однако, по нашему мнению, достаточно сложно оценить прогноз для жизни и здоровья плода, так как микрогения может быть выражена незначительно, как в нашем клиническом наблюдении (III-7), а диагностика расщелин мягкого нёба и небольших расщелин твердого нёба пренатально вызывает затруднения, даже в семьях с высоким генетическим риском и при прицельном экспертном УЗИ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пренатальная диагностика ВПР лица является важной составляющей частью при прогнозировании исхода беременности и родов, позволяя заподозрить генетические синдромы. Не менее значимой является оценка МАР лица и шеи. И хотя их описание не входит в протоколы исследования, описание МАР может повысить эффективность пренатальной диагностики генетических синдромов. Клиническое значение МАР, их степень выраженности в рамках популяции с учетом этнического состава, динамика в рамках одной семьи нуждаются в проведении дальнейших научных исследований, а полученные новые данные – во внедрении в клиническую практику.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lazyuk G. (1979) *Human teratology*. "Medicine". P. 18. (in Russian)
2. Ginter E., Puzrev V. (2019) *Hereditary diseases*. Moscow: GEOTAR-Media. P. 458. (in Russian)
3. Vahitova L., Fazleeva L. (2013) Clinical case of Pierre Robin syndrome in a newborn baby. *Practical medicine*, 6 (75), pp. 172–174. (in Russian)
4. Kozlova S., Demikova N., Semanova E., Blinnikova O. (1996) *Hereditary syndromes and genetic counselling*. Moscow: Praktika. Pp. 122–123. (in Russian)
5. Antunes R.B., Alonso N., Paula R.G. (2012) Importance of early diagnosis of Stickler syndrome in newborns. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, vol. 65, no 8, pp. 1029–1034.
6. Evans K.N., Sie K.C., Hopper R.A. (2011) Robin Sequence: From Diagnosis to Development of an Effective Management Plan. *Pediatrics*, vol. 127, no 5, pp. 936–948.
7. Bronshtein M., Blazer S., Zalel Y. (2005) Ultrasonographic diagnosis of glossoptosis in fetuses with Pierre Robin sequence in early and mid pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 193, no 4, pp. 1561–1564.
8. Sun T Hsieh (2019) Pierre Robin sequence. *Clin Plast Surg.*, 46 (2), pp. 249–259. doi: 10.1016/j.cps.2018.11.010.
9. Flores R.L. (2014) The surgical correction of Pierre Robin sequence: mandibular distraction osteogenesis versus tongue - lip adhesion. *Plast Reconstr Surg.*, 133 (6), pp. 1433–1439. doi: 10.1097/PRS.0000000000000225.
10. Tan T.Y., Kilpatrick N., Farlie P.G. (2013) Developmental and genetic perspectives on Pierre Robin sequence. *Am. J. Med. Genet.*, 163, pp. 295–305.
11. Di Pasquo E. (2017) Efficiency of prenatal diagnosis in Pierre Robin sequence. *Prenat Diagn.*, 37 (11), pp. 1169–1175. doi: 10.1002/pd.5162.
12. Cruse T. (2021) Prenatal Diagnosis of Robin Sequence: Sensitivity, Specificity, and Clinical Relevance of an Index for Micrognathia. *Cleft palate craniofac J.*, 58 (8), pp. 1012–1019. doi: 10.1177/1055665620972297. Epub 2020 Nov 24.
13. Lind K. (2015) Prenatal diagnosis of Pierre Robin Sequence: accuracy and ability to predict phenotype and functional severity. *Prenat Diagn.*, 35 (9), pp. 853–8. doi: 10.1002/pd.4619. Epub 2015 Jun 15.
14. Hsieh Y.Y. (1999) The prenatal diagnosis of Pierre-Robin sequence. *Prenat Diagn.*, 19 (6), pp. 567–9.