

ISSN 1607-0771(Print); ISSN 2408-9494 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0771-2023-3-67-95>

Ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий плода в 11–14 нед беременности и их значение в эпоху современных генетических исследований

М.М. Буланова^{1*}, Д.С. Смирнова², О.Б. Панина^{1, 3}

¹ ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”; 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, Российская Федерация

² ГБУЗ “Городская клиническая больница №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗ города Москвы”; 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44, Российская Федерация

³ Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”; 119192 Москва, Ломоносовский проспект, 27, к. 10, Российская Федерация

Средний возраст женщины на момент рождения первого ребенка продолжает увеличиваться, что повышает риск хромосомных аномалий у плода. В установленном Приказом № 1130н МЗ РФ протоколе скрининга в 11–14 нед беременности оцениваются такие ультразвуковые маркеры хромосомной патологии, как толщина воротникового пространства, визуализация носовой кости, пульсационный индекс в венозном протоке, трикуспидальная регургитация, частота сердечных сокращений. Также нарастает значимость и неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) в ранней пренатальной диагно-

стике наиболее распространенных хромосомных аномалий, а именно трисомий 21, 18, 13, моносомии ХО. Вместе с тем многочисленные прочие нарушения кариотипа плода также можно заподозрить при УЗИ в 11–14 нед на основании выявления ряда других ультразвуковых признаков. В данной публикации нами проведен анализ литературы, посвященной поиску дополнительных ультразвуковых маркеров различных как более, так и менее распространенных хромосомных аномалий. Рассмотрены патологические изменения, а также особенности анатомии плода и внеплодовых структур в I триместре,

Буланова Мария Михайловна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, Москва. <http://doi.org/0000-0002-9569-3334>

Смирнова Дарья Сергеевна – заведующая отделением ультразвуковой диагностики и пренатальной диагностики перинатального центра ГБУЗ “Городская клиническая больница №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗ города Москвы”. Москва. <http://doi.org/0009-0003-4761-6742>

Панина Ольга Борисовна – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”; заведующая отделом гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”, Москва. <http://doi.org/0000-0003-1397-6208>

Контактная информация*: Буланова Мария Михайловна – e-mail: mariabulanova98@gmail.com

которые могли бы использоваться в качестве дополнительных ультразвуковых маркеров хромосомной патологии со стороны центральной нервной системы и головы, сердца и сосудов, мочевыделительной системы, органов брюшной полости, скелета плода, а также плаценты, пуповины, амниотических оболочек. Несмотря на применение НИПТ, в том числе его расширенных панелей, сохраняется необходимость в использовании УЗИ для определения маркеров более редких, но не менее значимых хромосомных патологий, таких как триплоидии, мозаичные формы трисомий, редкие аутомсомные трисомии, дупликации и делеции.

Ключевые слова: акушерство и гинекология; пренатальная диагностика; ультразвуковая диагностика; хромосомные аномалии; НИПТ; пренатальный скрининг; ультразвуковые маркеры

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитирование: Буланова М.М., Смирнова Д.С., Панина О.Б. Ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий плода в 11–14 нед беременности и их значение в эпоху современных генетических исследований. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2023; 3: 67–95. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2023-3-67-95>

ВВЕДЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что одна из важнейших задач акушерства и перинатальной ультразвуковой диагностики – это рождение здорового ребенка. В рамках оказания медицинской помощи будущей матери перед врачом стоит необходимость выявить врожденные заболевания и пороки развития, в частности хромосомные аномалии у плода.

В настоящее время достоверно известно, что одним из важных факторов, влияющих на частоту встречаемости анеуплоидий, является возраст матери [1]. По данным Росстата за 2021 г. в Российской Федерации в настоящее время отмечается тенденция к повышению возраста женщины на момент первых родов, что в свою очередь увеличивает риск рождения ребенка с хромосомной патологией [2].

Наличие хромосомных aberrаций у плода негативно сказывается на течении беременности и перинатальных исходах, а также на прогнозе для будущей жизни и здоровья ребенка, что обуславливает актуальность совершенствования методик пренатального скрининга [1].

В нашей стране Приложением №7 Приказа МЗ РФ № 1130н от 20.10.2020 утвержден протокол скрининга в 11–14 нед беременности, в котором с целью ранней диагностики хромосомной патологии плода оцениваются следующие ультразвуковые параметры: толщина воротникового про-

странства, визуализация носовой кости, пульсационный индекс в венозном протоке, наличие трикуспидальной регургитации, частота сердечных сокращений [3]. Вышеперечисленные ультразвуковые маркеры помогают определить повышение риска таких наиболее распространенных хромосомных аномалий, как трисомия 21, 13 и 18-й хромосом (с использованием программного обеспечения для оценки риска) [4].

Вместе с тем в доступной нам литературе имеются данные о прочих многочисленных особенностях ультразвукового изображения плода и внеплодовых структур при ультразвуковом исследовании (УЗИ) в 11–14 нед беременности, которые также могут быть использованы в качестве маркеров различных генетических отклонений у плода.

Одним из перспективных направлений повышения точности диагностики генетических аномалий плода является генетический анализ внеклеточной ДНК плода – неинвазивное пренатальное тестирование. Также при том, что уже давно используются флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), цитогенетическое исследование (кариотип плода), все большее значение приобретают такие тесты, как хромосомный микроматричный анализ (ХМА), полногеномное (WGS) и полноэкзомное секвенирование (WES).

На основании вышеизложенного целью нашего обзора стал поиск возможных ульт-

развуковых маркеров, которые могли бы использоваться не только для диагностики “основных” нарушений кариотипа (трисомия 21, 13, 18), но и других хромосомных аномалий, реже встречающихся в практике, но вместе с тем имеющих важное клиническое значение.

В связи с широким разнообразием описанных на данный момент в литературе используемых и потенциальных ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий мы сочли целесообразным рассматривать их по отдельным органам и системам, а также отдельно рассмотреть роль биохимических маркеров и генетического тестирования.

Толщина воротникового пространства

Первым и наиболее изученным из внедренных в пренатальный скрининг маркеров хромосомных аномалий является толщина воротникового пространства (ТВП). ТВП представляет собой скопление в подкожном пространстве шеи жидкости (локальный отек).

Первоначально исследование степени увеличения ТВП было ориентировано на выявление взаимосвязи данного маркера с синдромом Дауна и было показано, что увеличение ТВП более 3,5 мм ассоциировано с наличием у плода трисомии по 21-й хромосоме [5]. Позднее было обнаружено, что увеличение ТВП позволяет выявить не только трисомию по 21-й, но и по 18-й и 13-й хромосомам, а также моносомию ХО (синдром Шершевского–Тернера), синдром Нунан и диандрическую триплоидию [6, 7]. Следует учитывать, что важным аспектом в использовании данного маркера является требуемый высокий уровень навыка его определения. Именно в сагиттальной позиции и при правильном выведении плоскости сечения возможно точно измерить ТВП, что, в свою очередь, позволит предположить не только сам факт наличия хромосомной аномалии, но и иногда конкретный ее вариант в зависимости от степени увеличения толщины: для трисомии 18 ТВП может составлять до 5,5 мм, для трисомии 13 – 4,0 мм, для моносомии – 7,5 мм, однако не следует рассматривать величину ТВП как основной дифференциальный критерий основных трисомий [5].

Тем не менее в ряде случаев ТВП может быть не увеличена, однако у плода при этом будут определяться аномалии кариотипа [1]. Также возможен и обратный вариант – отсутствие хромосомных aberrаций при увеличении ТВП. Y. Takahashi и соавт. описали наблюдение пациентки, у которой в каждую из двух беременностей при проведении скрининга I триместра было обнаружено увеличение ТВП у плодов (до 6,0 и 6,5 мм). В обоих случаях проводились исследования кариотипа, не выявившие отклонений. При этом у обоих плодов были диагностированы аномалии развития сосудов: агенезия венозного протока и патология легочных вен. Авторы исследования отмечают, что, несмотря на отсутствие хромосомной патологии, увеличение ТВП может быть ассоциировано с пороками развития, что указывает на необходимость проведения детального УЗИ при выявлении данного маркера [8].

Позднее, в 2021 г., К.Е. Stuurman и соавт. было проведено исследование, в котором на примере 149 беременностей была проведена оценка ТВП и ее ассоциации с генетическими аномалиями, течением и исходами беременности. У 77 плодов при исследовании были обнаружены нормальные кариотипы, и только у 3 из них были выявлены отклонения по данным генетического анализа. В 73 из 77 случаев по данным УЗИ не было выявлено дополнительных аномалий развития. Тем не менее среди данных 73 наблюдений в 19 были выявлены отклонения после родов, в 2 – наступила антенатальная гибель плодов. Авторы указывают, что, несмотря на нормальные результаты исследования кариотипа и генетического анализа, при увеличении ТВП существует риск неблагоприятного исхода беременности [9].

Современные методики позволяют выявлять не только часто встречающиеся нарушения кариотипа, но и более редкие мутации, для диагностики которых используется хромосомный микроматричный анализ (ХМА). При этом именно увеличение ТВП служит основным показанием к проведению дополнительной диагностики. Так, в 2016 г. L.Y. Huang и соавт. методом ХМА обнаружили у плода дицентрическую хромосому и микроделецию 9q34, являющиеся генетической основой синдрома Клифстра,

ассоциированного с тяжелой интеллектуальной недостаточностью, патологией со стороны костно-мышечной системы, сердца и почек. Поводом для проведения детального анализа послужило выявление при первом скрининге увеличения ТВП до 4,5 мм, при этом никаких других отклонений на момент проведения исследования обнаружено не было [10].

Отметим также, что увеличение ТВП может явиться первичным “сигналом”, заставляющим врача провести прицельную оценку всех тканей и структур плода. Это обусловлено тем, что данный маркер может выявляться в совокупности с другими аномалиями развития, что, в свою очередь, дает возможность обнаружить новые потенциальные маркеры хромосомных аномалий.

Так, например, в 2021 г. S. Perlman и соавт. изучили спектр разнообразных аномалий развития у плодов с увеличением ТВП. Одним из любопытных результатов данной работы стало обнаружение среди 42 плодов с увеличением ТВП 18 с отсутствием околоушной слюнной железы. Оценка околоушной железы проводилась авторами в рамках исследования структур челюстно-лицевой области плода. В 2D-режиме околоушные железы визуализировались как двусторонние округлые гиперэхогенные участки в аксиальной плоскости ниже среза на уровне глазниц, у нижней части нижней челюсти.

В данной группе при проведении генетического исследования было обнаружено 9 плодов с синдромом Дауна, 3 – с синдромом Эдвардса, 1 – с синдромом Шерешевского–Тернера. В группе плодов, у которых околоушная железа визуализировалась, было обнаружено 3 плода с синдромом Дауна и 1 плод с синдромом Эдвардса. Чувствительность и специфичность данного маркера составили 76 и 80% соответственно, отрицательная прогностическая значимость – 95,14%. Авторы данной работы показали, что при увеличении ТВП наличие дополнительных аномалий развития, в частности аплазии околоушной слюнной железы, увеличивает вероятность диагностики нарушений кариотипа [11]. В доступной литературе нам не удалось встретить других работ, посвященных изучению данного маркера, в связи с чем ис-

пользование его в рутинной практике на данный момент не рассматривается, и, вероятно, требуются дальнейшие исследования значимости этого маркера.

В настоящее время хорошо известно, что ТВП может эффективно использоваться не только в качестве маркера “основных” трисомий, но также врожденных пороков сердца (ВПС) и неблагоприятных исходов беременности [1]. Проведенный обзор показывает, что увеличение ТВП может использоваться не только в качестве маркера “основных” трисомий, но также и другой более редкой хромосомной патологии и врожденных пороков развития, описанных ранее.

Кистозная гигрома шеи и латеральные кисты шеи

При исследовании области воротникового пространства может отмечаться значительное увеличение ТВП, которое рассматривается частью авторов как кистозная гигрома шеи плода, при этом ТВП составляла в среднем 7,8 мм [5]. Вместе с тем в руководстве “First trimester diagnosis of fetal abnormalities” A. Abuhamad и R. Chaoui не приводят четких количественных критериев кистозной гигромы шеи плода [1].

Известно, что для плодов с моносомией X-хромосомы характерно накопление жидкости вне сосудистого русла, в том числе с формированием кистозной гигромы и латеральных кист шеи. Аналогичная картина может наблюдаться при трисомии по 18-й хромосоме [12, 13]. При этом J. Scholl и соавт. отмечают, что следует обращать внимание на копчико-теменной размер (КТР) плода при раннем обнаружении кистозной гигромы, то есть еще даже до достижения плодом размеров, соответствующих проведению скрининга. При КТР менее 45 мм нарушения кариотипа выявляются только в 43,4% случаев при наличии гигромы и перинатальные исходы в данном случае более благоприятные, тогда как при КТР от 45 до 84 мм – в 73% [14].

Латеральные кисты шеи в литературе описываются как гипозохогенные образования размерами от 2,5 мм, визуализируемые в латеральных отделах шеи плода, при исследовании в плоскости, параллельной битемпоральному срезу сразу под нижней челюстью. При нормальных показателях

ТВП обнаруженные латеральные кисты шеи предлагается рассматривать как изолированные образования [15].

При обнаружении латеральных кист шеи прогнозирование риска наличия анеуплоидий может быть затруднительно, важно учитывать сопутствующие аномалии развития и маркеры. Так, G. Meyberg-Solomayer и соавт. обследовали 4216 плодов, среди которых у 32 были выявлены латеральные кисты шеи (медиана срока беременности при первом исследовании составила 13 нед 3 дня). У 17 из 32 плодов были выявлены анеуплоидия и сопутствующее увеличение ТВП, у 15 из которых были обнаружены пороки развития. При этом среди 15 плодов с нормальным кариотипом у 9 также было отмечено увеличение ТВП, у нескольких были также обнаружены пороки развития, и только 6 плодов были полностью здоровы. Увеличение размера кист коррелировало с тяжестью проявлений, тогда как при наличии кист размером менее 3 мм отмечался благоприятный исход. При дальнейшем наблюдении авторами было отмечено, что при благоприятном исходе кисты полностью исчезали к 21–22-й неделе беременности, тогда как при неблагоприятном отмечалось их увеличение в динамике [16]. Позднее, в 2018 г., R.S. Halevy и соавт. обнаружили, что латеральные кисты шеи чаще обнаруживаются у плодов мужского пола, при этом неблагоприятные исходы, нарушения кариотипа и сопутствующие пороки развития наблюдались менее чем в 5% случаев, и только у плодов, имеющих также увеличение ТВП. Также авторы не отмечают корреляции между размером кист и тяжестью осложнений и указывают, что изолированные латеральные кисты являются безвредными образованиями, не требующими дальнейшего наблюдения [17].

В Практических рекомендациях по УЗИ в 11–14 нед, изданных в 2023 г. Международным обществом ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG), отмечается необходимость оценки отсутствия/наличия кистозных образований в боковых отделах шеи [18].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость дообследования и проведения генетического исследования при увеличении ТВП/кистозной гигроме шеи. Вместе

с тем наличие у плода изолированных латеральных кист шеи не является показанием к инвазивной диагностике, однако при сочетании данного признака с другими маркерами, в частности с увеличением ТВП, многими авторами рекомендуется ставить вопрос о целесообразности проведения инвазивной диагностики.

Неиммунная водянка плода

Помимо значительного увеличения ТВП, в ходе исследования могут быть обнаружены признаки водянки плода: подкожный отек, асцит, гидроторакс, гидроперикард. Наличие данных маркеров также укажет на наличие риска хромосомных аномалий у плода. Так, например, при моносомии ХО у плода может наблюдаться как локальная отечность, так и асцит, гидроторакс и генерализованный подкожный отек [19]. Тем не менее развитие неиммунной водянки плода может иметь широкий спектр причин, и не всегда возможно однозначно определить этиологию, в том числе выявить нарушения кариотипа. В 2019 г. T.N. Sparks и соавт. оценили возможные причины возникновения водянки плода. Среди 65 обследований в 46% причина отека так и не была определена. В остальных случаях были выявлены анеуплоидии (17% от общего числа), пороки развития плода, аритмии, синдром Нунан, лимфатическая дисплазия, тромбоцитопении. Авторы обращают внимание на то, что наличие неиммунной водянки плода лишь в 25% установленных случаев было вызвано генетическими аномалиями [20]. Также следует учитывать, что в ряде случаев водянка может исчезать при динамическом наблюдении [19].

Таким образом, наличие водянки у плода в I триместре может рассматриваться в качестве маркера хромосомных аномалий и других патологических состояний плода, требующих углубленного обследования, в том числе для исключения иммунной причины водянки.

Аномалии развития центральной нервной системы как маркеры генетической патологии

Аномалии развития центральной нервной системы (ЦНС) занимают отдельную

нишу маркеров для диагностики анеуплоидий. К наиболее ассоциированным с хромосомными аномалиями поражениям ЦНС относят лобарную и алобарную голопрозэнцефалию, характерную, например, для синдрома Патау, расширение задней черепной ямки, *spina bifida*, вентрикуломегалию [4, 13]. Рассмотрим более подробно отдельные варианты маркеров.

Так, например, при проведении скрининга в I триместре Е. Katorza и соавт. выявили признаки нарушений формирования ЦНС у 3,36% плодов. При этом среди плодов с акранией у одного был выявлен синдром Дауна, с голопрозэнцефалией – синдром Патау, с микроцефалией – синдром Эдвардса, с аномалией задней черепной ямки – делеция плеча 4-й хромосомы [21].

Среди аномалий задней черепной ямки следует обращать внимание и на отсутствие сосудистого сплетения IV желудочка. Данное анатомическое образование входит в минимальный перечень структур, обязательных к визуализации при проведении скрининга 11–14 нед, согласно рекомендациям ISUOG [18]. Так, у 43% плодов с данной аномалией развития Р. Martinez-Ten и соавт. выявили *spina bifida*, мальформацию Денди–Уокера, цефалоцеле, увеличение большой цистерны. Также у 71% плодов данной группы были выявлены нарушения кариотипа: трисомии по 21, 18 и 13-й хромосомам, триплоидия, моносомия XO. Авторы предлагают рассматривать отсутствие сосудистого сплетения IV желудочка в качестве дополнительного маркера хромосомных аномалий [22].

Среди маркеров анеуплоидий предлагается также рассматривать диаметр субарахноидального пространства (САП). Так, С. Ferreira и соавт. проводили измерение САП в аксиальной и сагиттальной плоскостях сразу над водопроводом в соответствующей цистерне вены Галена анатомической области. Измерялись поперечный и сагиттальный размеры САП.

Авторы проводили обследование в 11–14 нед, при сравнении 407 плодов с нормальным кариотипом и 88 с анеуплоидиями (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау и Шерешевского–Тернера) было выявлено, что диаметр САП по отношению к бипариетальному размеру головы у плодов с триплоидией и синдромом Патау был значимо больше,

чем у плодов с нормальным кариотипом, синдромами Дауна, Эдвардса и Шерешевского–Тернера. При этом у 92,9% триплоидных плодов данный показатель превышал 95-й перцентиль [23]. Отметим, что, согласно практическим рекомендациям ISUOG, визуализация САП и его оценка не входят в перечень структур, обязательных для визуализации в I триместре [18].

Визуализация большой цистерны входит в перечень “best practice”, согласно рекомендациям ISUOG, то есть ее оценку рекомендуется проводить лишь в рамках расширенного исследования в 11–14 нед [18]. Тем не менее при визуализации данной анатомической структуры некоторые авторы предлагают проводить и ее измерение. Так, по данным М. Pauta и соавт., имеет значение размер большой цистерны: данный показатель был в целом выше у плодов с трисомией 21 при проведении скрининга 11–14 нед, чем у плодов с нормальным кариотипом. Однако, отмечают авторы, применение данного маркера может быть недостаточно эффективно ввиду того, что лишь у трети плодов с синдромом Дауна ширина большой цистерны превышала 99-й перцентиль [24].

Наконец, тяжелая (severe), по определению Р. Wagner и соавт., вентрикуломегалия может быть обнаружена как при “классических” хромосомных аномалиях, в частности синдроме Эдвардса при УЗИ в 11–14 нед, так и при трисомии 2-й хромосомы, однако уже во II триместре [13, 25].

Таким образом, обнаруженные аномалии ЦНС в I триместре могут быть рассмотрены в качестве маркеров многих хромосомных аномалий, помимо “основных” (трисомия по 13, 18, 21-й хромосомам), что требует расширенного дообследования с целью выявления генетической патологии.

Аномалии и нарушения гемодинамики сердечно-сосудистой системы как маркеры генетической патологии

Особое значение в диагностике хромосомных аномалий занимает выявление особенностей анатомии и гемодинамики, а также врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы плода.

К маркерам хромосомных аномалий К.Н. Nicolaidis и соавт. относят, в частно-

сти, наличие трикуспидальной регургитации и/или ретроградного кровотока в венозном протоке: возникновения ретроградной волны в **венозном протоке** в фазу сокращения предсердий. При наличии сопутствующих структурных пороков сердца плода амплитуда волны может значительно увеличиваться [5]. М. Wieches и соавт. в своей работе оценили частоту встречаемости ретроградного и нулевого кровотока в венозном протоке и их взаимосвязь с определенными хромосомными аномалиями. В исследуемую когорту вошло 189 плодов с ретроградным, 35 – с нулевым кровотоком, группу с нормальным кровотоком составили 5587 плодов. Частота встречаемости нулевого кровотока в венозном протоке при анеуплоидиях составила 5,8%, ретроградного – 35,7%. При нулевом кровотоке наиболее частыми нарушениями кариотипа были моносомии ХО, при ретроградном – синдром Эдвардса. При наличии ретроградного кровотока и дополнительных аномалий развития отмечалось увеличение выявляемости трисомий [26].

При трисомиях по 13, 18 и 21-й хромосомам может быть диагностирована *недостаточность клапанного аппарата сердца*, в частности трикуспидального клапана. В ряде случаев может быть отмечена различная степень выраженности порока – от умеренной до тяжелой степени регургитации [5, 7, 13].

В диагностике пороков сердца важную роль играет подход к визуализации. В Приказе № 1130н МЗ РФ обязательными для визуализации при исследовании сердца плода в I триместре являются ось, позиция, размеры сердца, а также четырехкамерный срез. Срез на уровне трех сосудов и трахеи чаще применяется в диагностике аномалий развития во II триместре (является обязательным в протоколе скрининга 19–21 нед, согласно Приказу № 1130н МЗ РФ). Согласно рекомендациям ISUOG, обязательным для исследования I триместра является визуализация четырехкамерного среза сердца, однако в расширенном протоколе указывается возможность использования среза на уровне трех сосудов и трахеи [18]. Так, по данным V. De Robertis и соавт., использование его в рамках первого скрининга является достаточно удобным [27].

При исследовании среза на уровне трех сосудов и трахеи возможно оценить структуры и функцию клапана легочной артерии, исключить стенозы и недостаточность, являющиеся типичными признаками синдромов Эдвардса и Патау. Дисфункция характеризуется сочетанием антеградного тока через отверстие клапана легочной артерии в систолу и ретроградного тока в диастолу, выявляемого как по данным цветового доплеровского картирования, так и спектрального исследования. Также при синдроме Патау в данной плоскости возможно визуализировать сужение просвета аорты на уровне ее дуги в сравнении с легочной артерией [4, 13].

К ВПС, которые с затруднениями, но потенциально могут быть выявлены в I триместре и при этом суммарно встречаются более чем в 50% при синдроме Дауна, относят: атриовентрикулярный канал (АВК), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), тетраду Фалло (ТФ), аномалию Эбштейна (АЭ), двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка (ДОС от ПЖ). Среди ультразвуковых маркеров, которые могут также ассоциироваться с трисомией 21 в I триместре, следует отметить наличие трикуспидальной регургитации (ТР) и аберрантной правой подключичной артерии (АППА), которая в настоящее время пока еще может быть рассмотрена как маркер хромосомных аномалий.

При синдроме Эдвардса структурные кардиологические аномалии встречаются более чем в 80%, это, в первую очередь, дефекты перегородок с такими аномалиями выводного тракта, как ТФ и ДОС от ПЖ. Также при этом синдроме могут обнаруживаться такие маркеры, как ТР и АППА.

При синдроме Патау структурные аномалии сердца присутствуют более чем у 50% плодов и включают дефекты перегородки, обструкцию выходного тракта левого желудочка, синдром гипоплазии левых отделов сердца (ГЛОС). Хорошо известным маркером этого синдрома является тахикардия [28].

При синдроме Шерешевского–Тернера также могут в 30–50% встречаться ВПС, в I триместре это преимущественно обструкция выносящего тракта левого желудочка [19].

Известны многочисленные ассоциации конкретных ВПС с генетическими аномалиями. Как подчеркивают А. Abuhamad и R. Chaoui в своем руководстве по эхокардиографии плода, выявление изменений при УЗИ сердца плода может указывать на генетическую связь, которая в противном случае может быть неочевидна. Одним из типичных примеров этого, по мнению авторов, является ТФ, поскольку, несмотря на то что она может быть изолированной, все же обычно ассоциирована с трисомиями 21 и 18, делецией 22q11.2, синдромом Алажиля, синдромом CHARGE и другими наследственными заболеваниями. Другим примером может служить АВК, который ассоциируется с трисомией 21 или 18 более чем в 50% случаев, но также может быть частью синдрома гетеротаксии, иметься на фоне первичной цилиарной дискинезии, при делеции 22q11.2 и других делециях, а также синдроме CHARGE [28].

Частота аномальных кариотипов у плодов с пороками сердца достаточно велика и находится в диапазоне от 30 до 40%. Некоторые конкретные кардиологические аномалии чаще ассоциированы с хромосомными заболеваниями по сравнению с другими ВПС. Так, оказалось, что в целом пороки развития правой половины сердца реже ассоциированы с аномалиями кариотипа. С другой стороны, АВК, перимембранозные ДМЖП, ТФ, ДОС от ПЖ и синдром ГЛОС чаще связаны с хромосомными аномалиями у плода [28].

В известной публикации 2003 г. J.F. Harris и соавт. представлены подробные данные о частоте хромосомных аномалий при конкретных изолированных ВПС у новорожденных. С учетом цели нашего обзора мы хотели первоначально привести здесь только данные этих авторов о частоте встречаемости ХА при тех ВПС, которые сегодня могут быть диагностированы в I триместре. Однако анализ литературы последних лет показывает, что хотя количество типов ВПС, которые могут быть диагностированы в 11–14 нед, по-прежнему меньше, чем в 19–21 нед, – эта разница

неуклонно сокращается. В качестве одного примера представим публикацию 2017 г. И.В. Комаровой и соавт. о ранней диагностике АЭ [29]. В связи с вышеизложенным мы решили привести в табл. 1 данные J.F. Harris и соавт. в полном виде [30].

Помимо основных трисомий, целый ряд других хромосомных аномалий сопровождается ВПС. Для их диагностики уже необходимо использование, например, такого теста, как ХМА. В целом, как отмечают А. Abuhamad и R. Chaoui, до 7% плодов с ВПС могут иметь аномальный результат ХМА, половина из которых представляет собой делеции 22q11.2, а другая половина включает другие разнообразные микроделеции и микродупликации. Наиболее распространенные синдромы моногенных нарушений, ассоциированные с ВПС, включают синдром Кабуки, синдром CHARGE, синдром Нунан и первичную цилиарную дискинезию. Спектр ВПС при этих синдромах достаточно широк. Так, при синдроме делеции 22q11.2 (синдром Ди Джорджи) могут наблюдаться перерыв дуги аорты, агенезия клапана легочной артерии, (критический стеноз или) атрезия легочной артерии, общий артериальный ствол, ТФ и прочие конотрункальные аномалии. Обнаружение АППА также увеличивает риск этой делеции. Синдром делеции 1p36 в настоящее время признан второй наиболее распространенной делецией у человека после делеции 22q11.2. При нем также часто встречаются пороки сердца в сочетании с черепными и лицевыми аномалиями. Сердечные аномалии обнаруживаются в 70% случаев синдрома и включают широкий спектр дефектов, чаще всего это дефекты перегородки, клапанные аномалии, АЭ, ТФ, ДОС от ПЖ [28].

Таким образом, несмотря на определенные сложности визуализации в I триместре, выявление отклонений от нормального изображения сердечно-сосудистой системы может существенно помочь в формировании группы риска наличия разнообразной хромосомной патологии, причем далеко не только основных трисомий.

Таблица 1. Количество новорожденных с выявленными хромосомными аномалиями (ХА) в зависимости от типа порока сердца (только изолированные ВПС) (по [30])**Table 1.** The number of newborns diagnosed with chromosomal abnormalities dependent of the heart malformation type (only isolated malformations) (quoted from [30])

Сердечно-сосудистая аномалия Heart malformation	Частота ХА, % Frequency of chromosomal abnormality, %
D-транспозиция магистральных артерий / D-transposition of great arteries	0,9
(Критический стеноз или) атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой Pulmonary atresia without ventricular septal defect	2,0
Тотальный аномальный дренаж легочной вены Total anomalous pulmonary venous connection	4,1
ДМПП + стеноз клапана легочной артерии Atrial septal defect + pulmonary valve stenosis	4,2
Синдром гипоплазии левых отделов сердца / Hypoplastic left heart syndrome	4,3
Атрезия трикуспидального клапана / Tricuspid valve atresia	4,3
Стеноз клапана легочной артерии / Pulmonary valve stenosis	4,3
Общий артериальный ствол / Common arterial trunk	4,4
Стеноз аортального клапана / Aortic valve stenosis	4,5
Перерыв дуги аорты / Interrupted aortic arch	5,8
Аномалия Эбштейна / Ebstein anomaly	6,8
Коарктация аорты / Coarctation of aorta	7,4
Единственный желудочек / Single ventricle	9,0
ДМЖП + коарктация аорты / Ventricular septal defect + Coarctation of aorta	9,2
Тетрада Фалло / Tetralogy of Fallot	10,3
ДОС от ПЖ / Double outlet right ventricle	12,6
ДМЖП / Ventricular septal defect	18,2
Атриовентрикулярный канал / Atrioventricular septal defect	68,4

Поиск маркеров генетической патологии при обследовании передней брюшной стенки, органов брюшной полости и мочевыделительной системы

К другим аномалиям и особенностям визуализации внутренних органов, также выступающим в качестве маркеров анеуплоидий при обследовании в 11–14 нед, относят пороки развития мочевыделительной системы. Так, А. Abuhamad и R. Shaoui в руководстве 2017 г. отмечают визуализацию гиперэхогенных почек в 12 нед гестации у плода с трисомией 13, а также приводят повышение эхогенности кишечника в качестве маркера трисомии 21 [1].

В рекомендациях ISUOG отсутствуют данные о необходимости оценки кишечника и его эхогенности. Обязательной, в свою очередь, является оценка наличия обеих почек, однако, несмотря на определение их в норме как структур “несколько (slightly) эхогенных”, критерий повышения их эхогенности как маркера анеуплоидии в данном протоколе отдельно не указывается [18].

Традиционно наличие мегадистиса (увеличения мочевого пузыря до 7–15 мм) связывают с увеличением до 25% риска обнаружения анеуплоидий и наиболее часто – трисомий по 13-й и 18-й хромосомам. При этом при размере мочевого пузыря

более 15 мм следует заподозрить обструктивную причину его формирования, а риск обнаружения анеуплоидии при этом составляет около 10% [31]. Однако С. Као и соавт. в исследовании 2021 г. отмечают, что изолированное увеличение мочевого пузыря является менее строгим маркером анеуплоидий, чем считалось ранее (среди 98 плодов с мегацистисом анеуплоидии были обнаружены у 12%), и изолированное его увеличение до 12 мм ассоциировано с благоприятными исходами [32]. Тем не менее в настоящее время в рекомендациях ISUOG по-прежнему максимальным референтным значением размера мочевого пузыря у плода в I триместре является 7 мм [18].

В ранних работах по исследованию маркеров хромосомных аномалий (2000–2004 гг.) отмечается, что повышение экзогенности петель кишечника у плода может быть ассоциировано с обнаружением хромосомных аберраций и является показанием к проведению инвазивной диагностики [33, 34]. В метаанализе 2021 г. А. D'Amico и соавт. отмечают, что хромосомные аномалии обнаруживаются у 3,3% плодов с изолированным наличием гиперэхогенного кишечника (в основном синдром Дауна и аномалии половых хромосом), что следует учитывать при обнаружении данного признака и проводить детальное изучение анатомии плода во время УЗИ. Авторы подчеркивают, что более часто данный признак обнаруживается при УЗИ II триместра, однако, по мнению авторов, его визуализация потенциально возможна и в I триместре [35].

Наличие омфалоцеле также является маркером хромосомных аномалий в I триместре [4, 36].

Так, А. Khalil и соавт. в своей работе отмечают, что наличие омфалоцеле с большой вероятностью указывает на наличие хромосомных аберраций: у 53,8% плодов с омфалоцеле авторами были выявлены нарушения кариотипа, наиболее частым из которых стало обнаружение трисомии по 18-й хромосоме [37]. X. Shi и соавт. в своей работе 2021 г. отмечают, что при сочетании омфалоцеле с другими пороками развития риск обнаружения хромосомных аномалий увеличивается с 4,3 до 39,7% [38].

Таким образом, устоявшимися маркерами хромосомных аномалий по-прежнему являются мегацистис и омфалоцеле, нали-

чие которых, особенно в совокупности с другими аномалиями, является критерием для назначения инвазивной диагностики. Также, несмотря на то что такие признаки, как гиперэхогенные почки и гиперэхогенный кишечник, более характерны для диагностики во II триместре, визуализация их в I триместре также может быть возможна, что следует учитывать при оценке риска анеуплоидии.

Особенности лицевых структур как маркеры генетической патологии

Важным и успешно используемым в настоящее время маркером хромосомных аномалий является характер визуализации **носовой кости**. Известно, что отсутствие или снижение оксификации носовой кости считается характерным маркером синдромов Дауна, Эдвардса и Патау [5, 6]. Помимо исследования кариотипа, в настоящее время проводится исследование взаимосвязи аномалий носовой кости и нарушений при микроматричном хромосомном анализе, дающем информацию о более широком спектре генетических нарушений. Так, Н. Li и соавт. обследовали 320 плодов с аплазией или гипоплазией носовой кости (авторы использовали обобщающий термин “аномалия носовой кости”, если имело место отсутствие или гипоплазия носовой кости). В 9,6% случаев в I триместре были выявлены хромосомные аномалии, самой частой из которых являлась трисомия по 21-й хромосоме. Из них 6,45% являлись изолированными, 93,5% – сочетались с другими аномалиями, такими как увеличение ТВП, ретроградный кровоток в венозном протоке, единственная артерия пуповины и др. При дообследовании во II триместре авторы выявили хромосомные аномалии у 27,8% плодов с аномалиями носовой кости. Также в 29 случаях были обнаружены вариации числа копий генов по типу патологических делеций и дупликаций, которые могут явиться показаниями к прерыванию беременности [39].

После визуализации носовой кости при дальнейшем осмотре **лицевых структур** оценивают состояние верхней челюсти. Так, наличие ее расщелины и часто сопутствующая ей расщелина верхней губы могут служить маркерами синдрома Эдвардса

и Патау [4]. Также может отсутствовать верхняя челюсть либо наблюдаться ретрогнатия у плодов с трисомией по 13-й хромосоме [4].

Также ряд авторов считают, что следует обращать внимание на ряд признаков, изначально предложенных для использования во II триместре, таких как длина носовой кости, толщина преназальной ткани, а также и их отношение, максиллярно-мандибулярный угол (maxilla-nasion-mandible angle), линия лицевого профиля (facial profile line), дистанция лицевого профиля (profile line distance) и отношение префронтального пространства (prefrontal space ratio – PFSR).

Наиболее показательными в I триместре оказались длина носовой кости и максиллярно-мандибулярный угол. Их использование позволяет с высокой вероятностью предположить трисомию 21, микрогнатию, а также расщелины лицевого скелета [40]. Так, I. Tekesin и O. Graupner показали, что средние значения максиллярно-мандибулярного угла у плодов с трисомией 21, 13 и синдромом Шерешевского–Тернера значительно выше нормы, с наибольшим показателем при синдроме Патау. При данном нарушении кариотипа частота выявления увеличения максиллярно-мандибулярного угла достигала 60% [41]. При оценке значимости таких маркеров, как нижний лицевой угол и PFSR, I. Tekesin и O. Graupner показали, что измерение первого показателя имеет достаточную эффективность в I триместре, указывая на наличие ретрогнатии, характерной для некоторых анеуплоидий. Вместе с тем PFSR не имело достаточного порогового значения для выявления трисомии по 18-й и 21-й хромосомам, что не позволяет эффективно использовать его в I триместре [42].

Следует отметить, что использование вышеперечисленных маркеров зачастую представляет технические трудности. Вероятно, в связи с этим они не получили широкого распространения.

Таким образом, в оценке риска анеуплоидии первоочередными являются визуализация носовой кости, отсутствие которой, помимо “основных” анеуплоидий, может быть и маркером других более редких хромосомных аномалий. Также целесообразна оценка состояния лицевых структур на на-

личие расщелин, которые в I триместре, в первую очередь, целесообразно рассматривать именно в качестве маркеров хромосомной патологии.

Аномалии и особенности строения грудной клетки, позвоночника и конечностей

Исследование **внечерепных костных структур** также потенциально может быть использовано в прогнозировании риска хромосомных аномалий. В литературе описаны такие маркеры, как *spina bifida* при трисомии 18, а также множественные маркеры моногенных мутаций: укорочение бедренной кости, аномалии позвоночника [19, 43]. А. Achter и соавт. описали дополнительные возможные мягкие маркеры трисомий. Для синдрома Дауна авторами были выделены такие изменения, как укорочение носовой кости и верхней челюсти, увеличение высоты орбит, колоколообразная грудная клетка, для синдрома Эдвардса – увеличение наклона ключиц, уменьшение количества ребер, колоколообразная грудная клетка, для синдрома Патау – увеличение наклона ключиц, уменьшение числа ребер, увеличение высоты глазниц. Следует отметить, что для диагностики авторы использовали посмертную рентгенографию и в заключении своей работы указывают на необходимость дополнительно изучить возможности переноса полученных ими данных на ультразвуковую методику и вероятные ограничения. Очевидно, что большинство из предложенных дополнительных мягких маркеров может быть использовано только во II триместре, хотя некоторые из них, по мнению авторов, могут оцениваться в рамках скрининга в 11–14 нед, в частности длина носовой кости, верхней челюсти и высота орбит, указываемые авторами как наиболее перспективные для диагностики трисомий [44].

К аномалиям развития конечностей, ассоциируемым с анеуплоидиями, относят, прежде всего, полидактилию при синдроме Патау, отсутствие лучевых костей и лучевую дисплазию при синдроме Эдвардса, а также укорочение бедренных костей при моногенных нарушениях [43].

Таким образом, в настоящее время лишь часть из указанных выше маркеров может

быть учтена в прогнозировании риска анеуплоидии у плода в I триместре. Так, например, оценка формы грудной стенки входит исключительно в расширенный протокол скрининга 11–14 нед по рекомендациям ISUOG, также в данном протоколе нет четких указаний, какие варианты изменения формы грудной стенки могут быть обнаружены [18].

Требуются дальнейшие исследования для уточнения возможности применения “спорных” маркеров в практике.

Задержка роста плода как маркер генетической патологии

Задержка роста плода (ЗРП) может быть признаком не только плацентарной недостаточности, но и аномалий кариотипа. Так, L. Engelbrechtsen и соавт. в своей работе 2013 г., посвященной диагностике триплоидии, предлагали заподозрить патологию при разнице сроков по фетометрии и по первому дню последней менструации, составляющую более 2 дней [45]. Однако само использование термина ЗРП в I триместре выглядит в настоящее время дискуссионным, так как именно по КТР определяется срок беременности при УЗИ в 11–14 нед [3]. Тем не менее в работе 2019 г. М.А. Lugthart и соавт. данный диагноз выставлялся при значении КТР менее 5-го перцентиля, измеренного при нескольких исследованиях с 10-й по 12-ю неделю беременности и при значении окружности живота плода менее 5-го перцентиля при исследовании после 12-й недели беременности [46]. Наконец, хотя в рекомендациях ISUOG нет формулировки “ЗРП в I триместре”, в них отмечается, что КТР при триплоидии и трисомии по 18-й хромосоме является “уменьшенным”, что следует учитывать при оценке других параметров скрининга [18]. Для дигинической триплоидии наличие ЗРП с выраженной разницей между окружностями головы и живота в I триместре является типичным фенотипическим проявлением, встречающимся в 80–90% случаев [45, 47].

Таким образом, при выявлении несоответствия КТР и срока беременности, а также при сохраняющемся отставании прироста КТР в ходе динамического наблюдения целесообразно провести более тщательное

исследование структур плода и исключить другие возможные признаки, указывающие на наличие аномалий кариотипа. Аналогичная рекомендация представлена и в рекомендациях ISUOG: следует обращать внимание, если КТР меньше, чем ожидается с учетом результатов более ранних исследований [18].

Пуповина: анатомические и гемодинамические нарушения

Такие аномалии развития пуповины, как единственная артерия (ЕАП), кисты пуповины, могут наблюдаться у плодов с нарушением кариотипа по типу трисомии по 18-й и 13-й хромосомам [1].

Киста пуповины определяется, по данным F. Ghezzi и соавт., как тонкостенное образование пуповины, которое четко дифференцируется с желточным мешком. Авторы исследовали значение данного признака в диагностике хромосомных аномалий и в оценке прогноза для течения беременности. При исследовании в I триместре среди 1159 пациенток кисты пуповины были обнаружены в 2,1% случаев, при этом единичные кисты были обнаружены в 1,5%, множественные – в 0,6%. Было выявлено, что единичные кисты не были ассоциированы ни с неблагоприятными исходами беременности, ни с хромосомными аномалиями, тогда как при наличии множественных кист в 83,3% случаев отмечались неблагоприятные исходы, а также были выявлены случаи трисомии по 18-й хромосоме. Следует отметить, что показанием к анализу кариотипа в данном исследовании являлось сочетание множественных кист пуповины с другими маркерами хромосомных аномалий, например с увеличением ТВП, тем не менее авторы работы в заключении указывают, что наличие множественных кист пуповины ассоциировано с увеличением риска анеуплоидии у плода [48]. В работе 2023 г. Y. Qian и соавт. исследовали кариотип плодов и проводили ХМА среди 45 пациенток, у которых по данным УЗИ были выявлены кисты пуповины у плода. Патологические варианты хромосомных aberrаций были обнаружены в 4,4% случаев, данную когорту составили пациентки, у которых данный признак был обнаружен в I триместре [49]. Тем не менее опубли-

ковано большое количество работ, как исследований, так и клинических случаев, указывающих на то, что наличие кист пуповины, особенно изолированных, то есть не сочетающихся ни с одним другим значимым маркером, например увеличением ТВП или отсутствием носовой кости, не следует рассматривать в качестве самостоятельного маркера хромосомных аномалий [50–52]. Таким образом, в настоящее время данный признак является контраверсивным, и требуются дальнейшие исследования для определения его значения в выявлении риска хромосомных аномалий у плода.

Оценка количества артерий пуповины входит в расширенный протокол скрининга I триместра, согласно рекомендациям ISUOG [18]. В своей работе 2015 г. T. Van Mieghem и соавт. считают наличие ЕАП “красным флагом”, указывающим на высокий риск сопутствующих аномалий развития плода [53]. С. Martínez-Payo и соавт. оценивали данный признак в I триместре на выборке из 10 008 беременных. Авторами была обнаружена ЕАП в 1,1% случаев при одноплодной беременности. При этом в 17,6% случаев ЕАП были выявлены сопутствующие аномалии: пороки развития сердца, увеличение ТВП, аномалии лицевого скелета и др. У части плодов данной группы были впоследствии обнаружены аномалии кариотипа, в частности трисомии по 13-й и 18-й хромосомам, моносомия ХО [54]. В работе М. Nakamura и соавт. авторами также была отмечена взаимосвязь между выявлением ЕАП в I триместре и наличием сопутствующих аномалий развития плода (пороков сердца, развития ЦНС, конечностей, мочевыделительной системы). Однако в данной работе не было показано четкой связи ЕАП с хромосомными аномалиями: только у одного плода из данной группы было выявлено нарушение кариотипа [55].

Таким образом, обнаружение ЕАП в I триместре следует рассматривать как маркер наличия сопутствующих аномалий развития плода, что, в свою очередь, требует исследования кариотипа, однако вероятность наличия хромосомных aberrаций при ЕАП является сравнительно низкой.

Среди исследуемых параметров также принимают во внимание показатели кровотока в артерии пуповины в I триместре

беременности. N. Prodan и соавт. в 2019 г. провели оценку на выборке из 4591 одноплодной беременности и в 91 случае выявили хромосомные аномалии (трисомии по 21, 13, 18-й хромосомам и триплоидии). Авторы показали, что в группе плодов с нормальным кариотипом средний пульсационный индекс (ПИ) артерии пуповины составил 1,55, тогда как в группе с анеуплоидиями, а именно, с синдромом Дауна, данный показатель составил 1,42, что оказалось статистически значимо ниже. Авторы предлагают использовать ПИ артерии пуповины в случаях со сниженным уровнем RAPP-A для дифференциальной диагностики плацентарной дисфункции и синдрома Дауна [56]. Следует подчеркнуть, что данное исследование единственное, и на настоящий момент доказательные данные о целесообразности изучения ПИ в артериях пуповины в I триместре отсутствуют.

Хорион и плацента

Изменения плаценты также могут играть роль в диагностике хромосомных аномалий. Так, трансформация плаценты по типу частичного пузырного заноса характерна для диандрической триплоидии [45, 47]. В исследовании, проведенном на выборке из 120 беременностей с верифицированной триплоидией у плода, 86 случаев удалось выявить в I триместре. Было показано, что в случае диандрической триплоидии, которая была обнаружена у 30,4% плодов, отмечались мультикистозная трансформация плаценты по типу пузырного заноса. Данный признак был специфичен для диандрического варианта триплоидии и был доступен для определения в I триместре [46]. Также в редких случаях трансформация плаценты по типу пузырного заноса может отмечаться при тетраплоидии и при трисомиям по 13-й и 21-й хромосомам, а также моносомии ХО. Однако следует отметить, что в литературе описаны лишь единичные случаи ассоциации данного признака с другими вариантами хромосомных аномалий, а также частота его выявления при данных нарушениях кариотипа в I триместре ниже, чем в более поздние сроки беременности [57].

Также одним из редких и малоизученных маркеров хромосомных аномалий является наличие хорионического бугорка

(или хорионического выпячивания – chorionic bump). Хорионический бугорок – это локальное выпячивание хориодецидуальной ткани в просвет плодного яйца. В 2016 г. J.R. Wax и соавт. описали случай обнаружения в 6–7 нед хорионического бугорка, который к 8–9-й неделе полностью исчез. При проведении неинвазивного скрининга у данной пациентки был выявлен повышенный риск наличия у плода трисомии 18, диагноз впоследствии был подтвержден биопсией ворсин хориона. Авторы предполагают, что данный признак потенциально может быть использован в качестве раннего маркера анеуплоидии, однако требуется дальнейшее изучение данного вопроса [58]. Впоследствии авторами было проведено исследование, включавшее 690 беременных, среди которых у 16 был выявлен хорионический бугорок при проведении УЗИ. Анеуплоидии были выявлены у 117 плодов, в том числе у 5 плодов, у которых ранее был выявлен хорионический бугорок. J.R. Wax и соавт. показали, что шанс выявления нарушения кариотипа при изолированном наличии данного маркера выше в 4 раза по сравнению с таковым у плодов с нормальным строением плодного яйца [59].

Несмотря на описанную значимость данного маркера, учитывая малую его изученность, в настоящее время его обнаружение вряд ли может служить прямым показанием к инвазивной диагностике.

При изменении толщины хориона также могут быть диагностированы анеуплоидии. О.Е. Talantova и соавт. описали случай увеличения толщины хориона, при дальнейшем обследовании у плода была выявлена трисомия по 2-й хромосоме [25]. Тем не менее в данной работе изначально было принято решение о пролонгировании беременности, после чего впоследствии были выявлены дополнительные аномалии развития, которые в совокупности с результатами обследования I триместра и послужили показанием к назначению генетического исследования. Таким образом, пока нет данных о том, чтобы считать изолированное увеличение толщины хориона прямым показанием к инвазивной диагностике в отсутствие других аномалий развития.

Мезенхимальная дисплазия плаценты (МДП) также рассматривается в литературе

как возможный маркер хромосомных аномалий у плода. МДП представляет собой редкую доброкачественную аномалию формирования плаценты, которая проявляется в виде плацентомегалии и формирования анэхогенных пузырьков по типу гроздьев винограда [60]. Данные изменения доступны для диагностики уже в I триместре беременности, причем изначально при проведении УЗИ может быть выявлено увеличение толщины плаценты более 95-го перцентиля, а при детальном обследовании обнаруживаются кистозные включения [61, 62]. Ранняя диагностика МДП возможна уже в 10 нед беременности [63].

Наиболее часто данная аномалия встречается при синдроме Беквита–Видемана, ассоциированного с аномалиями 11-й хромосомы, который проявляется макрогlossией, макросомией, пороками развития внутренних органов. Учитывая также схожесть ультразвуковой картины при МДП и пузырном заносе, ассоциированном с триплоидией, требуется обязательное дообследование, которое может включать в себя проведение амниоцентеза с исследованием кариотипа, анализа с использованием aCGH и MSMLPA (methylation-specific multiple ligation probe amplification analysis) для исключения эпигенетических нарушений, характерных для синдрома Беквита–Видемана, и дифференциальной диагностики с триплоидией [61].

Также в литературе описываются случаи ассоциации МДП с другими хромосомными аномалиями. Так, М. Cohen и соавт. при выявлении МДП по данным УЗИ и при последующем проведении генетического анализа обнаружили, что данная патология может также встречаться при трисомии по 13-й хромосоме, синдроме Клайнфельтера и при триплоидии 69XXX [64]. В обзоре литературы по данной теме R.M. Colpaert и соавт. также отмечают, что описаны немногочисленные случаи ассоциации МДП с дигинической триплоидией и синдромом Клайнфельтера, однако в основном для данной аномалии плаценты характерны эпигенетические мутации либо полное отсутствие генетических аномалий [60].

Таким образом, оценка наличия кистозных образований в плаценте является обязательным этапом как стандартного, так и расширенного протокола скрининга, в том

числе и согласно рекомендациям ISUOG [18]. При выявлении кистозных образований в плаценте обязательно требуется дообследование для исключения хромосомных аномалий. Другие аномалии развития хориона и плаценты в настоящее время не являются достаточно изученными для внедрения их в диагностическую практику.

Плодовые оболочки и желточный мешок

Возможными маркерами хромосомных аномалий могут выступать неслияние хориальной и амниотической мембран (persistent amnion-chorion separation) и патология желточного мешка.

В 2010 г. P. Schmidt и соавт. описали два случая выкидыша в сочетании с патологией желточного мешка: увеличение в два раза его диаметра, неправильная его форма. В обоих случаях произошел самопроизвольный выкидыш, и при исследовании хориальной ткани были обнаружены нарушения кариотипа по типу трисомии. Авторы считают, что данные наблюдения могут стать предпосылками для дальнейшего исследования патологии желточного мешка как маркера хромосомных аномалий [65]. Позднее, в 2011 г., K. Gersak и соавт. провели ретроспективный анализ на выборке из 42 пациенток с увеличением диаметра желточного мешка более 6 мм. В 76,2% случаев авторами были обнаружены хромосомные аномалии при исследовании ворсин хориона, в частности, во всех случаях увеличения желточного мешка более 8 мм был обнаружен аномальный кариотип. Среди обнаруженных хромосомных aberrаций были отмечены трисомии по 15, 16, 21-й хромосомам, а также моносомия XO [66]. В этом же году G.K.I. Paraiannou и соавт. продемонстрировали, что на сроке 6–10 нед среди эмбрионов с трисомией по 21-й хромосоме отмечается большее отличие диаметра желточного мешка, относительно ожидаемого по КТР по сравнению с эмбрионами с нормальным кариотипом – 0,56 мм (Q1 0,23– Q3 0,79) [67].

В 2013 г. O. Erol и соавт. было представлено наблюдение пациентки, которой проводился скрининг на сроке 14 нед, во время него были выявлены расхождение хориона и амниона, а также персистенция желточ-

ного мешка. При повторном обследовании были визуализированы множественные кисты плаценты с сохранением признаков, выявленных ранее. Проведено исследование кариотипа плода, обнаружена триплоидия 69, XXX. Авторы предполагают, что отсутствие слияния плодовых оболочек и персистенция желточного мешка могут быть рассмотрены в качестве потенциальных маркеров анеуплоидий [68].

Тем не менее S. Tap и соавт. в своей работе, проведенной на выборке из 282 беременных, отмечают, что персистенция желточного мешка в конце I триместра беременности была выявлена только в 8,9% случаев и не была ассоциирована с неблагоприятными перинатальными исходами [69].

В работе 2003 г. P. Abboud и соавт. отмечали, что неслияние хориона и амниона – при наличии расхождения между оболочками более 10 мм, может быть ассоциировано с анеуплоидиями, в частности с синдромом Дауна, однако данный признак не может служить достоверным маркером хромосомных аномалий [70]. В 2019 г. K.D. Gerson и соавт., в свою очередь, изучали влияние расхождения плодовых оболочек на исходы беременности. В течение 6 лет наблюдения авторы выявили только 23 случая данной патологии. Акушерские осложнения возникли в 13 (56,5%) случаях, в 2 (8,7%) случаях была диагностирована внутриутробная гибель плода, в 8 (34,8%) случаях были выявлены пороки развития плода. Исследование кариотипа было проведено только в одном случае, по результатам которого был выявлен синдром Дауна [71].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют убедительные данные в подтверждение эффективности диагностики анеуплоидий с использованием данных маркеров (неслияние хориона и амниона, патология желточного мешка). В частности, согласно рекомендациям ISUOG, визуализация хориальной и амниальной оболочек как отдельных структур является частой находкой в I триместре [18].

Серологические маркеры анеуплоидий

Как упоминалось ранее, использование материнских сывороточных маркеров увеличивает частоту выявляемости анеуплоидий, и также входит в стандарт пренаталь-

ного скрининга (исследование свободного β -ХГЧ и РАРР-А в совокупности с ультразвуковыми маркерами в программах расчета индивидуального риска). Как отмечает J.B. Carmichael, оценка свободного β -ХГЧ, белка РАРР-А, α -фетопротеина, плацентарного фактора роста и ингибина А позволяет достичь высокого уровня диагностики – до 97–99% при снижении числа ложноположительных результатов до 1,2–2,6% [72]. Также для диагностики хромосомных аномалий может быть использована оценка плацентарного фактора роста – PIGF. Снижение уровня данного маркера ассоциировано с повышением риска анеуплоидии (синдромы Дауна, Эдвардса и Патау) [73].

В настоящее время для эффективной оценки риска хромосомных аномалий по результатам первого скрининга используется специальное программное обеспечение (ASTRAIA, PRISCA). Данные модели позволяют отслеживать состояние матери и плода в динамике, записывать и хранить данные УЗИ, лабораторных и генетических исследований. В программное обеспечение предварительно встроены алгоритмы, предложенные Международным фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation), для оценки рисков трисомии по 21, 18, 13-й хромосомам, преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов [74].

В первые годы внедрения комбинированного скрининга значительно улучшилась выявляемость генетических аномалий. Так, M. Santorum и соавт. в своей работе на 108 112 плодах показали его эффективность: с помощью скрининга антенатально было выявлено 90% случаев синдрома Дауна, 97% – синдрома Эдвардса и 92% – синдрома Патау, а также более 95% моносомий X и около 50% трисомий, при этом около 4% случаев диагностики анеуплоидий оказались ложноположительными [4]. В статье 2016 г., посвященной скринингу анеуплоидий у плода, указывается, что сочетание УЗИ, биохимических маркеров рекомендуется к проведению во время беременности. Однако в этой же работе авторы указывают, что развитие технологий генетического тестирования, а именно исследование внеклеточной ДНК плода с помощью методики глубокого секвенирования, позволяет диагностировать наиболее частые варианты нарушений кариотипа с большей точностью,

чем используемое в настоящее время комбинированное использование УЗИ и биохимических маркеров сыворотки крови РАРР-А и β -ХГЧ [75].

Исследование внеклеточной ДНК плода в диагностике хромосомных аномалий

Распространение неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) внесло значительные изменения в организацию пренатальной службы. НИПТ – это исследование внеклеточной ДНК плода, выделяемой из сыворотки крови матери. Особое значение НИПТ сыграло в улучшении ранней диагностики синдрома Дауна [76, 77]. Эффективность диагностики синдрома Дауна с его использованием достигает практически 100%. При этом остаются открытыми вопросы этической и экономической целесообразности ввиду высокой стоимости тестирования. В частности, сложность повсеместного его применения заключается в недостаточном количестве внеклеточной ДНК у части пациентов, а также высокой вариабельности последовательностей ДНК [75]. В 2016 г. E. Reiff и соавт. в своей работе показали, что, несмотря на отрицательный результат теста с внеклеточной ДНК, в 3,5% случаев у плодов этой группы была обнаружена патология по данным УЗИ (увеличение ТВП, пороки развития) [78]. A R. Rao и соавт. (2016) отмечают, что тем не менее использование НИПТ потенциально может заменить традиционный скрининг с использованием УЗИ и анализа крови матери. Однако на момент публикации данной работы Общество медицины матери и плода (SMFM) рекомендует при использовании НИПТ в качестве скрининга дополнять его оценкой уровня α -фетопротеина и проведением УЗИ. Авторы в заключении отмечают, что, по их мнению, УЗИ в настоящее время остается крайне необходимым инструментом для диагностики пороков развития и хромосомных аномалий [79].

В 2017 г. SMFM выпустило документ относительно применения УЗИ среди женщин, прошедших НИПТ: проведение УЗИ исключительно для оценки ТВП при отрицательном НИПТ не рекомендуется. При наличии изолированных мягких маркеров и нормальных результатах скрининга дополнительные обследования также не реко-

мендуются. Также всем пациенткам с выявленными пороками развития рекомендуется проведение ХМА, при этом не показан рутинный ХМА для диагностики микроделений [80]. Однако в своей работе 2018 г. R.M. Reimers и соавт. показали, что при наличии изменений по данным УЗИ число цитогенетических аномалий, не выявленных путем НИПТ, возрастает с увеличением срока беременности. НИПТ может пропустить до 16,3% генетических нарушений: триплоидии, мозаичные формы трисомий, редкие аутосомные трисомии, дупликации, делеции, несбалансированные перестройки, *de novo* сбалансированные транслокации, признаки которых обнаруживаются по данным УЗИ [81]. При сравнении эффективности комбинированного скрининга и НИПТ с УЗИ на сроке 11–13 нед К.О. Kagan и соавт. (2018–2019) показали, что при использовании УЗИ и НИПТ отмечается значительное уменьшение числа ложноположительных результатов в диагностике синдрома Дауна, в отличие от комбинированного скрининга, основанного на совокупности таких признаков, как возраст матери, ТВП и серологические маркеры – β -ХГЧ и РАРР-А. По мнению авторов, данные результаты указывают на отсутствие необходимости оценки уровней β -ХГЧ и РАРР-А в скрининге анеуплоидий [82, 83].

В 2018 г. I. Tekesin и соавт. на выборке из более 4000 пациентов оценили, насколько эффективно использование детального УЗИ в совокупности с ультразвуковыми маркерами хромосомных аномалий (КТР, ТВП, носовая кость, трикуспидальная регургитация, кровотоки в венозном протоке) в рамках первого скрининга. На основании только оценки маркеров было выявлено 90,6% случаев анеуплоидий, при дополнении скрининга детальным УЗИ данный показатель возрос до 96,0%, ложноположительные результаты наблюдались в 3% случаев [84].

Более поздние публикации характеризуются большим предпочтением в использовании НИПТ в качестве скрининга. Уже в 2020 г. N.M. LeFevre и R.L. Sundermeyer в своей работе указывают, что НИПТ может быть использовано как единственное исследование в рамках скрининга I триместра [85]. Также, S. Capriglione и соавт. в 2022 г.

показали, что с использованием НИПТ им удалось выявить 100% плодов с нарушением кариотипа, тогда как при помощи УЗИ – только 75%. Однако следует отметить, что в общей выборке из 302 пациентов лишь у 4 из них были подтверждены анеуплоидии [86].

Известно, что при отрицательном результате НИПТ по данным УЗИ тем не менее могут быть выявлены пороки развития [87, 88]. В своей работе 2020 г. N. Persico и соавт. указывают на данную проблему. При этом в выборке авторов у 19% плодов данной группы с помощью биопсии хориона и амниоцентеза в основном были выявлены хромосомные аномалии, отличные от трисомий по 21, 18 и 13-й хромосомам. Таким образом, при использовании исключительно НИПТ есть вероятность пропустить случаи нарушения кариотипа (моносомию ХО, триплоидию, трисомию по 2, 4, 22-й хромосомам, патологические делеции и дупликации, несбалансированные транслокации, тетрасомию 12p), таким образом, пациенток с отрицательным результатом при исследовании внеклеточной ДНК и наличии аномалий по данным УЗИ следует дополнительно обследовать [89]. Аналогичные выводы представлены в работе 2022 г. К.О. Kagan и соавт. Авторы называют НИПТ “золотым стандартом” диагностики синдрома Дауна. При этом они отмечают, что НИПТ не учитывает широкий спектр других хромосомных аномалий, в связи с чем наиболее оптимальным является проведение в рамках скрининга I триместра УЗИ, включающего оценку ТВП, и НИПТ [90]. Однако развитие технологий может позволить в будущем найти решение данной проблемы. В 2021 г. Р. Mohan и соавт. провели исследование на выборке из 2208 женщин, которым был проведен НИПТ, основанный на выявлении панели 25 моногенных заболеваний (синдром Нунан, склететные дисплазии, туберозный склероз, эпилептическая энцефалопатия, синдром Сотоса, CHARGE-синдром и др.). В данной выборке моногенные заболевания были обнаружены в 5,7% случаев. В свою очередь, улучшение точности диагностики было достигнуто при учете семейного анамнеза, выявлении по данным УЗИ аномалий длинных костей и лицевого черепа, пороков сердца. Таким образом, авторы указывают,

что технология SGD (single gene disorder)-НИПТ, вероятно, в будущем позволит выявлять моногенные заболевания на раннем сроке, в особенности в сочетании с ультразвуковой картиной, однако требуются дальнейшие исследования для определения панели исследуемых генов [91].

Также при применении исключительно НИПТ может возникать упомянутая ранее проблема – низкая фракция внеклеточной ДНК. В своей работе F. Bardi и соавт. (2022) исследовали пациенток, у которых дважды результаты НИПТ оказывались неинформативными ввиду недостатка генетического материала плода. Всем пациенткам в данном исследовании предлагалось провести инвазивную диагностику до срока 18 нед. По данным УЗИ структурные аномалии были выявлены в 4,2% случаев, среди них в 46,2% при инвазивном исследовании были выявлены генетические аномалии (синдром Патау, триплоидии, делеция 16q12 и др.). Также было выявлено 4 плода с генетическими нарушениями в группе с нормальными результатами УЗИ. Пороки развития также наблюдались в группе плодов с нормальным кариотипом не чаще, чем в общей популяции. Таким образом УЗИ по-прежнему имеет важное значение, особенно в случаях неэффективности НИПТ [92]. Следует учитывать и возможные ложноположительные результаты НИПТ. Так, X. Yuan и соавт. отмечают, что УЗИ позволило выявить плоды с нормальным фенотипом при положительном результате НИПТ (в частности, были выявлены ложноположительные диагнозы синдромов Патау и Эдвардса) [93].

Сохранится ли ультразвуковой скрининг в эпоху НИПТ?

Учитывая широкое распространение генетических исследований, в частности НИПТ, возникает вопрос: сохраняется ли актуальность ультразвукового скрининга для диагностики хромосомных аномалий? В пользу сохранения УЗИ в протоколе скрининга выступают также данные работы, опубликованной F. Scott и соавт. в 2023 г. Авторы отмечают, что, несмотря на проведение НИПТ, дополнительное “позднее” УЗИ в I триместре (в сроке 13 нед, или “around 13 weeks” по определению авторов)

позволяет увеличить положительную прогностическую ценность для выявления трисомий по 13, 18 и 21-й хромосомам, моносомии X и редких аутосомных триплоидий до 100% [94]. В своем комментарии к работе F. Scott и соавт. J. Han и D.-Z. Li отмечают, что использование технологии анализа внеклеточной ДНК плода знаменует приближающееся окончание “эры” ультразвуковых маркеров в скрининге хромосомных аномалий. Однако это не означает, что УЗИ потеряет свою роль в пренатальном скрининге в целом. Среди женщин с отрицательным результатом НИПТ УЗИ может быть использовано для выявления аномалий развития в позднем I триместре, однако оно не должно заменять УЗИ II триместра. Для женщин с положительным результатом НИПТ, безусловно, необходимо дообследование с целью уточнения диагноза, и в данном случае “позднее” УЗИ может выявить ключевые изменения, повысить положительную прогностическую значимость для многих хромосомных аномалий [95].

Наконец, отдельным значимым параметром является стоимость исследования. C. Ye и соавт. в работе 2023 г. показали, что проведение традиционного комбинированного скрининга оказалось практически в два раза менее затратным, чем использование только НИПТ в качестве первой линии диагностики [96]. При этом A.N. Vattarbee и соавт. в своей работе 2023 г. показали, что проведение УЗИ перед НИПТ является более затратной и при этом более эффективной диагностической стратегией в сравнении с использованием только НИПТ. Авторы в заключении указывают, что совместное использование УЗИ и НИПТ является экономически более выгодным [97].

J. Lord и соавт. отмечают, что наличие аномалий развития по данным УЗИ может отражать большой спектр генетических нарушений, что в том числе было показано при помощи методики анализа экзосом. Однако сложность и инвазивность анализа экзосом ограничивают его проведение, он показан лишь в сложных диагностических случаях [98].

В ряде стран НИПТ используется в группах промежуточного и среднего риска для снижения числа инвазивных исследований [99]. Согласно The Fetal Medicine Foundation, в группах высокого риска предпоч-

тительно проведение инвазивной диагностики, так как в данной группе высокая вероятность обнаружения плодов как с трисомиями, так и с другими хромосомными аномалиями. В группе низкого риска вероятность обнаружения плодов с генетическими нарушениями крайне мала, и, вероятно, в ней не потребуется дополнительное обследование. Проведение НИПТ же может быть использовано в группе промежуточного риска, и при получении положительного результата неинвазивного тестирования рекомендовано последующее проведение инвазивной диагностики. В случае получения отрицательного результата показано УЗИ во II триместре. При этом границы промежуточного риска не являются общепринятыми, могут находиться в пределах от 1 : 11 до 1 : 1000 и зависеть от возможности предоставления тестирования системой здравоохранения конкретной страны: так, при границе 1 : 100 НИПТ может быть проведено у 5% пациентов и будет выявлено 90% плодов с синдромом Дауна, при границе 1 : 500 – 15% пациентов будут обследованы и выявлено 95% плодов с синдромом Дауна, а при границе 1 : 1000 – будет обследовано 20% пациентов и обнаружено 98% плодов с синдромом Дауна [100].

В работе 2021 г. Е.А. Калашниковой и соавт. предложена модель контингентного пренатального скрининга для РФ. Авторы предлагают проведение НИПТ для выявления трисомий по 21, 18 и 13-й хромосомам в

группе среднего риска (границы 1 : 100–1 : 500 или 1 : 100–1 : 1000 в зависимости от региона) с выполнением инвазивной диагностики в группах высокого риска и промежуточного риска с неинформативным или положительным результатом НИПТ [99].

Проведение НИПТ в настоящее время не входит официально в программу обследования беременных в РФ [3]. Согласно утвержденному Приказом МЗ РФ протоколу, в случае выявления у беременной женщины высокого ($>1/100$) риска хромосомных аномалий у плода по результатам первого скрининга показано дообследование в организации третьего уровня или медико-генетическом центре, имеющем соответствующие лицензии. Проводится перерасчет индивидуального риска, и в случае подтверждения высокого риска хромосомных аномалий рекомендуется проведение инвазивного обследования (аспирация/биопсия ворсин хориона).

Вместе с тем в некоторых субъектах РФ НИПТ внедрен в систему ОМС. Так, на основании приказа Департамента здравоохранения города Москвы проведение НИПТ показано беременным с индивидуальным риском 1 : 101–1 : 2500 [101].

По результатам проведенного обзора мы сочли целесообразным разместить в виде таблицы все обнаруженные нами признаки, которые, по мнению авторов, могут быть использованы в качестве маркеров различной хромосомной патологии.

Таблица 2. Ультразвуковые признаки, наблюдаемые при различной хромосомной патологии
Table 2. Ultrasound findings of different chromosomal anomalies

Генетическое заболевание Chromosomal anomaly	Ультразвуковой признак Ultrasound finding	
Трисомия 21 Trisomy 21	Увеличение ТВП Increased NT	[6, 7]
	Аплазия околоушной железы Parotid gland aplasia	[12]
	Отсутствие сосудистого сплетения IV желудочка в сочетании с другими ВПР Non-visualization of the 4th ventricle choroid plexus with other malformations	[22]
	Увеличение большой цистерны Increased cisterna magna diameter	[24]
	Структурные аномалии сердца плода Structural anomalies of the fetal heart	[1]

Таблица 2 (продолжение).

Table 2 (extension).

Генетическое заболевание Chromosomal anomaly	Ультразвуковой признак Ultrasound finding	
Трисомия 21 Trisomy 21	Трикуспидальная регургитация Tricuspid regurgitation	[5, 7, 14]
	Ретроградный кровоток в венозном протоке Reverse flow in ductus venosus	[1]
	Прямое впадение венозного протока в нижнюю полую вену Direct draining of ductus venosus into the inferior vena cava	[1]
	Эхогенный кишечник Echogenic bowel	[1]
	Невизуализация или снижение оссификации носовой кости Absent or hypoplastic nasal bone	[5, 6]
	Увеличение максиллярно-мандибулярного угла Increased maxilla-mandibular angle	[38]
	Снижение пульсационного индекса в артерии пуповины Decrease of umbilical artery pulsatile index	[53]
	Трансформация плаценты по типу пузырного заноса Molar changes of placenta	[54]
	Увеличение желточного мешка Increased size of the yolk sac	[64]
Трисомия 13 Trisomy 13	Увеличение ТВП Increased NT	[6, 7]
	Голопрозэнцефалия Holoprosencephaly	[4]
	Отсутствие сосудистого сплетения IV желудочка в сочетании с другими ВПР Non-visualization of the 4th ventricle choroid plexus with other malformations	[22]
	Увеличение диаметра субарахноидального пространства Increased diameter of the subarachnoid space	[23]
	Тахикардия Tachycardia	[6]
	Трикуспидальная регургитация Tricuspid regurgitation	[5, 7, 14]
	Стеноз/недостаточность клапана легочной артерии Stenosis/insufficiency of the pulmonary artery valve	[19]
	Относительное сужение просвета аорты на уровне ее дуги Relative narrowing of the aortic arch	[4, 13]
	Гиперэхогенные почки Hyperechogenic kidneys	[1]
	Мегацистис Megacystis	[29]
	Невизуализация или снижение оссификации носовой кости Absent or hypoplastic nasal bone	[5, 6]
	Расщелина верхней челюсти Facial cleft	[4]
	Ретрогнатия Retrognathia	[4]
	Увеличение максиллярно-мандибулярного угла Increased maxilla-mandibular angle	[38]

Таблица 2 (продолжение).

Table 2 (extension).

Генетическое заболевание Chromosomal anomaly	Ультразвуковой признак Ultrasound finding	
Трисомия 13 Trisomy 13	Полидактилия Polydactyly	[43]
	Единственная артерия пуповины Single umbilical artery	[1, 51]
	Кисты пуповины Umbilical cysts	[1]
	Трансформация плаценты по типу пузырного заноса Molar changes of placenta	[54]
	Мезенхимальная дисплазия плаценты Placental mesenchymal dysplasia	[61]
Трисомия 18 Trisomy 18	Увеличение ТВП Increased NT	[6, 7]
	Аплазия околоушной железы Parotid gland aplasia	[12]
	Кистозная гигрома Cystic hygroma	[13, 14]
	Латеральные кисты шеи Lateral neck cysts	[13, 14]
	Микроцефалия	[21]
	Отсутствие сосудистого сплетения IV желудочка в сочетании с другими ВПР Non-visualization of the 4th ventricle choroid plexus with other malformations	[22]
	Ретроградный кровоток в венозном протоке Reverse flow in ductus venosus	[26]
	Трикуспидальная регургитация Tricuspid regurgitation	[5, 7, 14]
	Стеноз/недостаточность клапана легочной артерии Stenosis/insufficiency of the pulmonary artery valve	[19]
	Мегацистис Megacystis	[29]
	Омфалоцеле Omphalocele	[34]
	Невизуализация или снижение оссификации носовой кости Absent or hypoplastic nasal bone	[5, 6]
	Расщелина верхней челюсти Facial cleft	[4]
	<i>Spina bifida</i>	[19, 40]
	Отсутствие лучевых костей и лучевая дисплазия Radial aplasia	[43]
	Единственная артерия пуповины Single umbilical artery	[1, 51]
	Кисты пуповины Umbilical cysts	[1]
	Хорионическое выпячивание Chorionic bump	[55]

Таблица 2 (продолжение).

Table 2 (extension).

Генетическое заболевание Chromosomal anomaly	Ультразвуковой признак Ultrasound finding	
Моносомия XO Monosomy XO	Увеличение ТВП Increased NT	[6, 7]
	Аплазия околоушной железы Parotid gland aplasia	[12]
	Кистозная гигрома Cystic hygroma	[13, 14]
	Латеральные кисты шеи Lateral neck cysts	[13, 14]
	Неиммунная водянка плода Non-immune fetal hydrops	[19]
	Отсутствие сосудистого сплетения IV желудочка в сочетании с другими ВПР Non-visualization of the 4th ventricle choroid plexus with other malformations	[21]
	Увеличение диаметра субарахноидального пространства Increased diameter of the subarachnoid space	[23]
	Нулевой кровоток в венозном протоке Absent flow in ductus venosus	[26]
	Обструкция выносящего тракта левого желудочка Left ventricular out-flow obstruction	[18]
	Эхогенный кишечник Echogenic bowel	[34, 35]
	Увеличение максиллярно-мандибулярного угла Increased maxilla-mandibular angle	[38]
	Единственная артерия пуповины Single umbilical artery	[51]
	Увеличение желточного мешка Increased size of the yolk sac	[63]
Синдром Нунан Noonan syndrome	Увеличение ТВП Increased NT	[6, 7]
	Неиммунная водянка плода Non-immune fetal hydrops	[19]
Синдром Ди Джорджи (делеция 22q11.2) Di Giorgio syndrome (22q11.2 deletion)	Тетрада Фалло Tetralogy of Fallot	[28]
	Атриовентрикулярный канал Atrioventricular septal defect	[28]
	Перерыв дуги аорты Interrupted aortic arch	[28]
	Агенезия клапана легочной артерии Absent pulmonary valve	[28]
	(Критический стеноз или) атрезия легочной артерии Pulmonary atresia	[28]
	Общий артериальный ствол Common arterial trunk	[28]
Синдром Алажиля Alagille syndrome	Тетрада Фалло Tetralogy of Fallot	[28]
Синдром CHARGE CHARGE syndrome	Атриовентрикулярный канал Atrioventricular septal defect	[28]

Таблица 2 (окончание).

Table 2 (end).

Генетическое заболевание Chromosomal anomaly	Ультразвуковой признак Ultrasound finding	
Первичная цилиарная дискинезия Primary ciliary dyskinesia	Атриовентрикулярный канал Atrioventricular septal defect	[28]
Синдром делеции 1p36 Deletion 1p36 syndrome	Дефекты межжелудочковой перегородки Ventricular septal defect	[28]
	Аномалия Эбштейна Ebstein's anomaly	[28]
	Тетрада Фалло Tetralogy of Fallot	[28]
	Двойное отхождение магистральных сосудов из правого желудочка Double outlet right ventricle	[28]
Синдром Клифстра Kleefstra syndrome	Увеличение ТВП Increased NT	[10]
Делеция плеча 4-й хромосомы Deletion of the arm of chromosome 4	Аномалии задней черепной ямки Posterior fossa anomalies	[21]
Триплоидия Триплоидия	Увеличение ТВП Increased NT	[6, 7]
	Увеличение диаметра субарахноидального пространства Increased diameter of the subarachnoid space	[23]
	Уменьшение КТР, выраженная разница между окружностями головы и живота Small CRL, difference between head and abdominal circumference	[42, 44]
	Снижение пульсационного индекса в артерии пуповины Decrease of umbilical artery pulsatile index	[48]
	Частичный пузырный занос Partial molar pregnancy	[42, 44]
	Мезенхимальная дисплазия плаценты Placental mesenchymal dysplasia	[61]
	Неслияние плодных оболочек Persistent amnion-chorion separation	[65]
	Персистенция желточного мешка до 14 нед Persistent yolk sac at 14 weeks	[65]
Трисомия 15, 16 Trisomy 15, 16	Увеличение желточного мешка Increased size of the yolk sac	[63]
Тетраплоидия Tetraploidy	Частичный пузырный занос Partial molar pregnancy	[54]
Трисомия 2 Trisomy 2	Увеличение толщины хориона Increased chorion thickness	[25]
Синдром Беквита–Видемана Beckwith–Wiedemann-syndrome	Мезенхимальная дисплазия плаценты Placental mesenchymal dysplasia	[58]
Синдром Клейнфельтера Klinefelter syndrome	Мезенхимальная дисплазия плаценты Placental mesenchymal dysplasia	[61]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно Приказу № 1130н МЗ РФ, в 11–14 нед беременности проводится скрининговое УЗИ с оценкой определенных маркеров хромосомной патологии, а также исследование сывороточных маркеров РАРР-А и β -ХГЧ для расчета рисков трех наиболее распространенных хромосомных аномалий. Также все большее значение в ранней пренатальной диагностике наиболее распространенных хромосомных аномалий приобретает исследование внеклеточной ДНК плода.

Вместе с тем, как показывает проведенный нами обзор, многие другие нарушения кариотипа плода также можно заподозрить при УЗИ в 11–14 нед путем выявления многочисленных ультразвуковых маркеров. В доступной нам литературе описано несколько десятков патологических изменений и анатомических особенностей практически всех органов и систем плода, а также внеплодовых структур в I триместре, которые, по мнению авторов, могли бы использоваться в качестве дополнительных ультразвуковых маркеров хромосомной патологии. В совокупности нами обнаружено описание ультразвуковых изменений, которые встречались при 17 различных хромосомных аномалиях.

Таким образом, в настоящее время сохраняется необходимость в использовании УЗИ для определения маркеров как более, так и менее распространенных хромосомных аномалий, тем не менее имеющих важное клиническое значение.

Авторы обзора хотели бы отдельно отметить, что все перечисленные в таблице ультразвуковые признаки, наблюдаемые при тех или иных генетических заболеваниях, не должны опрометчиво использоваться врачами ультразвуковой диагностики в качестве облигатных маркеров хромосомной патологии. Очевидно, что следует избегать как ложноположительной, так и ложноотрицательной диагностики хромосомных аномалий. В свете изложенного хотим подчеркнуть, что настоящий обзор – это, прежде всего, попытка систематизации многих описанных к настоящему моменту потенциальных ультразвуковых маркеров хромосомной патологии. Часть из них со временем возможно будет использоваться в таком качестве, а часть будет справедливо забыта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ [REFERENCES]

1. Abuhamad A., Chaoui R. First Trimester Diagnosis of Fetal Abnormalities; Wolters Kluwer Health, 2017. 774 p.
2. Демографический ежегодник России 2021. М.: Стат. сб. Росстат, 2021. 258 с. The demographic yearbook of Russia 2021. M.: Stat. sb. Rosstat, 2021. 258 p. (In Russian)
3. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н “Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». 2020. 615 с. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 10.20.2020 No. 1130n “On Approval Of The Procedure For Providing Medical Care In The Field of “Obstetrics and Gynecology”. 2020. 615 p. (In Russian)
4. Santorum M., Wright D., Syngelaki A., Karagiotti N., Nicolaides K.H. Accuracy of First-Trimester Combined Test in Screening for Trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstetr. Gynecol.* 2017; 49 (6): 714–720. <https://doi.org/10.1002/uog.17283>
5. Nicolaides K. Screening for Fetal Aneuploidies at 11 to 13 Weeks. *Prenat. Diagn.* 2011; 31: 7–15. <https://doi.org/10.1002/pd.2637>
6. Rajs B., Nocun A., Matyszkiewicz A., Pasternok M., Kolodziejewski M., Wiercińska E., Wiecheć M. First-Trimester Presentation of Ultrasound Findings in Trisomy 13 and Validation of Multiparameter Ultrasound-Based Risk Calculation Models to Detect Trisomy 13 in the Late First Trimester. *J. Perinat. Med.* 2021; 49 (3): 341–352. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0383>
7. Wiecheć M., Knafel A., Nocun A. How Effective Is Ultrasound-Based Screening for Trisomy 18 without the Addition of Biochemistry at the Time of Late First Trimester? *J. Perinat. Med.* 2016; 44: 149–159. <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0384>
8. Takahashi Y., Nagamatsu T., Fujii T., Hashimoto A., Sayama S., Seyama T., Iriyama T., Kumasawa K., Osuga Y., Fujii T. Congenital Extracardiac Venous System Anomaly in Two Siblings with Normal Karyotype and Increased Nuchal Translucency Thickness: A Case Report. *Oxf. Med. Case Rep.* 2020 (6): 172–174. <https://doi.org/10.1093/OMCR/OMAA034>
9. Stuurman K.E., van der Mespel-Brouwer M.H., Engels M.A.J., Elting M.W., Bhola S.L., Meijers-Heijboer H. Isolated Increased Nuchal Translucency in First Trimester Ultrasound Scan: Diagnostic Yield of Prenatal Microarray and Outcome of Pregnancy. *Front Med. (Lausanne)*. 2021; 8 (10): <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.737936>
10. Huang L.Y., Yang Y., He P., Li D.Z. Increased First-Trimester Nuchal Translucency Associated with a Dicentric Chromosome and 9q34.3 Microdeletion Syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore)*. 2017; 37 (3): 327–329. <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1245278>
11. Perlman S., Sukenik-Helevy R., Odeh M., Keren Gilat E., Gilboa Y. First-Trimester Nonvisualization of the Parotid Gland and Aneuploidy in Fetuses With Increased Nuchal Translucency: A Prospective

- Cohort Study. *J. Ultrasound Med.* 2021; 40 (1): 41–47. <https://doi.org/10.1002/jum.15371>
12. Syngelaki A., Guerra L., Ceccacci I., Efeturk T., Nicolaides K.H. Impact of Holoprosencephaly, Exomphalos, Megacystis and High NT in First Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50 (1): 45–48. <https://doi.org/10.1002/uog.17286>
13. Wagner P., Sonek J., Hoopmann M. First-Trimester Screening for Trisomies 18 and 13, Triploidy and Turner Syndrome by Detailed Early Anomaly Scan. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 48: 446–451. <https://doi.org/10.1002/uog.15829>
14. Scholl J., Chasen S.T. First Trimester Cystic Hygroma: Does Early Detection Matter? *Prenat. Diagn.* 2016; 36 (5): 432–436. <https://doi.org/10.1002/pd.4799>
15. Sharony R., Tepper R., Fejgin M. Fetal Lateral Neck Cysts: The Significance of Associated Findings. *Prenat. Diagn.* 2005; 25 (6): 507–510. <https://doi.org/10.1002/pd.1161>
16. Meyberg-Solomayer G., Hamza A., Takacs Z., Leingartner A., Radosa J., Joukhadar R., Juhasz-Böss I., Solomayer E.F. The Significance of Anterolateral Neck Cysts in Early Diagnosis of Fetal Malformations. *Prenat. Diagn.* 2016; 36 (4): 332–337. <https://doi.org/10.1002/pd.4785>
17. Halevy R.S., Mashiah Friedler J., Hershko-Klement A., Biron-Shental T., Markovitch O., Tepper R. What Are the Prevalence, Characteristics and Significance of Fetal Lateral Neck Cysts Detected in an Early Anatomical Scan? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298 (1): 51–58. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4747-z>
18. Bilardo C., Chaoui R., Hyett J., Kagan K., Karim J., Papageorgiou A., Poon L., Salomon L., Syngelaki A., Nicolaides K. ISUOG Practice Guidelines (Updated): Performance of 11–14-Week Ultrasound Scan. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023; 61: 127–143. <https://doi.org/10.1002/uog.26106>
19. Wiechec M., Knafel A., Nocun A., Wiercinska E., Ludwin A., Ludwin I. What Are the Most Common First-Trimester Ultrasound Findings in Cases of Turner Syndrome? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017; 30 (13): 1632–1636. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1220525>
20. Sparks T.N., Thao K., Lianoglou B.R., Boe N.M., Bruce K.G., Datkhaeva I., Field N.T., Fratto V.M., Jolley J., Louise C. Laurent, Anne H. Mardy, Aisling M. Murphy, Emily Ngan, Naseem Rangwala, Catherine A. M. Rottkamp, Lisa Wilson, Erica Wu, Cherry C. Uy, Priscila Valdez Lopez, and Mary E. Norton. Nonimmune Hydrops Fetalis: Identifying the Underlying Genetic Etiology. *Genet. Med.* 2019; 21 (6): 27–39. https://doi.org/10.1007/978-3-031-16586-3_2
21. Katorza E., Gat I., Duvdevani N., Meller N., Pardo N., Barzilay E., Achiron R. Fetal Brain Anomalies Detection during the First Trimester: Expanding the Scope of Antenatal Sonography. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31 (4): 506–512. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1289165>
22. Martinez-Ten P., Illescas T., Adiego B., Estevez M., Bermejo C., Wong A. E., Sepulveda W. Non-Visualization of Choroid Plexus of Fourth Ventricle as First-Trimester Predictor of Posterior Fossa Anomalies and Chromosomal Defects. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51 (2): 199–207. <https://doi.org/10.1002/uog.17445>
23. Ferreira C., Rouxinol-Dias A. L., Loureiro T., Nicolaides K. Subarachnoid Space Diameter in Chromosomally Abnormal Fetuses at 11–13 Weeks' Gestation. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 32 (12): 2079–2083. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1425833>
24. Pauta M., Grande M., Borobio V., Illanes C., Soler A., Nogué L., Borrell A. Is Cisterna Magna Width a Useful First-Trimester Marker of Aneuploidy? *Fetal Diagn. Ther.* 2019. <https://doi.org/10.1159/000503386>
25. Talantova O.E., Koltsova A.S., Tikhonov A.V., Pendina A.A., Malysheva O.V., Tarasenko O.A., Vashukova E. S., Shabanova E. S., Golubeva A.V., Chiryaeva O.G., Glotov A.S., Bepalova O.N., Efimova O.A. Prenatal Detection of Trisomy 2: Considerations for Genetic Counseling and Testing. *Genes (Basel).* 14 (913): 1–10. <https://doi.org/10.3390/genes14040913>
26. Wiechec M., Nocun A., Matyszkiewicz A., Wiercinska E., Latała E. First Trimester Severe Ductus Venosus Flow Abnormalities in Isolation or Combination with Other Markers of Aneuploidy and Fetal Anomalies. *J. Perinat. Med.* 2016; 44 (2): 201–209. <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0323>
27. De Robertis V., Rembouskos G., Fanelli T., Volpe G., Muto B., Volpe P. The Three-Vessel and Trachea View (3VTV) in the First Trimester of Pregnancy: An Additional Tool in Screening for Congenital Heart Defects (CHD) in an Unselected Population. *Prenat. Diagn.* 2017; 37 (7): 693–698. <https://doi.org/10.1002/pd.5067>
28. Abuhamad A.Z., Chaoui R. A Practical Guide to Fetal Echocardiography: Normal and Abnormal Hearts. Fourth Edition; Lippincott Williams & Wilkins, 2022. 702 p.
29. Комарова И.В., Никифорова А.А., Лукьянова Н.В., Винокурова Е.А. Ранняя пренатальная диагностика аномалии Эбштейна. *Пренатальная диагностика.* 2017; 16 (4): 364–368. <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2017-16-4-364-368>
Komarova I.V., Nikiforenko A.A., Lukyanova N.V., Vinokurova E.A. Early prenatal diagnosis of Ebstein's anomaly. *Prenatalnaya Diagnostika = Prenatal diagnosis.* 2017; 16 (4): 364–368. <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2017-16-4-364-368> (In Russian)
30. Harris J., Francannet C., Pradat P., Robert E. The Epidemiology of Cardiovascular Defects, Part 2: A Study Based on Data from Three Large Registries of Congenital Malformations. *Pediatr. Cardiol.* 2003; 24: 222–235. <https://doi.org/10.1007/s00246-002-9402-5>
31. Liao A. W., Sebire N. J., Geerts L., Cicero S., Nicolaides K. H. Megacystis at 10–14 Weeks of Gestation: Chromosomal Defects and Outcome According to Bladder Length. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003; 21 (4): 338–341. <https://doi.org/10.1002/uog.81>

32. Kao C., Lauzon J., Brundler M.A., Tang S., Somerset D. Perinatal Outcome and Prognostic Factors of Fetal Megacystis Diagnosed at 11–14 Week's Gestation. *Prenat. Diagn.* 2021; 41 (3): 308–315. <https://doi.org/10.1002/pd.5868>
33. Rochon M., Eddleman K. Controversial Ultrasound Findings. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2004; 31 (1): 61–99. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(03\)00123-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(03)00123-2)
34. Drugan A., Johnson M., Evans M. Ultrasound Screening for Fetal Chromosome Anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 90 (2): 98–107. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(20000117\)90:2<98::aid-ajmg2>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(20000117)90:2<98::aid-ajmg2>3.0.co;2-h)
35. D'Amico A., Buca D., Rizzo G., Khalil A., Silvi C., Makatsariya A., Nappi L., Liberati M., D'Antonio F. Outcome of Fetal Echogenic Bowel: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prenat. Diagn.* 2021; 41 (4): 391–399. <https://doi.org/10.1002/pd.5638>
36. Ormonde M., Carrilho B., Carneiro R., Alves F., Cohen Á., Martin A. Fetal Megacystis in the First Trimester: Comparing Management and Outcomes between Longitudinal Bladder Length Groups. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2023; 52 (1): 102503. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102503>
37. Khalil A., Arnaoutoglou C., Pacilli M., Szabo A., David A. L., Pandya P. Outcome of Fetal Exomphalos Diagnosed at 11–14 Weeks of Gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 39 (4): 401–406. <https://doi.org/10.1002/uog.10048>
38. Shi X., Tang H., Lu J., Yang X., Ding H., Wu J. Prenatal Genetic Diagnosis of Omphalocele by Karyotyping, Chromosomal Microarray Analysis and Exome Sequencing. *Ann. Med.* 2021; 53 (1): 1285–1291. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1962966>
39. Li H., Yao Y., Zhang C., Qin Y., Zeng L., Song J., Lu L., Wang W., Liu L. Prenatal Diagnosis and Outcomes in 320 Fetuses with Nasal Bone Anomalies. *Front. Genet.* 2023; 14 (8): 1–7. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1170720>
40. Bakker M., Pace M., De Jong-Pleij E., Birnie E., Kagan K. O., Bilardo C. M. Prenatal Thickness, Prefrontal Space Ratio and Other Facial Profile Markers in First-Trimester Fetuses with Aneuploidies, Cleft Palate, and Micrognathia. *Fetal Diagn. Ther.* 2018; 43 (3): 231–240. <https://doi.org/10.1159/000449099>
41. Tekesin I., Graupner O. Assessment of the Maxilla-Mandible-Nasion Angle in Normal and Aneuploid Foetuses in the First Trimester of Pregnancy. *J. Clin. Ultrasound.* 2021; 49 (2): 110–116. <https://doi.org/10.1002/jcu.22955>
42. Tekesin I., Graupner O. Measurement of Inferior Facial Angle and Prefrontal Space Ratio in First Trimester Fetuses with Aneuploidies: A Retrospective Study. *J. Perinat. Med.* 2019; 47 (9): 969–978. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0173>
43. Jones K., Jones M., del Campo M. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7 Ed.; Saunders, 2013. 1016 p.
44. Achter A., Hager T., Fimmers R., Gembruch U., Müller A. M. New Osseous Soft Markers for Trisomy 13, 18 and 21. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294 (2): 251–259. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3971-z>
45. Engelbrechtsen L., Brøndum-Nielsen K., Ekelund C. Detection of Triploidy at 11–14 Weeks' Gestation: A Cohort Study of 198 000 Pregnant Women. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 42: 530–535. <https://doi.org/10.1002/uog.12460>
46. Lugthart M.A., Horenblas J., Kleinrouweler E.C., Engels M., Knecht A.C., Huijsdens K., van Leeuwen E., Pajkrt E. Prenatal Sonographic Features Can Accurately Determine Parental Origin in Triploid Pregnancies. *Prenat. Diagn.* 2020; 40 (6): 705–714. <https://doi.org/10.1002/pd.5666>
47. Zalel Y., Shapiro I., Weissmann-Brenner A. Prenatal Sonographic Features of Triploidy at 12–16 Weeks. *Prenat. Diagn.* 2016; 36: 650–655. <https://doi.org/10.1002/pd.4834>
48. Ghezzi F., Raio L., Di Naro E., Franchi M., Cromi A., Dürig P. Single and Multiple Umbilical Cord Cysts in Early Gestation: Two Different Entities. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003; 21 (3): 215–219. <https://doi.org/10.1002/uog.68>
49. Qian Y., Hu T., Zhang Z., Xiao L., Wang J., Hu R., Liao N., Liu Z., Wang H., Liu S. Prenatal Diagnosis with Chromosome Microarray Analysis and Pregnancy Outcomes of Fetuses with Umbilical Cord Cysts. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2023; 36 (1): 2203793. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2203793>
50. Hannaford K., Reeves S., Wegner E. Umbilical Cord Cysts in the First Trimester. *J. Ultrasound Med.* 2013; 32 (5): 801–806. <https://doi.org/10.7863/ultra.32.5.801>
51. Gilboa Y., Kivilevitch Z., Katorza E., Leshem Y., Borokovski T., Spira M., Achiron R. Outcomes of Fetuses with Umbilical Cord Cysts Diagnosed during Nuchal Translucency Examination. *J. Ultrasound Med.* 2011; 30 (11): 1547–1551. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.11.1547>
52. Eggebo T. M., Dirdal H. U., VonBrandis P. Allantoid Cyst in the Umbilical Cord Diagnosed with B-Flow Ultrasound. *BMJ Case Rep.* 2012; bcr0320126064. <https://doi.org/10.1136/bcr.03.2012.6064>
53. Van Mieghem T., Hindryckx A., Van Calsteren K. Early Fetal Anatomy Screening: Who, What, When and Why? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015; 27 (2): 143–150. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000161>
54. Martínez-Payo C., Cabezas E., Nieto Y., Ruiz De Azúa M., García-Benasach F., Iglesias E. Detection of Single Umbilical Artery in the First Trimester Ultrasound: Its Value as a Marker of Fetal Malformation. *Biomed. Res. Int.* 2014; 548729. <https://doi.org/10.1155/2014/548729>
55. Nakamura M., Oba T., Takita H., Tokunaka M., Arakaki T., Goto M., Koyano M., Hamada S., Matsuoka R., Sekizawa A. Differences in Perinatal Outcomes According to Forming Period of Single Umbilical Cord in Singleton Pregnancy. *Prenat. Diagn.* 2019; 39 (8): 588–594. <https://doi.org/10.1002/pd.5471>
56. Prodan N., Wagner P., Sonck J., Hoopmann M., Mutz A., Brucker S., Kagan K. O. First Trimester Uterine Artery Pulsatility Index Levels in Euploid and Aneuploid Pregnancies. *Arch. Gynecol. Obstet.*

- 2019; 300 (6): 1559–1564.
<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05328-0>
57. Has R., Ibrahimoglu L., Ergene H., Ermis H., Başaran S. Partial Molar Appearance of the Placenta in Trisomy 13. *Fetal Diagn. Ther.* 2002; 17 (4): 205–208. <https://doi.org/10.1159/000059371>
58. Wax J.R., Blaszyk H., Jones M., Cartin A., Pinette M.G. The Chorionic Bump: Etiologic Insights from Two Pathologic Pregnancies. *J. Clin. Ultrasound.* 2016; 44 (7): 452–454. <https://doi.org/10.1002/jcu.22370>
59. Wax J., Cartin A., Litton C., Pinette M., Lucas F. First-Trimester Chorionic Bump--Association with Fetal Aneuploidy in a High-Risk Population. *J. Clin. Ultrasound.* 2017; 45 (1): 3–7. <https://doi.org/10.1002/jcu.22417>
60. Colpaert R.M., Ramseyer A.M., Luu T., Quick C.M., Frye L. T., Magann E. F. Diagnosis and Management of Placental Mesenchymal Disease. A Review of the Literature. *Pediatr. Emerg. Care.* 2017; 74 (10): 611–622. <https://doi.org/10.1097/01.pec.0000526609.89886.37>
61. Psarris A., Sindos M., Kourtis P., Pampanos A., Antsaklis P., Theodora M., Chondrogianni M. E., Morfopoulos G., Loutradis D., Daskalakis G. Placental Mesenchymal Dysplasia: Ultrasound Characteristics and Diagnostic Pitfalls. *Ultrasound Int. Open.* 2020; 6 (1): 3–4. <https://doi.org/10.1055/a-1180-9571>
62. Marinho M., Nogueira R., Soares C., Melo M., Godinho C., Brito C. Placental Spectrum Features between Mesenchymal Dysplasia and Partial Hydatidiform Mole Coexisting with a Live Fetus. *J. Clin. Ultrasound.* 2021; 49 (8): 841–846. <https://doi.org/10.1002/jcu.23055>
63. Gerli S., Giordano C., Del Sordo R., Fratini D., Di Renzo G. C. Early Ultrasonographic Diagnosis of Placental Mesenchymal Dysplasia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (17): 2419–2423.
64. Cohen M., Roper E., Sebire N., Stanek J., Anumba D. Placental Mesenchymal Dysplasia Associated with Fetal Aneuploidy. *Prenat. Diagn.* 2005; 25 (3): 187–192. <https://doi.org/10.1002/pd.1103>
65. Schmidt P., Hörmansdörfer C., Bosselmann S., Elsässer M., Scharf A. Is the Yolk Sac a New Marker for Chromosomal Abnormalities in Early Pregnancy? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 283 (Suppl. 1): 23–26. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1696-6>
66. Gersak K., Veble A., Mulla Z., Plavsic S. Association between Increased Yolk Sac Diameter and Abnormal Karyotypes. *J. Perinat. Med.* 2012; 40 (2): 251–254. <https://doi.org/10.1515/jpm.2011.140>
67. Papaioannou G.K.I., Syngelaki A., Maiz N., Ross J.A., Nicolaides K.H. Sonographic Markers of Aneuploidies at 6–10 Weeks of Gestation. *Early Hum. Dev.* 2011; 87 (7): 453–456. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.01.045>
68. Erol O., Erol M., Karaca M. Complete Chorionic Separation and Persistence of a Yolk Sac Associated With Triploidy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2013; 35 (10): 914–916. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30813-6](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30813-6)
69. Tan S., Pektai M. K., Özcan A. I., Akçay Y., Ozat M., Arslan H. Frequency of a Persistent Yolk Sac and Its Relationship with the Gestational Outcome. *J. Ultrasound Med.* 2012; 31 (5): 697–702. <https://doi.org/10.7863/jum.2012.31.5.697>
70. Abboud P., Mansour G., Zejli A., Gondry J. Chorionic Separation after 14 Weeks' Gestation Associated with Trisomy 21. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2003; 22 (1): 94–95. <https://doi.org/10.1002/uog.140>
71. Gerson K.D., Modest A.M., Hecht J.L., Young B.C. Persistent Amnion-Chorion Membrane Separation. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45 (2): 352–357. <https://doi.org/10.1111/jog.13852>
72. Carmichael J.B., Liu H.P., Janik D., Hallahan T.W., Nicolaides K.H., Krantz D.A. Expanded Conventional First Trimester Screening. *Prenat. Diagn.* 2017; 37 (8): 802–807. <https://doi.org/10.1002/pd.5090>
73. Boutin A., Demers S., Gasse C., Giguère Y., Tétu A., Laforest G., Bujold E. First Trimester Screening for Fetal Aneuploidies Using Placental Growth Factor: The Great Obstetrical Syndrome (GOS) Study. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2018; 40 (8): 1044–1049. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.11.032>
74. *astraiia Obstetrics*. <https://www.nexus-astraiia.com/products/astraiia-software-international/obstetrics>
75. Rink B.D., Norton M.E. Screening for Fetal Aneuploidy. *Semin. Perinatol.* 2016; 40 (1): 35–43. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.11.006>
76. Lo J., Cori D., Norton M. Noninvasive Prenatal Testing. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2014; 69: 89–99. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000029>
77. Norton M., Jacobsson B., Swamy G. Cell-Free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1589–1597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal407349>
78. Reiff E., Little S., Dobson L., Wilkins-Haug L., Bromley B. What Is the Role of the 11- to 14-Week Ultrasound in Women with Negative Cell-Free DNA Screening for Aneuploidy? *Prenat. Diagn.* 2016; 36 (3): 260–265. <https://doi.org/10.1002/pd.4774>
79. Rao R., Platt L. D. Ultrasound Screening: Status of Markers and Efficacy of Screening for Structural Abnormalities. *Semin. Perinatol.* 2016; 40 (1): 67–78. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.11.009>
80. Norton M., Biggio J., Kuller J., Blackwell S. The Role of Ultrasound in Women Who Undergo Cell-Free DNA Screening. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216 (3): B2–B7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.005>
81. Reimers R.M., Mason-Suares H., Little S.E., Bromley B., Reiff E.S., Dobson L.J., Wilkins-Haug L. When Ultrasound Anomalies Are Present: An Estimation of the Frequency of Chromosome Abnormalities Not Detected by Cell-Free DNA Aneuploidy Screens. *Prenat. Diagn.* 2018; 38 (4): 250–257. <https://doi.org/10.1002/pd.5233>
82. Kagan K. O., Sroka F., Sonek J., Abele H., Lüthgens K., Schmid M., Wagner P., Brucker S., Wallwiener D., Hoopmann M. First-Trimester Risk Assessment Based on Ultrasound and Cell-Free DNA vs Combined Screening: A Randomized Controlled Trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*

- 2018; 51 (4): 437–444.
<https://doi.org/10.1002/uog.18905>
83. Kagan K.O., Maier V., Sonek J., Abele H., Lüthgens K., Schmid M., Wagner P., Hoopmann M. False-Positive Rate in First-Trimester Screening Based on Ultrasound and Cell-Free DNA versus First-Trimester Combined Screening with Additional Ultrasound Markers. *Fetal Diagn. Ther.* 2019; 45 (5): 317–324.
<https://doi.org/10.1159/000489121>
 84. Tekesin I., Stuttgart P.U., Stuttgart P.U. The Value of Detailed First-Trimester Ultrasound Anomaly Scan for the Detection of Chromosomal Abnormalities. *Ultraschall. Med.* 2019; 40 (6): 743–748. <https://doi.org/10.1055/a-0640-3148>
 85. LeFevre N.M., Sundermeyer R.L. Fetal Aneuploidy: Screening and Diagnostic Testing. *Am. Fam. Physician.* 2020; 101 (8): 481–488
 86. Capriglione S., Latella S., De Felice G., Filippini M., Ettore C., Ettore G., Farinelli M., Gulino F.A. First Trimester Screening for Aneuploidy: May Combined Test and Fetal DNA Work Together? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022; 35 (22): 4258–4262. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1849102>
 87. Wellesley D., Dolk H., Boyd P. Rare Chromosome Abnormalities, Prevalence and Prenatal Diagnosis Rates from Population-Based Congenital Anomaly Registers in Europe. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20 (5): 521–526.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.246>
 88. Norton M., Baer R., Wapner R. Cell-Free DNA vs Sequential Screening for the Detection of Fetal Chromosomal Abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214 (727): e1–e6.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.018>
 89. Persico N., Boito S., Volpe P., Ischia B., Gentile M., Ronzoni L., Robertis V. De, Fabietti I., Olivieri C., Periti E., Ficarella R., Silipigni R., Rembouskos G. Incidence of Chromosomal Abnormalities in Fetuses with First Trimester Ultrasound Anomalies and a Low-Risk Cell-Free DNA Test for Common Trisomies. *Prenat. Diagn.* 2020; 40 (11): 1474–1481.
<https://doi.org/10.1002/pd.5799>
 90. Kagan K.O., Sonek J., Kozlowski P. Antenatal Screening for Chromosomal Abnormalities. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022; 305 (4): 825–835.
<https://doi.org/10.1007/s00404-022-06477-5>
 91. Mohan P., Lemoine J., Trotter C., Rakova I., Billings P., Peacock S., Kao C. Y., Wang Y., Xia F., Eng C. M., Benn P. Clinical Experience with Non-Invasive Prenatal Screening for Single-Gene Disorders. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022; 59 (1): 33–39. <https://doi.org/10.1002/uog.23756>
 92. Bardi F., Bet B.B., Pajkrt E., Linskens I.H., Bekker M.N., Sistermans E.A., Bilardo C.M., Elvan-Taşpınar A. Additional Value of Advanced Ultrasonography in Pregnancies with Two Inconclusive Cell-Free DNA Draws. *Prenat. Diagn.* 2022; 42 (11): 1358–1367.
<https://doi.org/10.1002/pd.6238>
 93. Yuan X., Yong W., Dai L., Wang W., Wu L. The Role of Non-Invasive Prenatal Testing and Ultrasound in Prenatal Screening of Fetal Chromosomal Abnormalities in Singleton: A Retrospective Study. *Ann. Transl. Med.* 2023; 11 (2): 111.
<https://doi.org/10.21037/atm-22-6343>
 94. Scott F., Smet M.-E., Elhindi J., Mogra R., Sunderland L., Ferreira A., Menezes M., Meagher S., McLennan A. Late First-trimester Ultrasound Findings Can Alter Management after High-risk NIPT Result. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023; 62 (4): 497–503.
<https://doi.org/10.1002/uog.26272>
 95. Han J., Li D.Z. Role of Late First-Trimester Ultrasound in Women with a Positive NIPT Result. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023; 62 (4): 611–612.
<https://doi.org/10.1002/uog.27470>
 96. Ye C., Duan H., Liu M., Liu J., Xiang J., Yin Y., Zhou Q. The Value of Combined Detailed First Trimester Ultrasound – Biochemical Analysis for Screening Fetal Aneuploidy in the Era of Non Invasive Prenatal Testing. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023; 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07267-3>
 97. Battarbee A.N., Vora N.L., Hardisty E.E., Stamilio D.M. Cost-Effectiveness of Ultrasound before Non-Invasive Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023; 61 (3): 325–332. <https://doi.org/10.1002/uog.26100>
 98. Lord J., McMullan D.J., Eberhardt R.Y., Rinck G., Hamilton S.J., Quinlan-Jones E., Prigmore E., Keelagher R., Best S.K., Carey G.K., Mellis R., Robart S., Berry I.R., Chandler K.E., Cilliers D., Cresswell L., Edwards S.L., Gardiner C., Henderson A., Holden S.T., Homfray T., Lester T., Lewis R.A., Newbury-Ecob R., Prescott K., Quarrell O.W., Ramsden S.C., Roberts E., Tapon D., Tooley M.J., Vasudevan P.C., Weber A.P., Wellesley D.G., Westwood P., White H., Parker M., Williams D., Jenkins L., Scott R.H., Kilby M.D., Chitty L.S., Hurles M.E., Maher E.R., Bateman M., Campbell C., Campbell J., Carey G., Cohen K., Collingwood E., Constantinou P., Delmege C., Ellis R., Evans J., Everett T., Pinto C.F., Forrester N., Fowler E., Hamilton S., Healey K., Hudson R., Lester T., Lewis R., Marton T., Mehta S., Park S. M., Rowland J., Steer J., Taylor E.J., Wilson E. Prenatal Exome Sequencing Analysis in Fetal Structural Anomalies Detected by Ultrasonography (PAGE): A Cohort Study. *Lancet.* 2019; 393 (10173): 747–757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31940-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31940-8)
 99. Калашникова Е. А., Глотов А. С., Андреева Е. Н., Барков И. Ю., Бобровник Г. Ю., Дубровина Е. В., Жученко Л. А. Современное значение неинвазивного пренатального исследования внеклеточной ДНК плода в крови матери и перспективы его применения в системе массового скрининга беременных в Российской Федерации. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2021; 70 (1): 19–50.
<https://doi.org/10.17816/JOWD56573>
 Kalashnikova E.A., Glotov A.S., Andreyeva E.N., Barkov I. Yu., Bobrovnik G.Yu., Dubrovina E.V., Zhuchenko L.A. Current relevance of non-invasive prenatal study of cell-free fetal DNA in the mother's blood and prospects for its application in mass screening of pregnant women in the Russian

- Federation. *Journal Akusherstva I Zhenskikh bolezney*. = *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021; 70 (1): 19–50. <https://doi.org/10.17816/JOWD56573> (In Russian)
100. The Fetal Medicine Foundation. The 11–13 Weeks Scan. Internet-Based Course. <https://courses.fetalmedicine.com>
101. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 13.03.2020 № 199 “Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве”. 2020. Order of the Department of Health of the city of Moscow dated 10.20.2020 No. 119 “On Organization of Providing Non-invasive prenatal testing in the city of Moscow”. 2020. (In Russian)

Ultrasound signs of fetal chromosomal abnormalities at 11–14 weeks of pregnancy and its value in the era of modern genetic testing

M.M. Bulanova^{1}, D.S. Smirnova², O.B. Panina^{1,3}*

¹ Lomonosov Moscow State University; GSP-1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russian Federation

² L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67; 2/44, Salyam Adil str., Moscow 123423, Russian Federation

³ Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; 27-10, Lomonosovsky prospekt, 119192, Moscow, Russian Federation

Maria M. Bulanova – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow. <http://doi.org/0000-0002-9569-3334>

Daria S. Smirnova – Head of Ultrasound and Prenatal Diagnostics Department of the Perinatal Centre of L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow. <http://doi.org/0009-0003-4761-6742>

Olga B. Panina – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University; Head of the Department of Gynecology and Reproductive Medicine, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow. <http://doi.org/0000-0003-1397-6208>

Correspondence* to Dr. Maria M. Bulanova – e-mail: mariabulanova98@gmail.com

A steady increase in average maternity age at the time of first childbirth lead to a higher risk of fetal chromosomal abnormalities. The Order No. 1130n of the Ministry of Health of the Russian Federation establish the screening protocol at 11–14 weeks of gestation with assessing the followed criteria of fetal chromosomal pathology: the nuchal translucency thickness, nasal bone measurement, ductus venosus pulsatility index, tricuspid regurgitation, and heart rate. The value of non-invasive prenatal testing (NIPT) in the early prenatal diagnosis of the most common chromosomal abnormalities, as the trisomies 21, 18, 13, and monosomy X is also increasing. Additionally, numerous other fetal karyotype abnormalities can also be suspected at 11–14 weeks of gestation by revealing a number of other ultrasound signs. The article presents the literature review on additional ultrasound signs of various, both more and less common, chromosomal abnormalities. Pathological signs, abnormalities of fetal anatomy and extra-fetal structures in the first trimester, which could be used as additional ultrasound signs of chromosomal pathology of various organs and systems (central nervous system and head, heart and blood vessels, urinary system, abdominal organs, fetal skeleton, as well as the placenta, umbilical cord, amniotic membranes) are described in the article. Despite the use of NIPT, including its extended panels, there remains a need to use ultrasound to detect the signs of rarer, but no less significant chromosomal pathologies, such as triploidies, mosaic trisomies, rare autosomal trisomies, duplications, and deletions.

Keywords: obstetrics and gynecology; prenatal diagnosis; ultrasound; chromosomal abnormalities; NIPT; prenatal screening; ultrasound signs

Conflict of interests: authors declare no conflict of interests.

Citation: Bulanova M.M., Smirnova D.S., Panina O.B. Ultrasound signs of fetal chromosomal abnormalities at 11–14 weeks of pregnancy and its value in the era of modern genetic testing. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2023; 3: 67–95. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2023-3-67-95> (In Russian)