

ЕМБРІОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ВАД РОЗВИТКУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ**Р.Р. Дмитренко, О.В. Цыгало, І.С. Макачук***Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна*

Ключові слова: кістки черепа, уроджені вади, пренатальний розвиток, людина.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 123-131.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.20

E-mail:

dmytrenko_roman@bsmu.edu.ua

Резюме. Мета дослідження – з'ясувати ембріологічні передумови та час можливого виникнення вад розвитку та уроджених деформацій черепа людини.

Результати. Ріст та збільшення черепа значною мірою визначається ростом головного мозку внаслідок їх тісної синтопії. До кінця другого року кістки з'єднуються швами. Нейрокраній ембріологічно поділяється на склепіння, яке формується шляхом перетинчастого скостеніння, і базискраніум, кістки якого утворюються шляхом хрящового остеогенезу. Початковий розвиток нейрочерепи залежить від формування мозку та оточуючих його оболонок. Джерелом зачатка зовнішньої оболонки є мезодерма та ектомезенхіма нервового гребеня, невдовзі вона поділяється на внутрішній листок – ендоменінкс і зовнішній – ектоменінкс. Останній далі поділяється на зовнішній остеогенний шар, в якому центри скостеніння утворюють кістки черепа, і внутрішній шар твердої мозкової оболонки. Центри скостеніння утворюють лобову, тім'яну, потиличну та скроневу кістки, а проміжні ділянки утворюють фіброзні шви та тім'ячка. Зазвичай шви зростаються наприкінці другого року життя.

Висновки. Уроджені деформації мозкового відділу черепа є морфологічними проявами численних спадкових синдромів та/або метаболічних, тератогенних впливів, лізосомних хвороб накопичення, вад розвитку головного мозку, несприятливих факторів під час плодового періоду розвитку: обмеження внутрішньоутробного середовища, слабкий м'язовий тонус, кривошия, перелом ключиці, аномалії шийного відділу хребтового стовпа, багатоплідна вагітність і порушення мінералізації кісток. Для диференційної діагностики уроджених вад черепа, поряд із застосуванням діагностичної тривимірної медичної візуалізації, необхідно провести генетичний скринінг..

EMBRYOLOGICAL PREREQUISITES FOR HUMAN CRANIAL DEVELOPMENTAL DEFECTS**R.R. Dmytrenko, O.V. Tsyhkal, I.S. Makarchuk**

Key words: skull bones, birth defects, prenatal development, human

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 1 (109). P. 123-131.

Resume. The purpose of the work is to find out the embryological prerequisites and the time of the possible occurrence of malformations and congenital deformations of the human skull.

Results. The growth and enlargement of the neurocranium is largely determined by the growth of the brain due to their close syntopy. By the end of the second year, the bones are connected by sutures. The neurocranium is embryologically divided into the vault, which is formed by membranous ossification, and the basis cranii, the bones of which are formed by cartilaginous osteogenesis. The initial development of the neurocranium depends on the formation of the brain and its surrounding membranes. The source of the germ of the outer layer is the mesoderm and ectomesenchyme of the neural crest, soon it is divided into the inner layer – endomeninx and outer – ectomeninx. The latter is further divided into the outer osteogenic layer, in which the ossification centers form the bones of the skull, and the inner layer of the dura mater. The centers of ossification form the frontal, parietal, occipital and temporal bones, and the intermediate areas form fibrous sutures and fontanelles. Usually, the sutures are joined at the end of the second year of life.

Conclusions. Congenital deformities of the cerebral part of the skull are morphological manifestations of numerous hereditary syndromes and/or metabolic, teratogenic effects, lysosomal storage diseases, brain malformations, unfavorable

Наукові огляди

factors during the fetal period of development: restriction of the intrauterine environment, weak muscle tone, torticollis, clavicle fracture, cervical spine anomalies, multiple pregnancy and bone mineralization disorders. For the differential diagnosis of congenital defects of the skull, along with the use of diagnostic three-dimensional medical imaging, it is necessary to carry out genetic screening.

Вступ. Індивідуальна анатомічна мінливість забезпечує унікальну будову мозкового та лицевого відділів черепа людини, у тому числі й численні асиметрії та варіанти будови, які корелюють із загальним конституційним типом індивідуума [1, 2]. Крайні форми анатомічної мінливості черепа межують з його численними аномаліями будови, які є проявами спадкової, екологічної та іншої уродженої патології, які зазвичай виділяють у численні синдроми [3-5].

Морфогенез голови людини починається з перших тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) і триває до початку передплодового періоду – до 8-го тижня гестації [6]. Протягом перших 4-6 тижнів ВУР клітини нервового гребеня в ділянці голови ембріона мігрують і диференціюються в мезенхімні клітини, які утворюють кістки лица [7], тоді як основа черепа походять від потиличних сомітів [8]. Вісцерокраніум утворюється з нервового гребеня і формує хрящові зачатки кісток лицевого відділу черепа. Нейрокраніум розвивається безпосередньо з мезенхіми потиличних сомітів, шляхом перетинчастого скостеніння, і ділиться на перетинчасту частину, яка утворює плоскі кістки склепіння черепа [9, 10], і хондрокраній, утворюючи хрящові зачатки кісток основи черепа [11]. Порушення процесів морфогенезу черепа впродовж зародкового періоду ВУР призводить не тільки до виникнення варіантів будови, але й до вад розвитку голови [12]. І хоча уроджені аномалії черепа можуть виникнути в будь-який час вагітності, то деформації черепа виникають після органогенезу його структур та є наслідком зовнішнього впливу механічних сил, що викликають аномальні утворення або спотворення морфогенетично нормальних частин тіла (наприклад, позиційна плагіоцефалія) [13, 14]. Деформації можуть бути спричинені прямими місцевими матковими чи постнатальними факторами позиції.

З'ясування хронології закладки зачатків кісток черепа людини та їх онтогенетичних перетворень упродовж ВУР дозволить більш чітко розуміти етіопатогенез уродженої патології голови людини.

Мета дослідження - з'ясувати ембріологічні передумови та час можливого виникнення вад розвитку та уроджених деформацій черепа людини.

Результати дослідження та їх обговорення. Початковий розвиток нейрочерепа залежить від формування мозку та оточуючих його оболонок. Джерелом зачатка зовнішньої оболонки є мезодерма та ектомезенхіма нервового гребеня, невдовзі вона поділяється на внутрішній листок – ендоменінкс і зовнішній – ектоменінкс. Останній далі поділяється на зовнішній остеогенний шар, в якому центри скостеніння утворюють кістки черепа, і внутрішній шар твердої мозкової оболонки. Внутрішній ендоменінкс є джерелом утворення павутинної і м'якої мозкових оболонок.

Центри скостеніння утворюють лобову, тім'яну, потиличну та скроневу кістки, а проміжні ділянки утворюють фіброзні шви та тім'ячка. Зазвичай шви зростаються наприкінці другого року життя [10].

У плідів людини визначаються шість фіброзних ділянок (тім'ячок), де межують дві або більше кістки черепа: непарні – переднє та заднє, парні – передньобічне (клинопіднебінне), задньобічне (соскоподібне). Візуалізуються п'ять основних швів черепа: метопічний, стріловий, вінцевий, лусковий і ламбдоподібний. Різні шви осифікуються у різний термін, причому метопічний шов скостеніє у віці від 4 до 7 місяців, а інші шви повністю не зникають до дорослого віку [20].

У результаті передчасного зрощення швів виникає краніосиностоз, що призводить до краніостенозу («звуження черепа»). Плагіоцефалія – це неспецифічний термін, який використовується для опису асиметричної форми голови, яка може бути наслідком або краніосиностозу, або позиційної деформації черепа [21, 22]. Диференційна діагностика має вирішальне значення для визначення правильного способу лікування (тобто хірургічне втручання проти ортопедичного). До краніосиностозу може призвести також сповільнення процесів росту в прилеглих до зачатків кісток черепа структурах упродовж всього плодового періоду. Зазвичай це стається внаслідок сповільненого росту головного мозку, оскільки при тяжкій первинній мікроцефалії найпоширенішою причиною краніосиностозу у здорових немовлят є внутрішньоутробне обмеження росту голови. До етіологічних факторів можна віднести багатоплідну вагітність, макросомію, олігогідрамнію і вади розвитку матки матері (міому та дворогу матку). Якщо зовнішні чинники, які стримують ріст голови плода, діють паралельно до черепного шва, це може призвести до його краніосиностозу між точками обмеження росту. Стріловий краніосиностоз є найпоширенішим типом і зазвичай ізольований. Стиснутий шов має тенденцію до розвитку кісткового валика, особливо в ділянці максимального обмеження росту між тім'яними підвищеннями. Такий виступ можна легко пропальпувати або візуалізувати на рентгенограмах та КТ черепа.

Краніосиностоз зазвичай розпізнається зразу після народження за аномальною формою голови та її деформацією. Раннє закриття тім'ячка, асиметрія голови та/або відчутні виступи вздовж закритого шва можуть бути симптомами цієї патології [23]. Якщо немає впевненості в тому, чи є шви справді синостозними, КТ може забезпечити точнішу діагностику.

Синостоз перешкоджає подальшому збільшенню розмірів голови у місці його виникнення, і мозок, який швидко зростає, спотворює склепіння черепа, надаючи йому аномальної форми залежно від того, які шви

залучені у патологічний процес. Чим раніше виникає синостоз, тим сильніше він впливає на форму черепа. Краніосиностоз може бути спричинений різноманітними чинниками, такими як мутації генів, хромосомні аномалії, лізосомні хвороби накопичення, гіпертиреоз або порушення нормального росту мозку [24].

Вживаються різні терміни для опису аномалій форми голови, спричинених краніосиностозом, причому кінцева форма голови залежить від задіяного шва. Витягнутий кулеподібний череп з лобовим і потиличним виступами називають доліхоцефалією або скафоцефалією. Така форма голови зазвичай пов'язана з передчасним закриттям стрілового шва та виступом у напрямку його заднього краю.

Передчасне зрощення обох вінцевих швів призводить до високого і широкого лобового відділу черепа з коротким лобово-потиличним розміром, що призводить до брахіцефалії, тоді як зрощення одного вінцевого шва спричиняє асиметричну форму голови. При виникненні вінцевого краніосиностозу важливо ретельно обстежити пацієнта на наявність аномалій, які можуть свідчити про генетичний синдром, наприклад пальцеві аномалії при синдромі Пфайфера (Pfeiffer), двозначні зовнішні статеві органи при синдромі Антлі-Бікслера (Antley-Bixler) або полісиндактилію при синдромі Аперта (Apert) [25-27]. Синостоз численних черепних швів частіше призводить до підвищення внутрішньочерепного тиску та потребує шунтування при гідроцефалії [28, 29]. У крайніх випадках форма голови у формі листа конюшини може бути наслідком синостозу з множинними швами, зазвичай з ознаками підвищеного внутрішньочерепного тиску та рентгенологічним виглядом внутрішньої компактною пластинки у вигляді «кованої міді». Також відома як синдром Клеблаттшеделя (Kleeblattschädel), конюшинова деформація викликає опуклості переднього та бічних частин черепа, що нагадує форму листа конюшини.

Череп у формі трикутника (тригоцефалія) спричинений передчасним зрощенням метопічного шва [25]. Також може виникнути синдромний метопічний синостоз, а тригоцефалія спостерігається при різноманітних синдромах, деякі з яких пов'язані з розумовою відсталістю або хромосомними аномаліями.

Однобічний ламбдоподібний синостоз призводить до трапецієподібної плагіоцефалії, яка відрізняється від деформаційної задньої плагіоцефалії положенням лежачи на спині та кривошиєю, а від синостотичної передньої плагіоцефалії – однобічним вінцевим синостозом. Рентгенологічні ознаки патології включають трапецієподібну асиметрію черепа, невелику задню черепну ямку та шовний склероз з борознами.

Плагіоцефалія (з грецької *plagio kephale* – «коса голова») – це термін, який використовується для опису асиметрії форми голови у верхній проекції [21, 22]. Сторона плагіоцефалії зазвичай позначається кісткою, яка була найбільш сплюснена деформуючими силами (зазвичай це потилиця для немовлят, які сплять на спині). Деформаційна плагіоцефалія не пов'язана з передчасним закриттям черепних швів, але оскільки краніосиностоз також може бути спричинений обмеженням росту голови плода, тому у випадку одночасного виникнення

деформаційної плагіоцефалії та краніосиностозу, діагностика і лікування можуть бути ускладненими. Факторами, які сприяють надмірній або асиметричній деформації голови, є обмеження внутрішньоутробного середовища, слабкий м'язовий тонус, кривошия, перелом ключиці, шийно-хребтові аномалії, положення під час сну, багатоплідна вагітність і порушення мінералізації кісток. Розвиток надмірної позиційної брахіцефалії з плагіоцефалією або без неї може бути ранньою ознакою гіпотонії або того, що батьки не змінюють положення немовлятам, наприклад, не перекладають на живіт.

Захворюваність на краніосиностоз становить 3,4 на 1000 пологів, і це зазвичай ізольована спорадична аномалія у цілому нормальній дитини. Специфічну генетичну етіологію можна визначити приблизно в 21 % випадків. Близько 8 % усіх краніосиностозів є сімейними, які становлять 14,4 % вінцевих синостозів, 6% стрілових синостозів і 5,6% метопічних синостозів, тоді як ламбдоподібний синостоз майже ніколи не є сімейним. Більшість пар близнюків є дискордантними, особливо із стріловим і метопічним синостозом, який зазвичай спричинений стисненням плода. Конкордантність щодо вінцевого синостозу набагато вища для монозиготних близнюків, ніж для дизиготних, що свідчить про переважаючу генетичних чинників у виникненні вінцевого синостозу.

Сімейний краніосиностоз зазвичай передається як аутосомно-домінантна ознака з неповною пенетрантністю та різною експресивністю. Широкий спектр хромосомних аномалій також пов'язаний з краніосиностозом з мікроделеціями та дуплікаціями, виявленими за допомогою аналізу каріотипу або хромосомних мікроматриць. Були описані делеції 9p і 11q, мікроделеції та транслокації, які порушують TWIST1 на хромосомі 7p. Крім того, краніосиностоз також може виникати як ознака кількох генетичних синдромів, більшість виявляють фенотипове перекриття та генетичну гетерогенність. Одногенні розлади, пов'язані з краніосиностозом, включають синдроми Аперта (Apert), Крузона (Crouzon), Пфайфера (Pfeiffer), Сетре-Чотзена (Saethre-Chotzen), Джексона-Вайса (Jackson-Weiss), Беара-Стівенсона (Beare-Stevenson cutis gyrata), Мюнке (Muenke), Бостонський краніосиностоз [25-28, 30-34].

Вторинний краніосиностоз може виникати при певних первинних метаболічних розладах (гіпертиреоз, рахіт), розладах накопичення (мукополісахаридоз), гематологічних розладах (таласемія, серповидноклітинна анемія, справжня поліцитемія), вадах розвитку головного мозку та окремих тератогенних впливах (наприклад, дифенілгідантоїну, ретиноевої кислоти, вальпроєвої кислоти, аміноптерину, флуконазолу, циклофосфаміду) [23].

Двобічний вінцевий синостоз часто не має шовних гребенів і зазвичай має генетичний патогенез [22]. Деякі дослідники припускають, що всі пацієнти повинні пройти скринінг на наявність мутацій в одному або кількох із таких генів: *CD96*, *EFNB1*, *ERF*, *FCFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *GLI3*, *IFT122*, *MEGF8*, *MSX2*, *POR*, *RAB23*, *RECQL4*, *RUNX2*, *SKI*, *TCF12* і *TWIST1*.

Наукові огляди

Конюшинний череп – це термін, який вживається для опису конфігурації черепа у формі листа конюшини, що складається з виступу кожної з черепних кісток із розширенням скроневої ділянки та лица. Ці черепні виступи розділені борознами вздовж ліній шва. Очні яблука зазвичай виступають, що призводить до виразки рогівки, рубців і подальшої сліпоты, якщо поверхня рогівки залишається незахищеною. Може виникнути потиличне енцефалоцеле, а також пов'язана з ним гідроцефалія. Наявність конюшинного черепа вказує на те, що множинні зрощення швів відбулися під час раннього внутрішньоутробного життя. Зростання товщини основи потиличної кістки перешкоджає подовженню черепа, що надає йому типову форму. Множинний шовний синостоз набагато частіше є наслідком генетичних мутацій у генах *FGFR*, *TWIST* або *MSX2*, усі з яких призводять до синдромів, які можуть проявлятися конюшинним черепом [35].

Широкі шви черепа – це вада розвитку, яка виникає при ширині швів, що більш ніж на 2 SD перевищує середню ширину швів у певному віці. Широкі шви черепа самі по собі не викликають порушень, але вони можуть бути ознакою підвищеного внутрішньочерепного тиску або можуть бути спричинені краніосиностозом в іншій частині черепа. Чим раніше у немовляти починає підвищуватися внутрішньочерепний тиск, тим раніше з'являється шовний діастаз. Якщо широкі черепні шви спричинені дефектом або уповільненим скостенінням, лікування зазвичай не показано, оскільки з віком скостеніння покращиться, а ширина шва зменшиться [36, 37].

Зміна розмірів або форми тім'ячок також відноситься до уроджених вад. Тім'ячко, розмір якого на 2 SD вище або на 2 SD нижче середньовікового показника, називається великим або малим відповідно. Закриття переднього тім'ячка до 6 місяців вважається раннім, тоді як закриття після 18 місяців вважається пізнім. Інші тім'ячка закриваються під час ВУР [38].

Переднє тім'ячко є найбільшим і зазвичай закривається до 18-місячного віку. Маленька або відсутня передня частина тім'ячка вказує на певну патологію, яка лежить в основі вади, з основною етіологією, включаючи будь-яку причину вродженої мікроцефалії, краніосиностозу (зокрема з участю метопічного шва) або прискороного дозрівання кісток, наприклад, при гіпертиреозі. Причини як збільшеного тім'ячка, так і затримки його закриття включають підвищення внутрішньочерепного тиску або затримку скостеніння черепа, викликану основною генетичною, харчовою або метаболічною етіологією. Клейдокраніальна дисплазія зазвичай призводить до уповільненого закриття переднього тім'ячка з розширенням черепних швів і гіпоплазією ключиць. Хоча раннє або пізнє закриття тім'ячка є досить поширеним явищем, необхідно виключити основну патологію [39].

Краніальна шкірна пазуха – це западина по серединній лінії або тракт, вистелений багатошаровим плоским епітелієм, який простягається від шкіри до структур центральної нервової системи або її покривів.

Шкірні пазухи головного мозку найчастіше трапляються в потиличній ділянці. Клінічна картина часто представлена шкірним локалізованим набряком, який являє собою інфекційне або кістозне розширення каналу пазухи під поверхнею шкіри, іноді з дренажуванням. Іноді в порожнині черепа виникає кістозне розширення, яке перешкоджає відтоку цереброспінальної рідини, стискає суміжні нервові структури та/або розривається, що викликає стерильний менінгіт [40].

У лицевій ділянці найчастішим уродженим новоутворенням по серединній лінії є дермоїдна кіста приносової пазухи, яка може мати внутрішньочерепне поширення та бути асоційована з іншими аномаліями. Дермоїдні кісти приносової пазухи зазвичай виникають спорадично, хоча були задокументовані повідомлення про сімейні випадки. Носові ямки наявні в 50 % пацієнтів із назальними дермоїдами, а внутрішньочерепне поширення спостерігаються у 36-45 % випадків. Асоційовані аномалії спостерігались у 41 % і були пов'язані з низкою синдромів та хромосомними аномаліями. Ускладнення виникають у результаті збільшення кісти, скелетних аномалій та рецидивної інфекції. Рекомендованим лікуванням тракту та будь-якої супутньої дермоїдної пухлини або кісти є хірургічне втручання.

Тім'яні отвори – це невеликі дефекти у верхньозадньому куті тім'яних кісток, через які випускні вени можуть проходити через склепіння черепа. Зазвичай тім'яні отвори являють собою симетричні овальні дефекти, розташовані по обидва боки від стрілового шва, і їх розміри зменшуються з віком. Вони вкриті нормальною шкірою голови з волоссям, виявляються при пальпації та рентгенографії. Іноді головний мозок, вкритий твердою мозковою оболонкою і непошкодженими м'якими тканинами, може випинатися через великі дефекти кісткової тканини, що вказує на можливість енцефалоцеле, але їх локалізація за межами серединної лінії відрізняє їх від дефектів змикання нервової трубки [41, 42].

Тім'яні отвори зазвичай невеликі за розміром і виявляються лише рентгенографічно, однак 10% з них перевищують 5 мм і можуть досягати 50 мм у діаметрі. Малі тім'яні отвори трапляються у 60-70% усіх дорослих людей, тоді як великі тім'яні отвори можна виявити менш ніж у 1% дорослих. Невеликі односторонні дефекти трапляються частіше, ніж двобічні. Якщо дефект є одностороннім, він найчастіше виявляється справа, а в чоловіків він трапляється частіше, ніж у жінок, у співвідношенні 5:3. Тім'яні отвори самі по собі не викликають порушень, зазвичай мають аутосомно-домінантне успадкування зі змінною експресією та можуть виникати як частина фенотипу при кількох синдромах [43].

Шовні, або Вормієві, кістки були названі на честь доктора Ворма (Worm), який спочатку описав їх як додаткові кістки, що знаходяться в межах черепних швів або тім'ячок. Вони можуть виникати поодинокі або у великих кількостях і діагностуються рентгенографічно. Виникають у будь-якому шві, але рідко трапляються у вінцевому або стріловому швах. Вважається, що

виникнення шовних кісток пов'язане з внутрішньочерепним розтягненням разом із відкритими швами, що спричиняє дефекти осифікації. Хоча поширеність шовних кісток досягає 17%, вона залежить від віку. У чоловіків вони трапляються частіше, ніж у жінок, також були відзначені відмінності між етнічними групами. Шовні кістки зазвичай спостерігаються при порушеннях остеогенезу та інших розладах, що призводять до дефектної мінералізації кісток черепа. Чим важча дефектна мінералізація, тим більша кількість шовних кісток, а такі немовлята можуть набути брахіцефалічних ознак черепа внаслідок постнатального положення лежачи з м'якими черепними кістками [44].

Аплазія волосистої частини шкіри голови, або вроджена аплазія шкіри, є відносно поширеним уродженим дефектом, що призводить до локалізованої відсутності шкіри, зазвичай виникає на шкірі голови як ізольована знахідка, не пов'язана з іншими аномаліями. Осередки аплазії шкіри, поодинокі або множинні, розташовуються на волосистій частині голови (70%). Вони являють собою чітко окреслені круглі або овальні дефекти діаметрів 1-2 см без запальних явищ. Характер дефектів залежить від періоду внутрішньоутробного розвитку, в якому вони виникли. Ці ураження розвиваються в атрофічні рубці, позбавлені структур шкіри, зазвичай у верхній частині потиличної ділянки або по серединній лінії. Причина цих уражень неоднорідна і включає порушення кровопостачання, травми, тератогенні та генетичні фактори. Частота становить 1 на 3000 живонароджених, а система класифікації підтипів аплазії верхньої частини шкіри голови була запропонована Frieden. При швидкому закритті рани та здоровій твердій мозковій оболонці відбудеться ріст черепної кістки, і ризик крововиливу або менінгіту значно зменшується [45].

У випадку тонких кісток черепа спостерігається невеликий або зовсім відсутній губчастий шар кістки склепіння черепа. Діагноз тонких кісток черепа ставиться рентгенографічно і зазвичай є суб'єктивним. Тонкі кістки склепіння черепа можуть бути вторинними по відношенню до краніосиностозу (зокрема, можуть бути поруч із гребенем у стріловому синостозі) і гідроцефалії, або можуть виникати як частина кількох синдромів, ознакою яких є недостатня мінералізація. Ділянки рентгенопрозорості називаються черепними лакунами і часто є вторинними по відношенню до хребтового дизрафізму (spina bifida). Зазвичай вони зникають до першого року життя. Стоншені ділянки також можуть виникати у зв'язку з поренцефалією, субдуральною гідроцефалією, арахноїдальною кістою та деякими пухлинами. Краніолакуни, ймовірно, утворюють частини тим'яних кісток. Подібні краніотабеси (розм'якшення або витончення черепа у немовлят і дітей) частіше виникають у новонароджених [42, 46].

При краніотабесі, спричиненим стисненням, прогноз сприятливий, і склепіння черепа зазвичай нормально мінералізується протягом 2-3 місяців після народження. Якщо мати має дефіцит вітаміну D, і краніотабес більш генералізований з остеомаліцією, цей стан зазвичай проявляється швидкою реакцією на терапію вітаміном D

протягом наступних кількох місяців. Як і при інших дефектах мінералізації скелета, таких як недосконалий остеогенез (osteogenesis imperfecta, або хвороба крихких кісток) і гіпофосфатазія (рідкісне спадкове захворювання, що характеризується порушенням мінералізації кісток і зубів, а також дефіцитом активності лужної фосфатази в сироватці крові та кістках), спочатку необхідно вжити заходів, щоб уникнути переломів. Немовлята з недосконалим остеогенезом або гіпофосфатазією зазвичай демонструють генералізовану остеомаліцію, крихкість кісток і шовних кісток.

Збільшена товщина кісток черепа виявляється під час рентгенографічного дослідження, може бути нормальною або підвищеною щільністю черепа. Діагноз потовщеного черепа встановлюється рентгенографічно, хоча формальних критеріїв для визначення того, чи є кістки черепа товстими, не встановлено. Хоча між різними індивідуумами існує велика різниця, найтовстіша частина нормального черепа зазвичай не перевищує 1,0 см [47]. Існують як етнічні, так і статеві варіації товщини черепа. Жінки мають товщі черепи, ніж чоловіки, а темношкірі мають товщі черепи, ніж білі. Описано кілька синдромів з товстими кістками склепіння черепа, включаючи хворобу Пайла (Pyle), синдром Робінова (Robinow), синдром Фонтана (Fountain), аутосомнодомінантний остеопороз і псевдогіпопаратіоїдизм. Невідомо, чи можуть товсті кістки черепа виникати як ізольована ознака. Прогноз залежить від основної етіології, а лакунарні дефекти черепа самі по собі не мають прямого впливу на немовля.

Недостатня мінералізація черепа призводить до збільшення рентгенопрозорості черепних кісток і пояснюється зниженням відкладення кальцію. Уроджена недостатня мінералізація виникає при кількох синдромах, зокрема при недосконалості остеогенезу та гіпофосфатазії. Гіпофосфатазія трапляється щонайменше у трьох формах, включаючи малюкові, дитячу та дорослу форми. Недомінералізація найбільш виражена в малюковій формі і найменш виражена у дорослій. Малюкову форму зазвичай можна діагностувати за допомогою ультразвукового дослідження плода, тоді як інші форми часто діагностують після народження за допомогою рентгенограм та вимірювання рівня лужної фосфатази в сироватці крові. Флюороз і вітамін D-залежний рахіт також можуть викликати постнатальну недостатність мінералізації черепа, але при флюорозі також наявні ділянки склерозу. Частота недостатньої мінералізації низька, і прогноз залежить від причини, варіюючи в широких межах від мертвонародження або смерті в дитинстві до незначного впливу взагалі [48].

Краніотабес – це патологічні зміни черепа, які розвиваються при гострому перебігу рахіту; спостерігаються розм'якшення і стоншення плоских кісток черепа в ділянці великого і малого тим'ячок, над соскоподібним відростком і за ходом черепних швів. Тривалий сильний тиск на тим'я плода може призвести до зниження мінералізації черепа, що вплине на верхній відділ, залежно від основного захворювання. При гемолітичних захворюваннях, таких як таласемія, виникають вертикальні смуги («волосатий череп» на

Наукові огляди

рентгенограмі), тоді як при захворюваннях кісток, таких як остеопороз, виникає склероз. Заростання диплоє також може виникнути при мікроцефалії. У ситуаціях, коли шунт було встановлено для полегшення гідроцефалії, може виникнути потовщення як внутрішньої компактної пластинки, так і губчастої речовини [49].

Склероз або гіперостоз черепа – це стовщення кісток черепа внаслідок посиленої періостальної осифікації. Підвищена щільність або надмірна мінералізація кісток черепа може бути генералізованою або локалізованою. Склероз зазвичай означає збільшення щільності кістки без зміни ширини, тоді як гіперостоз спричинений надмірним розростанням кістки, що призводить до збільшення щільності та ширини, хоча не всі випадки цілком підходять під ту чи іншу категорію [50]. Гіперостоз відрізняється від потовщення кісток черепа, хоча гіперостоз та іноді склероз також можуть бути причиною товстих кісток черепа. Більшість склерозивних кісткових дисплазій проявляються генералізованими змінами, які класифікуються на основі розподілу та конфігурації цих аномалій. Всі стани, які викликають генералізований остеосклероз, впливають на череп. Локалізований склероз основи черепа може виникати при поліостозній фіброзній дисплазії, метафізарній дисплазії типу Янсена, тяжкій анемії, гіперкальціурії та хворобі Педжета. Його також можна спостерігати при менінгіомі або запаленні. Симптоми включають звуження отворів черепних нервів, що, у свою чергу, може спричинити параліч нервів, глухоту або дефекти зору. Підвищення внутрішньочерепного тиску не рідкість, і набряк сосочка зорового нерва також може виникнути як ускладнення. До склерозу можуть призвести два основні патологічні процеси: надмірне утворення кістки та недостатність остеокластичної абсорбції кісткової тканини. Прогноз залежить від основної причини та варіюється від відсутності симптомів до раптової смерті від стиснення головного мозку. Крім того, лицевий параліч, а також втрата слуху та зору можуть виникнути через стиснення черепних нервів у стенозованих отворах, що може вимагати хірургічної декомпресії. Також може бути показана краніотомія для усунення підвищеного внутрішньочерепного тиску.

Аномалії турецького сідла включають ненормальний розмір та/або його форму. Оцінку турецького сідла можна найкраще здійснити рентгенографічно за допомогою бічного рентгенівського знімка черепа або КТ з використанням параметра «кісткове вікно». Турецьке сідло є важливим орієнтиром для ортодонтії та черепно-лицевої морфології, і варіанти форми слід враховувати при ортодонтичному плануванні. Невелике турецьке сідло або його відсутність описана у пацієнтів з гіпопітуїтаризмом і міотонічною дистрофією, тоді як велике – трапляється у пацієнтів із лізосомними розладами накопичення, пухлинами гіпофіза, синдромом порожнього сідла, краніофарингіомою, інтраселлярною аневризмою, нелікованим гіпогонадизмом і гіпотиреозом [51-53].

І-подібне турецьке сідло може бути нормальним анатомічним варіантом, але також може виникати в осіб із збільшенням черепа або гліомою зорового нерва. Вада

спричинена кістковим мостом між передньою і задньою частинами клиноподібної кістки та може бути нормальним варіантом. Вона також може спостерігатись при синдромі базальноклітинної карциноми (синдром Горліна-Гольца), черепно-лицево-пальцевому синдромі, геліофізичній дисплазії та лізосомних розладах накопичення.

Уроджені аномалії скроневої кістки (включаючи аномалії зовнішнього, середнього та внутрішнього вуха) можуть спричинити тяжкі захворювання у дітей, наприклад втрату слуху та проблеми з рівновагою. Уроджені аномалії скроневої кістки досить численні. R.K. Jackler et al. [54] та L. Sennaroglu et al. [55] запропонували класифікації аномалій внутрішнього вуха, які включають повну лабіринтну аплазію, кохлеарну аплазію, загальну порожнину, незавершений поділ типів I та II, гіпоплазію вушної раковини, аномалії півколових каналів і збільшений присінковий лабіринт [56]. Ці вади зазвичай розвиваються у зародковому періоді (3-7-й тижні ВУР).

Аномалії великого отвору виникають при зміні його розмірів та форми. У випадку передчасного зрощення швів та/або порушення ендохондральної осифікації, великий отвір зменшений. Аномалії великого отвору включають малий, великий розмір та форму замкової щілини [57]. Клінічні ефекти зменшеного великого отвору варіюються від безсимптомних і до скарг на слабкість, апное, гіперрефлексію, гідроцефалію та аномальні сомато-сенсорні викликані потенціали та/або полісомнограми. Ахондроплазія є найпоширенішим синдромом із зменшеним великим отвором, але інші скелетні дисплазії та розлади, пов'язані зі склерозом черепа, також можуть призвести до зменшення великого отвору. Збільшений великий отвір зазвичай виникає внаслідок хронічного підвищеного внутрішньочерепного тиску або прямого впливу на процес розширення всередині великого отвору (сирингомелія, мальформація Арнольда-Кіарі (Arnold-Chiari)) [58-60]. Асиметрія великого отвору виникає при краніовертебральних аномаліях або передчасному синостозі одного або кількох потиличних синхондрозів. Діти з асиметрією великого отвору можуть тримати голову нахиленою. Великий отвір у формі замкової щілини описано при гідролетальному синдромі.

До вроджених аномалій отворів основи черепа та каналів, яких налічується щонайменше 11, відносяться асиметрія парних отворів, сполучення з іншими отворами та відсутність отвору у разі агенезії відповідної структури. Аномалії будь-якого з отворів можуть включати аномальний розмір або його форму і зазвичай є випадковими знахідками, виявленими під час сканування, отриманого для інших цілей [61].

Базилярна інвагінація – це деформація основи потиличної кістки, що супроводжується вдавненням кісткових елементів краю потиличного отвору, виростків потиличної кістки та зуба осьового хребця в порожнину задньої черепної ямки, в краніоспінальному з'єднанні. Базилярна інвагінація може бути запідозрена у випадку обмежених рухів та вкорочення шії, але остаточний діагноз вимагає рентгенографії, КТ або МРТ. При

базиллярній інвагінації зуб осового хребця переміщується в краніально і може виступати у великий отвір, таким чином порушуючи функцію спинного мозку, стовбура головного мозку та мозочка, а також перешкоджати циркуляції спинномозкової рідини [62-64]. Симптоми включають біль, обмеження рухів, підвищення внутрішньочерепного тиску, гідроцефалію та симптоми з боку черепних нервів. Симптоми можуть виникнути раптово або розвиватися протягом кількох місяців.

Первинна базиллярна інвагінація спричинена уродженим дефектом кісткових структур у шийно-потиличний ділянку та може виникнути як аутономно-домінантна ознака. Вторинна базиллярна інвагінація пов'язана із захворюванням черепа та, як повідомлялося, пов'язана з недосконалим остеогенезом (*osteogenesis imperfecta*), синдромом Хайду-Чейні (Hajdu-Cheney) та кількома ендокринними розладами.

Батроцефалія – це деформації задньої частини черепа у вигляді сходинок. Вона не пов'язана з краніосиностозом, але може виникнути вторинно внаслідок сідничного передлежання плода та пов'язана зі стійким мендозальним (додатковим потиличним) швом [65]. Прогноз несприятливий лише в тому випадку, якщо сідничне передлежання є вторинним внаслідок вади

розвитку або неврологічної дисфункції.

Потиличні роги – це кісткові виступи, розташовані по обидва боки від великого отвору та спрямовані назад. Вони були описані лише в осіб із Х-зчепленим синдромом Елерса-Данлоса (Ehlers-Danlos) типу IX або з легкою формою хвороби Менкеса (Menkes), спричиненою мутацією в гені, що кодує $Cu(2+)$ -транспортуючу АТФазу, α -поліпептид (АТР7А) [66].

Висновки. 1. Уроджені деформації мозкового відділу черепа є морфологічними проявами численних спадкових синдромів та/або метаболічних, тератогенних впливах, лізосомних хвороб накопичення, вад розвитку головного мозку, несприятливих факторів під час плодового періоду розвитку: обмеження внутрішньоутробного середовища, слабкий м'язовий тонус, кривошия, перелом ключиці, аномалії шийного відділу хребтового стовпа, багатоплідна вагітність і порушення мінералізації кісток. 2. Для диференційної діагностики уроджених вад черепа, поряд із застосуванням діагностичної тривимірної медичної візуалізації, необхідно провести генетичний скринінг.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо перспективним напрямком морфологічних досліджень з'ясування конституційної мінливості черепно-лицевих показників у плодовому періоді онтогенезу людини.

References

- Zemet R, Amdur-Zilberfarb I, Shapira M, Ziv-Baran T, Hoffmann C, Kassif E, et al. Prenatal diagnosis of congenital head, face, and neck malformations – is complementary fetal MRI of value? *Prenat Diagn.* 2020;40(1):142-50. DOI: 10.1002/pd.5593.
- Kean MR, Houghton P. The role of function in the development of human craniofacial form - a perspective. *Anat Rec.* 1987;218(2):107-10. DOI: 10.1002/ar.1092180202.
- Khmara TV, Ryznychuk MO, Kuzniak NB, Mel'nychuk SP, Batranovs'ka SO, Zamors'kyi II. Ontolohiya variantiv budovy ta vad rozvytku cherepa. Chastyna II. Spadkovi syndromy [Ontology of variants of skull structure and malformations. Part II. Hereditary syndromes]. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2021;6(3):71-7. DOI: 10.26693/jmbs06.03.071. (in Ukrainian).
- Ornoy A. Craniofacial malformations and their association with brain development: the importance of a multidisciplinary approach for treatment. *Odontology.* 2020;108(1):1-15. DOI: 10.1007/s10266-019-00433-7.
- Corsello G, Giuffre M. *Congenital Malformations and Syndromes: Early Diagnosis and Prognosis in Neonatal Medicine.* Springer-Verlag; 2012. 31 p.
- Begnoni G, Serrao G, Musto F, Pellegrini G, Triulzi FM, Dellavia C. Craniofacial structures' development in prenatal period: An MRI study. *Orthod Craniofac Res.* 2018;21(2):96-103. DOI: 10.1111/ocr.12222.
- Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: early face and lateral nasal cavities. *Am J Neuroradiol.* 2013;34(12):2233-40. DOI: 10.3174/ajnr.A3415.
- Som PM, Naidich TP. Development of the skull base and calvarium: an overview of the progression from mesenchyme to chondrification to ossification. *Neurographics.* 2013;3(4):169-84. DOI: 10.3174/ng.4130069.
- Jin SW, Sim KB, Kim SD. Development and growth of the normal cranial vault: an embryologic review. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016;59(3):192-96. DOI: 10.3340/jkns.2016.59.3.192.
- Tubbs RS, Bosmia AN, Cohen-Gadol AA. The human calvaria: a review of embryology, anatomy, pathology, and molecular development. *Child's Nervous System.* 2012;28(1):23-31. DOI: 10.1007/s00381-011-1637-0.
- Friede H. Normal development and growth of the human neurocranium and cranial base. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1981;15(3):163-69. DOI: 10.3109/02844318109103431.
- Khmara TV, Ryznychuk MO, Kuzniak NB, Mel'nychuk SP, Batranovs'ka SO, Zamors'kyi II. Ontolohiya variantiv budovy ta vad rozvytku cherepa. Chastyna II. Spadkovi syndromy [Ontology of variants of skull structure and malformations. Part II. Hereditary syndromes]. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2021;6(3):71-7. DOI: 10.26693/jmbs06.03.071. (in Ukrainian).
- Garel C, Vande Perre S, Guilbaud L, Soupre V, Blondiaux E, Ducou le Pointe H. Contribution of computed tomography and magnetic resonance imaging in the analysis of fetal craniofacial malformations. *Pediatr Radiol.* 2021;51(10):1917-28. DOI: 10.1007/s00247-021-05033-8.
- Kingsley-Godwin MJ, Tenev A, Uchikova E, Velkova K, Belovezhov V, Stoeva M. Evaluation of the Significance of MRI in the Prenatal Diagnosis of Neural Tube Defects. *Journal of Medical and Biological Engineering.* 2021;41:881-87. DOI: 10.1007/s40846-021-00657-5.
- Tsyhykalo OV, Oliynyk IYu, Kashperuk-Karpyuk IS. Zastosuvannya tryvymirnogo komp'yuternoho rekonstruyuvannya v morfolohiyi [Application of three-dimensional computer reconstruction in morphology]. *Halyts'kyi likars'kyi visnyk.* 2015;22(4.2):113-15. (in Ukrainian).
- Dent NJ. Good Clinical Practice and ICH - A Global Investment - The European Union Contribution. *The Quality Assurance Journal.* 1996;1(1):23-8. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1786(199609)1:1<23::AID-QAJ3>3.0.CO;2-D.

Наукові огляди

17. Lenoir N. Universal declaration on the human genome and human rights: the first legal and ethical framework at the global level. *Columbia Human Rights Law Rev.* 1999;30(1):537-87.
18. Louhimies S. Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Altern Lab Anim.* 2002;30(2):217-19. DOI: 10.1177/026119290203002S36.
19. Nakazt BR. Ukrainy vid 23.09.2009 № 690 "Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia klinichnykh vyprobuvan' likars'kykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh vyprobuvan' i Typovoho polozhennia pro komisii z pytan' etyky" [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23.2009 No. 690 "On the approval of the Procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and the Standard Regulation on ethics commissions"] [Internet]. Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090923_690.html. (in Ukrainian).
20. Kawamoto K, Wu CC, Imai K. Frontal hyperostosis in the patients of craniosynostosis after cranial distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg.* 2017;28(8):1939-41. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003957.
21. Collett BR, Aylward EH, Berg J, Davidoff C, Norden J, Cunningham ML, et al. Brain volume and shape in infants with deformational plagiocephaly. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(7):1083-90. DOI: 10.1007/s00381-012-1731-y.
22. Martiniuk AL, Vujovich-Dunn C, Park M, Yu W, Lucas BR. Plagiocephaly and Developmental Delay: A Systematic Review. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38(1):67-78. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000376.
23. Governale LS. Craniosynostosis. *Pediatr Neurol.* 2015 Nov;53(5):394-401. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.07.006.
24. Lattanzi W, Barba M, Di Pietro L, Boyadjiev SA. Genetic advances in craniosynostosis. *Am J Med Genet A.* 2017;173(5):1406-29. DOI: 10.1002/ajmg.a.38159.
25. Siminel MA, Neamju CO, Dijescu D, Forjofoiu MC, Comnescu AC, Novac MB, et al. Apert syndrome - clinical case. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(1):277-80.
26. Khelkar PC, Kadam AN, Karjodkar FR, Sansare KP. Apert's syndrome: A rare craniofacial disorder. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2020;38(4):430-33. DOI: 10.4103/JISPPD.JISPPD_434_20.
27. Wong GB, Kakulis EG, Mulliken JB. Analysis of fronto-orbital advancement for Apert, Crouzon, Pfeiffer, and Saethre-Chotzen syndromes. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(7):2314-23. DOI: 10.1097/00006534-200006000-00002.
28. Lu X, Sawh-Martinez R, Forte AJ, Wu R, Cabrejo R, Wilson A, et al. Classification of Subtypes of Crouzon Syndrome Based on the Type of Vault Suture Synostosis. *J Craniofac Surg.* 2020;31(3):678-84. DOI: 10.1097/SCS.0000000000006173.
29. Wilson AT, Den Ottelander BK, De Goederen R, Van Veelen MC, Dremmen MHG, Persing JA, et al. Intracranial hypertension and cortical thickness in syndromic craniosynostosis. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(7):799805. DOI: 10.1111/dmcn.14487.
30. Cohen MM Jr. Jackson-Weiss syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;100(4):325-9. DOI: 10.1002/ajmg.1271.
31. Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: current perspectives. *World J Pediatr.* 2017 Oct;13(5):405-15. DOI: 10.1007/s12519-017-0048-z.
32. Lu X, Forte AJ, Steinbacher DM, Alperovich M, Alonso N, Persing JA. Cranial Fossa Development in Differing Subtypes of Crouzon Syndrome. *J Craniofac Surg.* 2020;31(3):673-77. DOI: 10.1097/SCS.0000000000006181.
33. Pelc A, Mikulewicz M. Saethre-Chotzen syndrome: Case report and literature review. *Dent Med Probl.* 2018;55(2):217-25. DOI: 10.17219/dmp/91050.
34. Den Ottelander BK, Van Veelen MC, De Goederen R, Van De Beeten SD, Dremmen MH, Loudon SE, et al. Saethre-Chotzen syndrome: long-term outcome of a syndrome-specific management protocol. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(1):104-10. DOI: 10.1111/dmcn.14670.
35. Mocquard C, Aillet S, Riffaud L. Recent advances in trigonocephaly. *Neurochirurgie.* 2019;65(5):246-51. DOI: 10.1016/j.neuchi.2019.09.014.
36. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):359-68. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.06.002.
37. Brickley MB. Cribra orbitalia and porotic hyperostosis: A biological approach to diagnosis. *Am J Phys Anthropol.* 2018;167(4):896-902. DOI: 10.1002/ajpa.23701.
38. Yang W, Chen J, Shen W, Wang C, Wu Z, Chang Q, et al. Prevalence of positional skull deformities in 530 premature infants with a corrected age of up to 6 months: a multicenter study. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):520. DOI: 10.1186/s12887-019-1864-1.
39. Kaur M. Cleidocranial dysplasia. *JK Science: Journal of Medical Education & Research.* 2023;25(1):60-2.
40. Buncke MJ, Lilly GL, Hamilton BE, MacArthur CJ. When is pre-operative imaging required for craniofacial dermoid cysts/sinuses? A review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022;155:111090. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111090.
41. Funato N. New insights into cranial synchondrosis development: a mini review. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:706. DOI: 10.3389/fcell.2020.00706.
42. Johnson CY, Honein MA, Dana Flanders W, Howards PP, Oakley GP Jr, Rasmussen SA. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(11):857-63. DOI: 10.1002/bdra.23086.
43. Griessenauer CJ, Veith P, Mortazavi MM, Stewart C, Grochowsky A, Loukas M, et al. Enlarged parietal foramina: a review of genetics, prognosis, radiology, and treatment. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(4):543-47. DOI: 10.1007/s00381-012-1982-7.
44. Polstyanyo AO, Fedorchenko MO. Nepostiyni kistky cherepa lyudyny na antropologichnomu materialy mogylnyky saltivskoyi kultury u c. Nova (Chervona) Gusarivka [Inconstant Bones of the Human Skull on the Anthropological Materials from the Saltovo-Mayaki Culture Grave Field near Nova (Chervona) Gusarovka Village]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu.* 2018;3(7):43-7. DOI: 10.26693/jmbs03.07.043. (in Ukrainian).
45. Gassenmaier M, Bösmüller H, Metzler G. Aplasia cutis congenita of the scalp: Histopathologic features and clinicopathologic correlation in a case series. *J Cutan Pathol.* 2020;47(5):439-45. DOI: 10.1111/cup.13644.
46. Palamenghi A, Biehler-Gomez L, Mattia M, Breda L, Cattaneo C. The challenging diagnosis of cranial congenital anomalies in a newborn from an Italian 20th century documented skeletal collection. *International Journal of Osteoarchaeology.* 2021;31(2):309-15. DOI: 10.1002/oa.2952.
47. Gajawelli N, Deoni S, Shi J, Linguraru MG, Porras AR, Nelson MD, et al. Neurocranium thickness mapping in early childhood.

Sci Rep. 2020;10(1):16651. DOI: 10.1038/s41598-020-73589-w.

48. Marini F, Giusti F, Iantomasi T, Brandi ML. Congenital Metabolic Bone Disorders as a Cause of Bone Fragility. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10281. DOI: 10.3390/ijms221910281.

49. Wada Y, Kubo K, Tsubata S. Craniotabes in a newborn. *CMAJ*. 2020;192(40):1163. DOI: 10.1503/cmaj.200192.

50. Kozłowski K, Beighton P. Skeletal Dysplasia Syndromes. *Gamut Index of Skeletal Dysplasias: An Aid to Radiodiagnosis*. 1995. p. 77-196. DOI: 10.1007/978-1-4471-3492-3_2.

51. Önal V, Evren A, Tellioglu AM. Anatomical features of sella turcica with comprehensive literature review. *Rev Assoc Méd Bras*. 2023;69(8):e20230402. DOI: 10.1590/1806-9282.20230402.

52. Muhammed FK, Abdullah A, Liu Y. A morphometric study of the sella turcica: race, age, and gender effect. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020;79(2):318-26. DOI: 10.5603/FM.a2019.0092.

53. Kjør I. Sella turcica morphology and the pituitary gland - a new contribution to craniofacial diagnostics based on histology and neuroradiology. *Eur J Orthod*. 2015;37(1):28-36. DOI: 10.1093/ejo/cjs091.

54. Jackler RK, Luxfor WM, House WF. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope*. 1987;97(S40):2-14. DOI: 10.1002/lary.5540971301.

55. Sennaroglu L, Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope*. 2002;112(12):2230-41. DOI: 10.1097/00005537-200212000-00019.

56. Yiin RSZ, Tang PH, Tan TY. Review of congenital inner ear abnormalities on CT temporal bone. *Br J Radiol*. 2011;84(1005):859-63. DOI: 10.1259/bjr/18998800.

57. Göçmez C, Göya C, Hamidi C, Kamasak K, Yilmaz T, Turan Y, et al. Three-dimensional analysis of foramen magnum and its adjacent structures. *J Craniofac Surg*. 2014;25(1):93-7. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182a2ea10.

58. Varon A, Whitt Z, Kalika PM, Potocki L, Barbouth DS, Walz K. Arnold-Chiari type 1 malformation in Potocki-Lupski syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019;179(7):1366-70. DOI: 10.1002/ajmg.a.61187.

59. Tan AP, Mankad K, Gonçalves FG, Talenti G, Alexia E. Macrocephaly: Solving the Diagnostic Dilemma. *Top Magn Reson Imaging*. 2018;27(4):197-217. DOI: 10.1097/RMR.000000000000170.

60. Akay G, Güngör K, Peker I. Morphometric analysis of the foramen magnum using cone beam computed tomography. *Turk J Med Sci*. 2017;47(6):1715-22. DOI: 10.3906/sag-1607-127.

61. Rivera F, Mirazón Lahr M. New evidence suggesting a dissociated etiology for cribra orbitalia and porotic hyperostosis. *Am J Phys Anthropol*. 2017;164(1):76-96. DOI: 10.1002/ajpa.23258.

62. Shoja MM, Ramdhan R, Jensen CJ, Chern JJ, Oakes WJ, Tubbs RS. Embryology of the craniocervical junction and posterior cranial fossa, part II: embryogenesis of the hindbrain. *Clin Anat*. 2018;31(4):488-500. DOI: 10.1002/ca.23048.

63. Jeffery N, Spoor F. Ossification and midline shape changes of the human fetal cranial base. *Am J Phys Anthropol*. 2004;123(1):78-90. DOI: 10.1002/ajpa.10292.

64. Zhang Q, Wang H, Udagawa J, Otani H. Morphological and morphometric study on sphenoid and basioccipital ossification in normal human fetuses. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011;51(3):138-48. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2011.00322.x.

65. Gallagher ER, Evans KN, Hing AV, Cunningham ML. Bathrocephaly: a head shape associated with a persistent mendosal suture. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013;50(1):104-8. DOI: 10.1597/11-153.

66. Fradin M, Lavillaureix A, Jaillard S, Quelin C, Sauleau P, Minot MC, et al. ATP7A Mutation with occipital horns and distal motor neuropathy: A continuum. *Eur J Med Genet*. 2020;63(12):104087. DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.104087.

Відомості про авторів

Дмитренко Роман Романович – канд.мед.наук, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>. Researcher ID: D-5584-2017. Scopus Author ID: 57206893715.

Цигикало Олександр Віталійович – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>. Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>.

Ігор Святославович Макарчук – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-5209-7287>.

Information about the authors

Roman Dmytrenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>. Researcher ID: D-5584-2017. Scopus Author ID: 57206893715.

Olexandr Tsyhykalo – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>. Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Ihor Makarchuk – postgraduate student of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-5209-7287>.

Надійшла до редакції 28.12.23

Рецензент – проф. Кривецький В.В.

© Р.Р. Дмитренко, О.В. Цигикало, І.С. Макарчук, 2024