

Випадок діагностики нетипової родинної форми недосконалого кісткоутворення

О.І. Соловйов*, Я.О. Гончарова, В.Д. Зукін
Клініка репродуктивної медицини «Надія», м. Київ

Резюме. У статті наводиться приклад допологової діагностики під час ультразвукового дослідження плода у II триместрі вагітності, який мав ознаки смертельної (IIA) форми недосконалого кісткоутворення. При огляді батьків помічено зовнішні ознаки дизембріогенезу у батька. Подальше вивчення дозволило зробити висновок про наявність родинної форми недосконалого кісткоутворення, коли батько мав легку (IV) форму захворювання, а у його дитини виявлено ознаки більш небезпечного типу цієї патології.

Ключові слова: дизембріогенез, ультразвукова, допологова, пренатальна діагностика, osteogenesis imperfecta.

Вступ

Недосконале кісткоутворення (НК) є клінічно, біохімічно, радіографічно та генетично неоднорідною групою захворювань, в основі яких лежать порушення первинної побудови, утворення та функції проколагену 1-го типу, найважливішого білка для нормального розвитку шкіри та кісток (як наслідок мутації генів COL1A1 та COL1A2 для α-1 і α-2 1-го типу проколагену) [10]. Ця патологія проявляється у вигляді остеопенії, переламів кісток, блакитних склер. Прижиттєві форми також можуть бути пов'язані з погіршенням слуху, порушенням покриття зубів дентином, надмірною рухливістю суглобів. Синоніми захворювання: osteogenesis imperfecta, синдром Van der Hoeve, синдром Eddowe, хвороба Lobstein'a, хвороба ламких кісток, хвороба Vrolik'a.

Сьогодні відомо декілька сотень генетичних мутацій, і в більшості випадків мова йде на тлі змін природної базової послідовності про точкові мутації, проте також спостерігаються і делеції та інсерції [10]. Такі мутації призводять до утворення хворобливої кількості колагену (НК I типу) або вироблення колагену зміненої якості (НК II–IV типів) [7].

Недосконале кісткоутворення є спадковим захворюванням сполучної тканини, яке первинно вражає кістку, проте такі його прояви, як зорові ускладнення, недосконале дентиноутворення, втрата слуху, слабкість суглобів,

рестриктивне захворювання легенів, низька статура підтверджують його системний характер [8].

НК є складовою таких спадкових синдромів: НК, мікроцефалія і катаракта; синдром Брука (НК з вродженими контрактурами суглобів), НК Левіна. Загальна частота виявлення захворювання становить 1:25 000–1:28 500 [2, 11].

За етіологією, патогенезом та клінічними проявами НК розрізняється за типами і підтипами. Існує декілька класифікацій цього захворювання, але найбільше використовують розроблену на фенотипі і запропоновану Silence та співавторами ще у 1979 році [18]. Первинно вона налічувала 4 фенотипи (I–IV), що включали мутації гена колагену 1-го типу (COL1A1 та COL1A2), але у деяких хворих такі мутації не виявлялись. Згодом ще 3 фенотипи були додані до цієї класифікації, серед яких один (VII) є результатом мутації гена білка, пов'язаного з хрящем (cartilage-associated protein (CRTAP) gene) [16] (див. таблицю).

Дослідження рецесивних форм НК серед чорношкірого населення Південної Африки виявили мутації як гена білка, пов'язаного з хрящем (cartilage-associated protein (CRTAP) gene), так і гена протеоглікану (leucine proline-enriched proteoglycan-1 (LEPRE1) gene), кожен з яких пов'язаний із гідроксиляцією колагену [8].

Клінічна картина НК залежить від типу захворювання, віку людини при його проявах, тяжкості ураження кістяка та інших органів.

При НК I типу, що є аутосомно-домінантним захворюванням із частотою виявлення близько 1:30000, відмічається підвищена ламкість кісток, блакитні склери та прогресуюча глухота, проте тривалість життя є звичайною. Діти народжуються з нормальною масою тіла та довжиною, множинні переломи у них відсутні. При ультразвуковому дослідженні в II та III триместрах іноді можна виявити окремі переломи довгих кісток. Зміщення хребців та викривлення трубчастих кісток відносяться до рідких ускладнень. Цей тип НК розділяють на 2 на форми – A і B в залежності від наявності або відсутності патологічного дентиноутворення. Допологова діагностика стає можливою під час аналізу ДНК.

II тип НК є летальним різновидом захворювання, тому вкрай важливим є пошук ознак саме цього типу захворю-

Класифікація недосконалого кісткоутворення (за Silence D. і співат., 1979)

Форма	Тип спадкування	Частота переламів	Деформація кістяка	Недосконале дентиноутворення	Порушення слуху	Склери	Ступінь тяжкості перебігу захворювання
IA	AD	+	-/+	-	+++	сині	легкий
IB	AD	+	-/+	+	+	сині	легкий
II	AD, AR	+++	++++	+/-	+	сині	летальний
III	AD, AR	+++	+++	+/-	+	білі або блідо-сині	тяжкий
IVA	AD	+/++	+/++	-	+	білі	легкий або середній
IVB	AD	+/++	+/++	+	+	білі	легкий або середній
V	AD	+/++	++	-	-	білі	середній
VI	AR	+/++	++	-	-	білі або блідо-сині	середній

Примітка. А – нормальні зуби, В – недосконале дентиноутворення; AD – аутосомно-домінантний тип, AR – аутосомно-рецесивний тип (вкрай рідко).

*Для контактів: Олексій Соловйов, 050 3115835, е-пошта: o.solovyov@ivf.com.ua

вання. Ця форма патології зустрічається із частотою близько 1:60000. Вважалося, що успадковування відбувається за аутосомно-рецесивним типом, проте відсутність хворих сиблінгів в різних серіях досліджень дозволила припустити нові мутації домінантного гена або негенетичну етіологію захворювання. У зв'язку з цим емпіричний ризик повторення складає менше 25% випадків, а за даними FMF, цей показник становить близько 6%.

Більшість випадків НК II типу випадкові і обумовлені аутосомно-домінантними мутаціями, що заново виникають в первинних статевих клітинах батьків. Саме тому прояви цього летального типу НК, як правило, непередбачувані і потребують дуже уважного проведення просівних допологових УЗД для вчасного знаходження відповідних хворобливих ознак. Мутації при цій формі захворювання призводять до синтезу патологічних ланцюгів проколагену, які зв'язуються з нормальними ланцюгами, що синтезуються тими ж клітинами і порушують їх біологічну активність [5]. Сьогодні в процесі розробки знаходиться стратегія знешкодження мутантних алелів [4].

Недосконале кісткоутворення характеризується ранніми пренатальними проявами у вигляді виразного вкорочення та викривлення кісток внаслідок множинних переламів довгих трубчастих кісток та ребер, а також слабкою мінералізацією кісток черепа.

Хворі помирають в допологовому або в ранньому малюковому періоді внаслідок дихальної недостатності і/або ураження центральної нервової системи. У плода визначають множинні перелами; довгі кістки вкорочені, широкі та викривлені. Грудна клітка вкорочена, у вигляді дзвону, із наявністю множинних переламів ребер. Кістки черепа недостатньо осифіковані. Склери блакитного кольору. Часто відмічають симетричну затримку розвитку плода. D. Silience та співавтори запропонували вирізняти при II типі НК 3 різновиди проявів захворювання в залежності від рентгенологічних критеріїв. Для першого (А) різновиду типовими є короткі, широкі та викривлені трубчасті кістки, чоткоподібні ребра, для другого (В) різновиду характерні широкі, вигнуті стегнові кістки і мінімальні перелами ребер або їх відсутність, а для третього (С) різновиду — вузькі стегнові кістки з ознаками переламів і чоткоподібними ребрами [2].

Недосконале кісткоутворення III типу може мати як аутосомно-домінантний, так і аутосомно-рецесивний характер успадковування. У хворого в дитячому віці склери забарвлені у блакитний колір, а у більш пізньому віці — у блідо-блакитний. Довгі кістки вкорочені та вигнуті, множинні перелами виявляються при народженні у більшості хворих дітей. Осифікація кісток черепа послаблена. Захворювання характеризується поступовим збільшенням викривлення довгих кісток та хребта, що спричиняє кособокість та невисокий зріст.

Недосконале кісткоутворення IV типу має аутосомно-домінантну природу з різною виразністю проявів. Цей тип НК належить до найбільш легкої форми захворювання. У новонародженого склери мають блакитний колір, але з віком вони стають білими. Трубочасті кістки звичайної довжини, стегнова кістка може бути дещо вигнутою. Хворі з тяжкими проявами можуть мати деформації довгих кісток внаслідок переламів. У залежності від недосконалого дентиноутворення або за його відсутності IV тип НК поділяють на А і В форми відповідно.

Пренатальна діагностика III та IV типів НК може бути здійснена шляхом біопсії торочкової оболонки та через аналіз ДНК або при підтвердженні патологічної продукції колагену в культурі фібробластів (FMF).

Стосовно летальної форми захворювання, в медичній

літературі є декілька повідомлень про пренатальну ультразвукову діагностику НК II типу. Ехографічні ознаки патології можуть визначитися у всіх відділах кісткової системи. При дослідженні довгих трубчастих кісток можуть відмічатися перелами, покрученість, вкорочення, вогнищеві потовщення внаслідок формування кісткових мозолів, лукоподібне викривлення і ознаки демінералізації. Такі явища, зазвичай, більш виражені у стегнових кістках, проте зустрічаються і в кістках рук. У деяких випадках кінцівки настільки вкорочені, що їх неможливо виміряти. Кістки черепа можуть бути настільки тонкими, що тиск ультразвукового датчика легко призводить до їх прогинання. При тяжких формах захворювання контури черепа хвилясті, він легко стискається. Множинні перелами ребер призводять до формування дзвіноподібної або вузької грудної клітки. Ехогенність хребта знижується рідко. Рухова активність плода знижена.

НК рідко супроводжується іншими вадами розвитку. Описані поодинокі випадки мікроцефалії, вроджених вад серця, аненцефалії та інших [14]; існують випадки діагностики НК, поєданого з іншими вадами розвитку, вже у I триместрі вагітності [17].

Безперечно, НК є найбільш поширеною генетичною формою схильності до переламів. В залежності від строку проявів захворювання, можуть виникати труднощі при диференціації діагнозу щодо наявності інших патологічних станів та деяких інших генетичних і негенетичних причин переламів [3].

Існує можливість проведення молекулярно-біологічної пренатальної діагностики, проте ультразвукове дослідження залишається методом вибору при НК у плода [12]. Крім того, для здійснення лабораторної допологової діагностики слід мати в родині прояви такого захворювання. Гістоморфологічне (світлооптичне, електронно-мікроскопічне) дослідження кісток дозволяє більш точно діагностувати тип НК, а особливості ультраструктури кісткової тканини пояснюють причину її крихкості [1].

Недосконале кісткоутворення — це захворювання з широким спектром клінічних проявів. Множинні перелами і внутрішньочерепа кровотеча можуть призводити до загибелі дитини в ante-, intra- або неонатальному періоді. Сьогодні інформація щодо прогнозу захворювання, діагностованого внутрішньоутробно, досить обмежена, оскільки вагітність переривається.

Стан здоров'я хворих осіб, які вижили, вкрай різний. Множинні перелами можуть бути приводом для повторного оперативного лікування та супроводжуватись тяжкими ускладненнями.

Недосконале кісткоутворення II типу відноситься до летальної форми, а I і III типи — сумісні з життям, проте у хворих можуть виникнути різні ускладнення, пов'язані з множинними переламими і деформаціями. Найбільш прогностично сприятливим є тип IV, при якому перелами і деформації зустрічаються нечасто.

У випадках, коли фахівці звернули увагу на відхилення в рамках проведених досліджень під час вагітності, терапія починається вже пренатально. Ведення пологів повинне відбуватися при чіткій домовленості між педіатрами та гінекологами і визначитися очікуваною тяжкістю перебігу захворювання, передбаченого даними ультразвукового дослідження.

Досить надійним способом пренатальної діагностики летальної форми НК є ультразвукові дослідження в II триместрі після 17–18-ти тижнів вагітності, хоча зустрічаються поодинокі повідомлення щодо виявлення летальних форм НК вже близько 15-ти тижнів і навіть на 13-му



Рис. 1. 2В зображення переламаних кісток плеча та передпліччя



Рис. 2. 2В зображення переламаних кісток стегна та голілки



Рис. 3,4. 3В зображення переламаних та покручених рук і ніг (позначено стрілками)



Рис. 5. 2В поздовжнє зображення зламаних ребер (стрілки).



Рис. 6. 2В поперечне зображення зламаних ребер



Рис. 7. 2В зображення поперечного зрізу голівки дивовижної форми



Рис. 8. 2В зображення викривленого профілю обличчя плода, зменшена мінералізація носових кісток



Рис. 9. 3В зображення обличчя плода зі зменшеною нижньою щелепою (позначено стрілками)

LMP	12-07-2007	Estab. Due Date			
GA(LMP)	20w0d	Average US GA	17w3d		
EDD(LMP)	17-04-2008	EDD(Average US GA)	05-05-2008		
EFW Hadlock2	189g	GA(EFW)	17w1d		
Percentile(EFW)	0.06*	SD(EFW)	-3.24*		
Pct. Criteria	GA(LMP)				
Fetal Biometry					
		1	2	3	Avg. G.A. Percentile
BPD	Jeanty	52.70	52.70	52.70	mm 21w0dt 19d 81.28
HC	Hadlock	175.00	175.00	175.00	mm 20w0dt 10d 45.63
AC	Hadlock	125.10	125.10	125.10	mm 18w1dt 15d 0.26*
FTA	Osaka				1245.39 mm ² 17w4d 0.87*
FL	Jeanty	15.60	17.30	18.20	mm 14w6dt 10d
Fetal Long Bones					
		1	2	3	Avg. G.A. Percentile
HUM	Jeanty	17.20	17.20	17.20	mm 14w6dt 20d 0.01*
ULNA	Jeanty	13.70	13.70	13.70	mm 14w3dt 22d 0.08*
TIB	Jeanty	12.50	11.20	11.85	mm 14w1dt 21d 0.01*
Fetal Cranium					
		1	2	3	Avg. G.A. Percentile
CEREB	Hill	22.60	21.80	22.20	mm 20w6dt 13d 92.07*
OOD	Jeanty	28.00	28.00	28.00	mm 18w1dt 24d
IOD		9.50		9.50	mm
CM		3.50		3.50	mm
NF		1.80		1.80	mm
Lateral Ventricle		5.20		5.20	mm

Рис. 10. Фетометрична таблиця із даними вимірів плода

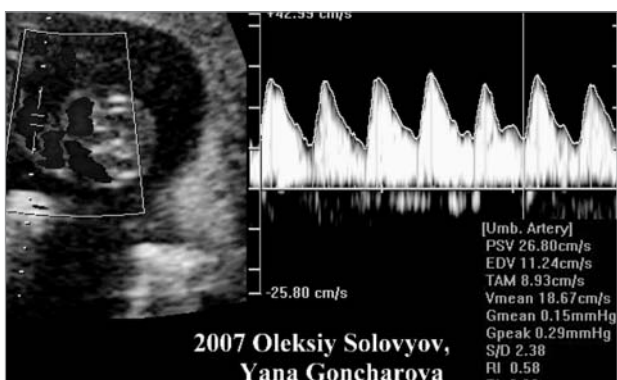


Рис. 11. Спектральний доплер артерії пуповини із звичайними показниками кровоплину



Рис. 12. ЗВ зображення голівки плода у 19,5–20 тижнів гестації

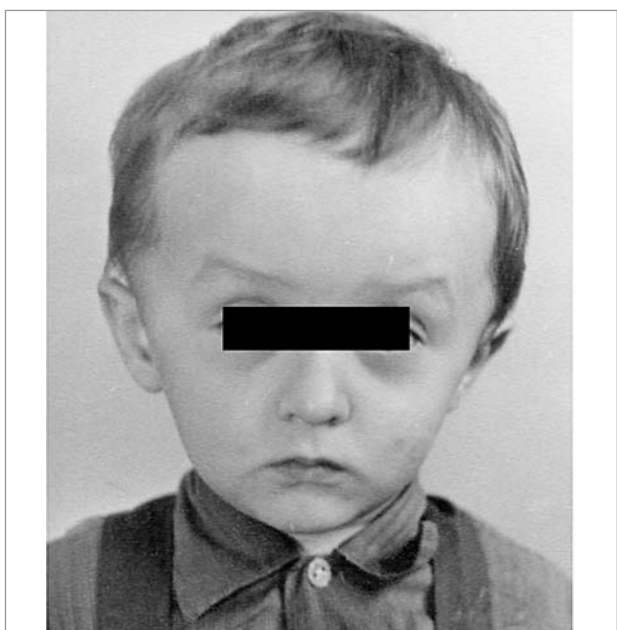


Рис. 13. Батько дитини (вік 2,5–3 роки)



Рис. 14. Посмертне фото плода з множинними переломами трубчастих кісток



Рис. 15. Профіль батька плода з наявністю значної подібності рис



Рис. 16. Анфас батька плода з наявністю подібності рис



Рис. 17. Посмертне фото плода з множинними переломами трубчастих кісток

тижні, але в разі наявності додаткових вад розвитку [6, 9]. Наявність виключення усіх форм НК за допомогою УЗД здається неможливим, тому що слабковиражені форми недосконалого кісткоутворення не характеризуються такими змінами, які б беззаперечно виявлялися внутрішньоутробно. Якщо перелами кінцівок спостерігаються вже у II триместрі вагітності, то розродження повинне проводитись шляхом кесаревого розтину. Прийняття рішення щодо проведення такого втручання полегшується через часті випадки тазового передлежання плода [12].

Прогноз для II типу НК є летальним, перш за все, внаслідок недорозвиненості легенів. Оскільки більшість причин виникнення цієї форми захворювання є наслідком нових аутосомно-домінантних мутацій, частота повторюваності таких вроджених вад розвитку доповідалось від дуже низької до 6% випадків [15]. Очікуваний ризик повторюваності для рідкісних аутосомно-рецесивних видів НК II типу сягає 10–25% [13, 19]. Відповідно, враховуючи летальність при такій формі захворювання, в разі допологового виявлення слід рекомендувати батькам переривання вагітності в будь-якому віці вагітності.

Матеріал і методи дослідження

До клініки репродуктивної медицини «Надія» (м. Київ) звернулася 35-річна вагітна жінка для планового дослідження другої природної вагітності від чоловіка, в шлюбі з яким вже мала спільну здорову дитину. Родинний анамнез жінки та її чоловіка не був обтяженим.

Як вимагає методологія, під час планового просівного дослідження I триместру за методом КОДА (Клініка Одного Дня з оцінки Аномалій) у терміні 12 тижнів і 2 дні родині було надано докладні пояснення щодо сенсу та змісту поєднаного дослідження. Батьки дали поінформовану згоду на проведення дослідження.

У крові пацієнтки лабораторним аналізатором Krüger виробництва німецької фірми «BRANMS» був визначений вміст так званих біохімічних ознак хромосомних аномалій I триместра PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A — пов'язаний із вагітністю сироватковий білок A), а також β -hCG (free β -subunit of human Chorionic Gonadotropin — вільна β -субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини). Проведено докладне ультразвукове дослідження на ультразвуковому сканері експертного класу за всіма вимогами FMF (Fetal Medicine Foundation — Фонд Медицини Плода). На підставі ультразвукових і біохімічних досліджень, а також особистих даних пацієнтки були розраховані особисті ризики пацієнтки щодо можливих хромосомних аномалій плода за допомогою спеціальної програми Astraia, визнаної для цих розрахунків FMF. Загальні розраховані особисті ризики трисомії 21 дорівнювали 1:6402, тобто не були підвищеними.

Якихось хворобливих ультразвукових ознак під час просівного УЗД I триместру виявлено не було, тому пацієнтці рекомендовано обстеження плода у терміні 20–21 тижнів з метою оцінки побудови тіла плода. Ультразвукове дослідження II триместру було здійснене у 19,5–20 тижнів гестації.

Результати досліджень та їх обговорення

Під час планового просівного УЗД у 19,5–20 тижнів вагітності було знайдено такі хворобливі ультразвукові ознаки: значне викривлення та вкорочення трубчастих кісток усіх кінцівок, типові для внутрішньоутробних переламів кісток (рис. 1–4) та множинних переламів ребер з обох боків (рис. 5, 6).

При огляді голівки внаслідок недостатньої мінераліза-

ції кісток черепа визначено деформацію голівки (рис. 7), яка легко змінювала свою форму при натисканні датчиком; високе («баштове») чоло, ніс із видимими, але недостатньо мінералізованими носовими кістками (рис. 8); зменшені розміри нижньої щелепи (рис. 9). При огляді ехограм слід звернути увагу на чітке зображення мозкових будов у найближчому до датчика полі, що також є наслідком гіпомінералізації (рис. 7). Якихось інших вад розвитку плода або хворобливих ознак виявлено не було.

Співвідношення розмірів плода мали відхилення: розміри мозочка, голівки були такими, що відповідають очікуванім 20-ти тижням вагітності, поперечний розмір живота — 18-ти тижням, довжина покручених, поламаних і, відповідно, вкорочених трубчастих кісток відповідала 14–15-ти тижням вагітності (рис. 10).

Доплерометричні показники кровоплину в артерії пуповини та в маткових артеріях були в припустимих межах, що вказувало на загальний добрий стан матково-плодового кровоплину (рис. 11).

На підставі знайдених ультразвукових ознак виставлено діагноз летальної форми недосконалого кісткоутворення ІА типу, у зв'язку з чим родина вирішила перервати вагітність. При дослідженні хромосомного набору плода, як і очікувалось, хромосомних аномалій не знайдено — звичайний чоловічий каріотип. Гістопатологічне дослідження плода повністю підтвердило попередній діагноз.

При огляді батьків було звернено увагу на наявність певних ознак порушення кісткоутворення голови у батька і загальної подібності рис обличчя у батька і плода. Після огляду дитячих світлин батька, а також плода після переривання вагітності підтверджено значну схожість рис побудови голови в обох випадках (рис. 12–17).

Оскільки у батька дитини протягом життя не було помічено якоїсь підвищеної схильності до переламів і він вів звичайний спосіб життя, було зроблено припущення про наявність у нього легкої форми НК IV типу. Відповідно, випадок допологової діагностики НК в цій сім'ї розцінено як нетипову родинну форму НК, тому що IV тип НК зазвичай є наслідком домінантної мутації. Родині надано поради щодо проведення додаткової діагностики батька, а також вже народженої в цій сім'ї здорової дитини. Тому в разі бажання родини мати ще спільних дітей рекомендовано проведення ДНК-типуювання членів родини з метою вірогідного порівняння з майбутнім плодом під час поєднаної пренатальної діагностики.

Висновки

1. Наведений випадок своєчасної діагностики рідкісного системного захворювання — недосконалого кісткоутворення, до того ж, летального ІА типу — є прикладом ефективності системного та послідовного підходу до поєднаних просівних допологових досліджень I та II триместрів.

2. Діагностика подібних летальних вад розвитку після 22-х тижнів вагітності, за вітчизняним чинним законодавством, на жаль, вже не впливає на показники перинатальної смертності, тому цей випадок зайвий раз нагадує професійним лікарським товариствам про необхідність відкритого спільного діалогу з політиками та законодавцями щодо вдосконалення існуючих в перинатології приписів.

3. Бажаним і корисним видається проведення усіх просівних пренатальних досліджень у присутності обох батьків ненародженої дитини: це у деяких випадках допомагає лікарів у діагностичній роботі, а в разі виявлення у плода вад розвитку чи інших хворобливих станів вагітна може отримати психологічну підтримку свого чоловіка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осипенкова-Вичтомова Т.К. Костная ткань при несовершенном остеогенезе (светлооптическое и электронно-микроскопическое исследование) // Архив патологии. – 2006. – Т. 68, № 3. – С. 20–25.
2. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода: Пер. с англ. / Ромеро Р., Пилу Дж., Джентри Ф., Гиддини А., Хоббинс Дж. С. – М.: Медицина, 1994. – 448 с.: ил.
3. American college of medical genetics. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI) / Byers P.H., Krakow D., Nunes M.E., Pepin M. // Genet. Med. – 2006. – V. 8 (6). – P. 383–388.
4. Chamberlain J.R., Schwarze U., Wang P.-R. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. Science 2004; 303: 1198–1201.
5. Darwin J. Prockop. Targeting gene therapy for osteogenesis imperfecta // NEJM. – 2004. – V. 350. – P. 2302–2304.
6. Dhouib M., Guirat N. Lethal osteogenesis imperfecta. Prenatal diagnosis // Presse Med. – 2004. – Jun. 5, v. 33 (10). – P. 658–660.
7. Marini J.C. Osteogenesis imperfecta – managing brittle bones // NEJM. – 1998. – V. 339. – P. 986–987.
8. Martin E., Shapiro J.R. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology // Curr Osteoporos Rep. – 2007. – V. 5 (3). – P. 91–97.
9. Munoz C., Filly R.A., Golbus M.S. Osteogenesis imperfect type II: Prenatal sonographic diagnosis // Radiology. – 1990. – V. 174. – P. 181.
10. Nazario A.C.P., Tanaka C., Novo N.F. Proximal humeral ossification center of the fetus: Time of appearance and the sensitivity and specificity of this findings // J. Ultras. Med. – 1993. – V. 12. – P. 513.
11. Orioli I., Castilla E.E., Barbosa-Neto J.G. The Birth prevalence rates for the skeletal dysplasias // J. Med. Genet. – 1986. – V. 23. – P. 328.
12. Osteogenesis imperfecta. Aktuelles Therapiekonzept / Lehmann H.W., Herbold M., von Bodman J. et al. // Monatsschr Kinderheilkd. – 2000. – V. 148. – P. 1024–1029.
13. Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity / Silience D.O., Barlow K.K., Garber A.P. et al. // Am. J. Med. Genet. – 1984. – V. 17. – P. 407.
14. Ozkur A., Kervancioglu R., Kervancioglu S. et al. Second-trimester diagnosis of osteogenesis imperfecta associated with schizencephaly by sonography // Saudi Med. J. – 2007. – V. 28 (8). – P. 1289–1290.
15. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI type II): A biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen / Byers P.H., Tsipouras P., Bonadio J.F. et al. // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – V. 42. – P. 237.
16. Rauch F., Glorieux F.H. Osteogenesis imperfecta // Lancet. – 2004. – Apr. 24, v. 363 (9418). – P. 1377–1385.
17. Ruano R., Picone O., Benachi A. et al. First-trimester diagnosis of osteogenesis imperfecta associated with encephalocele by conventional and three-dimensional ultrasound // Prenat Diagn. – 2003. – V. 23 (7). – P. 539–542.
18. Silience D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta // J. Med. Genet. – 1979. – V. 16. – P. 101.
19. Spranger J., Cremin B.J., Beighton P. Osteogenesis imperfecta congenita // Pediatr. Radiol. – 1982. – V. 12. – P. 21.

Случай диагностики нетипичной семейной формы остеогенеза

О.И. Соловьёв, Я.О. Гончарова, В.Д. Зукин

***Резюме.** В статье описан случай дородовой диагностики при ультразвуковом исследовании плода во II триместре беременности, который имел признаки смертельной (IIA) формы остеогенеза. Во время осмотра родителей были отмечены внешние проявления дизембриогенеза у отца. Дальнейшее изучение позволило сделать вывод о наличии наследственной формы заболевания, когда отец имел легкую (IV) форму, а у его ребенка выявлены признаки более опасного для жизни типа данной патологии.*

***Ключевые слова:** дизембриогенез, ультразвуковая, дородовая, пренатальная диагностика, osteogenesis imperfecta.*

A case of diagnostics of untypical domestic form of imperfect formation of bones

O.I. Solovyov, J.O. Goncharova, V.D. Zukin

***Resume.** The case of before-borning diagnostics at ultrasonic research of baby in the II trimester of pregnancy, which had the signs of mortal (IIA) form of imperfect formation of bones, is described in the article. During examination of parents the external displays of disemбриogenesis at a father were marked. The further study allowed to do a conclusion about the presence of the inherited form of disease, when a father had an easy (IV) form, and at his child the signs of type of this pathology more dangerous for life are exposed.*

***Key words:** disemбриogenesis, ultrasonic, before-borning, pre-natal diagnostics.*