

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.01.29-35>

Дифференциальная диагностика причин дыхательной недостаточности у детей с ахондроплазией. Клинический разбор

Балакирева Е.А., Улезько А.А., Николаенко И.В., Плетенская С.Р.

Национальный исследовательский университет «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ БелГУ) 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85 e-mail: anastasiaulezko56@gmail.com

Проведен анализ трех клинических случаев детей с ахондроплазией в возрасте до 1 года с целью установления причин возникновения у них дыхательной недостаточности (ДН). Было установлено, что, несмотря на одну и ту же молекулярно-генетически подтвержденную патологию – ахондроплазию, у троих детей первого года жизни триггеры возникновения ДН тяжелой степени, приведшей в двух случаях к смерти, а в одном – к вентилиционной зависимости, были различны. Наличие единого фонового механизма возникновения дыхательных расстройств (синдром сдавления каудальной группы черепно-мозговых нервов) предполагает разработку специального алгоритма ведения детей с ахондроплазией с первых дней жизни, учитывая высокую степень риска возникновения тяжелых дыхательных расстройств, провоцируемых различными пусковыми факторами и приводящих к необратимым последствиям.

Ключевые слова: ахондроплазия, дети первого года жизни, дыхательная недостаточность.

Для цитирования: Балакирева Е.А., Улезько А.А., Николаенко И.В., Плетенская С. Р. Дифференциальная диагностика причин дыхательной недостаточности у детей с ахондроплазией. Клинический разбор. *Медицинская генетика* 2023; 22(1): 29-35.

Автор для корреспонденции: Улезько Анастасия Александровна; e-mail: anastasiaulezko56@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.07.2022

Differential diagnosis of the causes of respiratory failure in children with achondroplasia. Clinical analysis

Balakireva E.A., Ulez'ko A.A., Nikolaenko I.V., Pletenskaya S.R.

Belgorod National Research University
85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

Three clinical cases of children with achondroplasia before the age of 1 year were analysed to determine the causes of respiratory failure (DN). It was found that despite a single molecularly genetically confirmed pathology, achondroplasia, the triggers of severe DN, leading to death in two cases and to ventilatory dependence in one, were different in three children of the first year of life. The presence of a single background mechanism of respiratory distress (caudal CMN group compression syndrome) suggests the development of a special algorithm for the management of children with AHP from the first days of life, given the high risk of respiratory distress, provoked by various triggers, of severe severity, leading to irreversible consequences.

Key words: achondroplasia, children of the first year of life, respiratory failure.

For citation: Balakireva E.A., Ulez'ko A.A., Nikolaenko I.V., Pletenskaya S.R. Differential diagnosis of the causes of respiratory failure in children with achondroplasia. Clinical analysis. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(1): 29-35. (In Russ.)

Corresponding author: Anastasia A. Ulezko; e-mail: anastasiaulezko56@gmail.com

Funding. The study was carried out without sponsorship.

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

Accepted: 29.07.2022

Введение

Ахондроплазия представляет собой орфанное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное точковой мутацией гена, кодирующего рецептор фактора роста фибробластов (FGFR3), с пенетрантностью 100 % [1].

Мутации в гене *FGFR3* 1138G>A (>98%) и 1138G>C (1–2%), встречаются более чем в 99% случаев ахондроплазии, обе приводят к замене Gly380Arg [2]. Возможны изолированные случаи данного заболевания, обусловленные вновь возникшей мутацией (*de novo*).

Частота распространенности этого заболевания в мире среди новорожденных приблизительно 1:10000 – 1:30000 [3].

Термин «ахондроплазия» впервые был использован Жюлем Порогом в 1878 г., а в 1900 г. Пьер Мари описал основные фенотипические особенности у детей и взрослых [4].

Ахондроплазия относится к категории системных скелетных дисплазий, характеризующихся нарушением процесса энхондрального окостенения, что приводит к подавлению дифференциации хондроцитов, нарушению продуцирования и пролиферации хрящевого матрикса. В патологический процесс вовлекаются все длинные трубчатые кости, позвонки и некоторые кости черепа, что придает больным характерный внешний вид [3,5]. Диспропорциональность телосложения проявляется в укорочении конечностей, в большей степени проксимальных отделов, при относительно нормальной длине туловища, изменении формы черепа [6].

Характерный фенотип больных с ахондроплазией включает ризомелическое укорочение рук и ног, кисти рук в форме трезубца, гиперподвижность суставов (за исключением локтевых суставов), макроцефалию с гипоплазией средней трети лица.

Подозрение на ахондроплазию может возникнуть при пренатальной ультразвуковой диагностике в III триместре беременности: отмечается укорочение конечностей, увеличение бипариетального размера головы, западение переносицы [7].

Дети, страдающие ахондроплазией, могут иметь признаки умственной отсталости разной степени тяжести, но и сохранный интеллект у них не редкость [8].

Отраженные в отечественной и зарубежной литературе результаты клинических, нейровизуализационных, нейрофизиологических исследований свидетельствуют о том, что у больных ахондроплазией наблюдается характерный набор признаков: укорочение основания черепа, уменьшение затылочного отверстия, сужение позвоночного канала на уровне верхних шейных позвонков, которые нередко сопровождаются внутричерепной гипертензией и дыхательной недостаточностью центрального генеза [9-11].

Большое затылочное отверстие (БЗО) в затылочной кости у таких пациентов настолько узкое, что приводит к нарушению циркуляции спинномозговой жидкости и сдавлению продолговатого мозга. Каналы, которые проводят черепные нервы (каудальная группа черепно-мозговых нервов IX, X, XI и XII) в основании черепа, могут быть узкими, вызывая соответствующую

симптоматику (нарушение глотания, регуляции вспомогательной дыхательной мускулатуры и т.д.) [12]. Цервико-медуллярная компрессия, вызванная стенозом БЗО и гидроцефалией, вызывает наиболее тяжелые состояния у детей с ахондроплазией. Вероятность возникновения синдрома внезапной смерти во сне на первом году жизни в этих случаях составляет до 7,5%, потому важной представляется задача своевременной и полной диагностики таких состояний и, при необходимости, хирургического лечения [13]. Все это привело к тому, что МРТ головного мозга и краниоцервикального перехода у детей первого полугодия жизни с подозрением на ахондроплазию стало рутинной процедурой для диагностики стеноза БЗО и цервико-медуллярной компрессии [14].

Таким образом, даже в отсутствие других причин дыхательной недостаточности в результате компрессии продолговатого мозга у таких детей есть риск возникновения осложнений со стороны дыхательной системы, что в конечном итоге может привести к формированию дыхательной недостаточности неинфекционного генеза.

Цель исследования: исследование причин дыхательных расстройств у детей раннего возраста с генетически подтвержденной ахондроплазией.

Объект и методы исследования

Проведен анализ клинических проявлений у трех детей в возрасте до 1 года с ахондроплазией, подтвержденной молекулярно-генетическим методом, поступивших в связи с дыхательной недостаточностью 2 ст. в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» г. Белгорода.

Клинический случай 1. Больной Г.(1), поступил в стационар в связи с отсутствием спонтанного дыхания, предположительно связанным с аспирацией. Фоновые заболевания: отставание в физическом и психомоторном развитии сочетанного генеза, ахондроплазия (рис. 1).

Из анамнеза известно, что ребенок от четвертой беременности (1,2,3 беременность – здоровые дети 5–16 лет), протекавшей на фоне токсикоза 1-й половины беременности, угрозы прерывания беременности (УПБ) в сроке 6–7 недель, отеков беременных, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксия плода, многоводия. Родился доношенным в результате самопроизвольных быстрых родов. Вес при рождении 3310 г, рост 52 см, окр. голо-

вы 35 см. Оценка по шкале Апгар 8/8. К груди приложен на 1-е сутки, выписан домой на 5-е сутки.

Болен с рождения. Ахондроплазия подтверждена молекулярно-генетическим методом: выявлена мутация G1138A (Gly380Arg) в гетерозиготном состоянии (вариант N/MUT). С 1 месяца наблюдался у невролога по поводу перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС), получал нейротрофическую терапию. Задержка моторного развития данного ребенка соответствовала 5–6 месяцам жизни, задержка речевого развития – 9–10 месяцам.

Первый эпизод нарушения дыхания в виде кратковременного апноэ в течение нескольких секунд с постприступным оглушением и бледностью отмечен в возрасте 2,5 месяцев. Второй эпизод нарушения дыхания – в возрасте 10 месяцев во время кормления овощным пюре (со слов матери). По тяжести состояния (ДН 1-2 ст) госпитализирован в ОРИТ ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» г. Белгорода с предварительным диагнозом: аспирационная пневмония.

Несмотря на комплексную терапию (ИВЛ, зондовое кормление, антибиотикотерапия, глюкокортикостероидная терапия, симптоматическая терапия) у ребенка отмечались эпизоды апноэ не реже 1 раза в сутки.

Проведено клинико-функциональное обследование для дифференциальной диагностики пароксизмальных состояний (апноэ центрального, эпилептического, метаболического и соматического генеза). Выявленные на МРТ головного мозга (рис. 2) признаки сужения БЗО послужили основанием к выполнению оперативного вмешательства (пластика краниовертебрального перехода).

МРТ-признаки стеноза БЗО больного Г. (1) сопровождалась компрессией ствола мозга, нарушением ликвородинамики в виде смешанной гидроцефалии: расширения конвексимальных борозд большого мозга и субарахноидального пространства больших полушарий по Конвексу до 10 мм, асимметричности и расширения боковых желудочков на уровне тел D-12,5 мм, S- 8 мм, расширения III желудочка до 9 мм. Выявлена дисгенезия мозолистого тела.

Была проведена оперативная коррекция стеноза БЗО, что, по всей вероятности, сказалось на условно положительном исходе заболевания: ребенок выписан домой на индивидуальном аппарате ИВЛ с относительно сохранным психоневрологическим статусом.

Клинический случай 2. Больной А.(2) переведен из перинатального центра «БОКБ» им. Святителя Ио-



Рис. 1. Внешний вид больного Г.(1) с ахондроплазией, подтвержденной молекулярно-генетическим методом.

Fig. 1. Phenotype of patient Г. (1) with achondroplasia, confirmed by molecular genetic method.

сафа» на 30 сутки жизни в ОРИТ ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» г. Белгорода в связи с отсутствием спонтанного дыхания и необходимостью в поддерживающей ИВЛ.

Клинический диагноз: врожденная пневмония (двусторонняя субтотальная гнойно-некротическая пневмония), бронхолегочная дисплазия доношенного ребенка, ДН3. Полиорганная недостаточность. Гипоплазия грудной клетки и легких. ППЦНС. Ангиопатия сетчатки оболочки обоих глаз. Смешанная гидроцефалия. Стеноз БЗО. Ахондроплазия.

Из анамнеза известно, что ребенок от III беременности (1,2, беременность – здоровые дети (23 и 21 год)), протекавшей на фоне анемии легкой степени, отеков беременных, варикозной болезни нижних конечностей, возрастная повторнородящая. Родился доношенным в результате срочных оперативных родов. Вес при рождении 2820 г, рост 43 см, окружность головы 37 см, окружность груди 25 см. Ахондроплазия подтверждена молекулярно-генетическим методом (со слов, результат исследования в амбулаторной карте по месту жительства).

Несмотря на проводимую в ОРИТ терапию (АИВЛ через ЭТТ, инфузионная терапия (10% глюкоза с электролитами, 0,9% р-р натрия хлорид), витаминотерапия (витамины группы В и С), антибиотикотерапия, глюкокортикостероидная терапия, симптоматическая терапия) состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, что в конечном итоге привело в возрасте 2 месяцев и 8 дней к летальному исходу (несмотря на проводимые реанимационные мероприятия).

Клинический случай 3. Больной Д.(3), переведен по тяжести состояния из перинатального центра «БОКБ» им. Святого Иосафа» после рождения

в ОРИТ ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» г. Белгорода. Клинический диагноз: бронхолегочная дисплазия недоношенных средней степени тяжести. Раннее органическое поражение ЦНС смешанного генеза. Смешанная гидроцефалия. Стеноз БЗО.

Из анамнеза известно, что ребенок от II беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в сроке 9 недель, хронической фетоплацентарной недостаточности, кишечной инфекции неуточненной в сроке 12 недель (получала антибиотикотерапию), тромбоцитопении на сроке 28-29 недель (стационарное лечение), периодической УПБ и транзиторных отеков нижних конечностей.

Ребенок родился недоношенным в результате оперативных родов в 30 недель в ножном предлежании. Оценка по шкале Апгар 5-6 баллов. Ахондроплазия подтверждена молекулярно-генетическим методом (со слов, результат исследования в амбулаторной карте по месту жительства).

Несмотря на проводимую в ОРИТ комплексную терапию (АИВЛ через ЭТТ, инфузионная терапия, антибиотикотерапия, глюкокортикостероидная терапия, симптоматическая терапия) состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, что в конечном итоге привело к летальному исходу в возрасте 4 месяцев.

Обсуждение

Сравнительная характеристика трех клинических случаев детей с ахондроплазией представлена на **рис. 3**.

Во всех трех случаях была диагностирована пневмония с ДН 1-2 ст., которая прогрессировала. Однако этиопатогенетические механизмы были различными. Если в первом случае триггером предположи-



Рис. 2. МРТ головного мозга больного Г.(1) в режимах T1, T2 и T2 FLAIR в сагиттальной, коронарной и аксиальной плоскостях.

Fig. 2. Brain MRI of patient G.(1) in T1, T2 and T2 FLAIR modes in the sagittal, coronal and axial planes.

тельно выступила аспирационная пневмония на фоне неврологической симптоматики, то во втором и третьем случаях спонтанное дыхание у детей отсутствовало с рождения, а именно: во втором случае – в результате внутриутробной инфекции, в третьем – бронхолегочной дисплазии недоношенных.

Рентгенограммы органов троих больных объединяет ряд общих признаков: сосудисто-интерстициальный компонент легочного рисунка местами сгущен, деформирован и усилен с двух сторон. При этом, у больного Г.(1) корень правого легкого расширен, а у больного А. (2) корни бесструктурны, наблюдается гипоплазия грудной клетки и конечностей на фоне увеличенного живота с увеличением хрящевого отрезка ребер между костным их отрезком и грудиной, боковые синусы завуалированы. На рентгенограмме больного Д.(3) отмечаются коллабированные легкие, признаки пнев-

момедиастинума с наличием подкожной эмфиземы в верхних отделах грудной клетки, шеи и поднижнечелюстной области на фоне большого количества газа в грудной полости (рис. 4).

Нарушения со стороны ЦНС больных носили в первую очередь характер врожденной гидроцефалии, что является проявлением ахондроплазии. Кроме того, во всех трех случаях имелся стеноз БЗО, подтвержденный дополнительными методами исследования, такими как МРТ и нейросонография, что создало благоприятный фон для развития дыхательной недостаточности центрального генеза.

Заключение

Таким образом, у трех детей 1 года жизни с ахондроплазией триггеры возникновения дыхательной не-



Рис. 3. Сравнительная характеристика клинических случаев.

Fig. 3. Comparative characteristics of clinical cases.

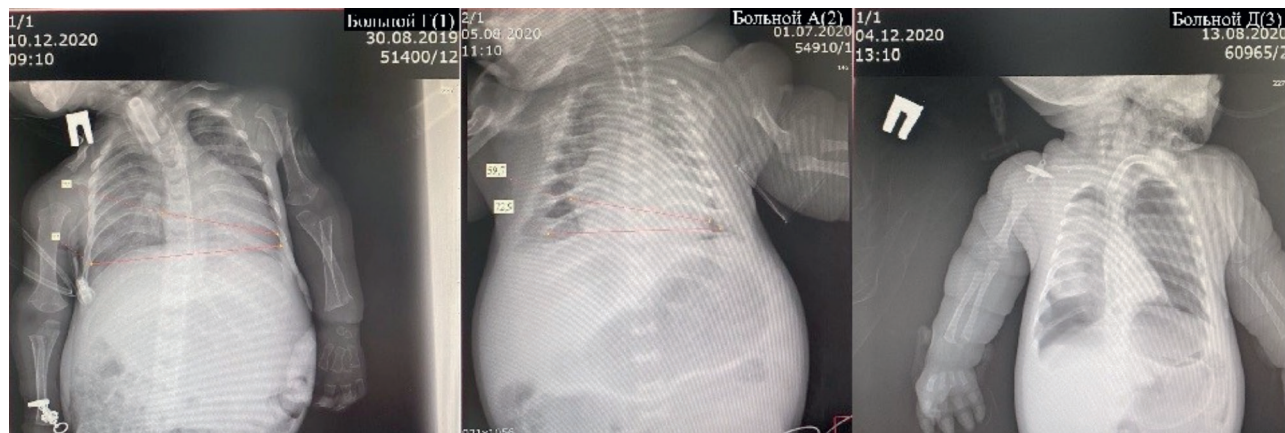


Рис. 4. Сравнительная характеристика рентгенограмм органов грудной полости троих больных с ахондроплазией.

Fig. 4. Comparative characteristics of chest radiographs of three patients with achondroplasia.

достаточности тяжелой степени, приведшей в двух случаях к смерти, а в одном к вентиляционной зависимости, были различны. Наличие единого фонового механизма возникновения дыхательных расстройств (синдром сдавления каудальной группы черепно-мозговых нервов) предполагает разработку специального алгоритма ведения детей с ахондроплазией с первых дней жизни, учитывая высокую степень риска возникновения дыхательных расстройств, провоцируемых различными пусковыми факторами, высокой степени тяжести, приводящих к необратимым последствиям.

Литература

1. Ornitz D.M, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. *Developmental dynamics* 2017; (246): 291–309. DOI: 10.1002 / DVDY. 24479.
2. Айвазова К.Э. Врожденная ахондроплазия. Материалы X Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум». <https://scienceforum.ru/2018/article/2018002170>. Ссылка активна на 19.05.2021.
3. Legare J.M. Achondroplasia. 1998 Oct 12 [Updated 2022 Jan 6]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>
4. Rodrigues C., Isaza C., Pachajoa H. Achondroplasia among ancient populations of mesoamerica and South America: Iconographic and Archaeological Evidence. *Colomb. Med. (Cali)* 2012;43(3):212–5
5. Kubota T., Adachi M., Kitaoka T., Hasegawa K., Ohata Y., Fujiwara M., Michigami T., Mochizuki H., Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020; 29: 25–42. DOI: 10.1297/cpe.29.25.
6. Baujat G., Legeai-Mallet L., Finidori G., Cormier-Daire V., Le Merrier M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22: 3–18. DOI: 10.1016/j.berh.2007.12.008.

7. Решиков Д.А., Пальм В.В., Васильев И.Г., Рассказчикова И.В. Цервикомедулярная компрессия у детей с ахондроплазией: диагностика и лечение. *Голова и шея. Российский журнал.* 2021;9(1):45–53.
8. Prinster C. Diagnosis of hypochondroplasia: the role of radiological interpretation. *Italian Study Group for Hypochondroplasia. Pediatr. Radiol.* 2001; 31(3): 203-208.
9. Aryanpur J., Hurko O., Francomano C., Wang H., Carson B. Cranio-cervical decompression for cervicomedullary compression in pediatric patients with achondroplasia. *J Neurosurg.* 1990;73(3):375-82. doi: 10.3171/jns.1990.73.3.0375.
10. Gordon N. The neurological complication of achondroplasia. *Brain Dev.* 2000; 22(1): 3-7.
11. Thompson N.M., Hecht J.T., Bohan T.P., Kramer L.A., Davidson K., Brandt M.E., Fletcher J.M. Neuroanatomic and neuropsychological outcome in school-age children with achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1999;88(2):145-53. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990416)88:2<145::aid-ajmg10>3.0.co;2-b.
12. Брошюра по Ахондроплазии. Для родителей и не только. <https://lp.ru.ru/2019/10/30/broshyura-po-ahondroplazii-dlya-roditelej-i-ne-tolko/> Ссылка активна на 26.03.2021.
13. Решиков Д.А., Пальм В.В., Рассказчикова И.В. Диагностика и лечение жизнеугрожающих состояний у детей с ахондроплазией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(4):356.
14. Keiper G.L., Koch B., Crone K.R. Achondroplasia and cervicomedullary compression: Prospective evaluation and surgical treatment. *Pediatr. Neurosurg.* 1999;31:78–83. Doi: 10.1159/00028838.

References

1. Ornitz D.M, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. *Developmental dynamics* 2017; (246): 291–309. DOI: 10.1002 / DVDY. 24479.
2. Aivazova K. E. Vrozhdenennaya akhondroplaziya. Materialy X Mezhduнародnoy studencheskoy nauchnoy konferentsii «Студенческий научный форум» [Innate achondroplasia]. Materials of the X International Student scientific conference “Student Scientific Forum” Available from: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018002170>. (In Russ).

3. Legare J.M. Achondroplasia. 1998 Oct 12 [Updated 2022 Jan 6]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>
4. Rodrigues C., Isaza C., Pachajoa H. Achondroplasia among ancient populations of mesoamerica and South America: Iconographic and Archaeological Evidence. *Colomb. Med. (Cali)* 2012;43(3):212–5
5. Kubota T., Adachi M., Kitaoka T., Hasegawa K., Ohata Y., Fujiwara M., Michigami T., Mochizuki H., Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29:25–42. DOI: 10.1297/cpe.29.25.
6. Baujat G., Legeai-Mallet L., Finidori G., Cormier-Daire V., Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:3–18. DOI: 10.1016/j.berh.2007.12.008.
7. Reshchikov D.A., Palm V.V., Vasiliev I.G., Rasskazchikova I.V. Tserviko-medullyarnaya kompressiya u detey s akhondroplaziyey: diagnostika i lecheniye [Cervico-medullary compression in children with achondroplasia: diagnosis and treatment]. *Golova i sheya. Rossiyskiy zhurnal [Head and neck. Russian Journal]*. 2021;9(1):45–53 (In Russ).
8. Prinster C. Diagnosis of hypochondroplasia: the role of radiological interpretation. *Italian Study Group for Hypochondroplasia. Pediatr. Radiol.* 2001; 31(3): 203–208.
9. Aryanpur J., Hurko O., Francomano C., Wang H., Carson B. Cranio-cervical decompression for cervicomedullary compression in pediatric patients with achondroplasia. *J Neurosurg.* 1990;73(3):375–82. doi: 10.3171/jns.1990.73.3.0375.
10. Gordon N. The neurological complication of achondroplasia. *Brain Dev.* 2000; 22(1): 3–7.
11. Thompson N.M., Hecht J.T., Bohan T.P., Kramer L.A., Davidson K., Brandt M.E., Fletcher J.M. Neuroanatomic and neuropsychological outcome in school-age children with achondroplasia. *Am J Med Genet.* 1999;88(2):145–53. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(199904)88:2<145::aid-ajmg10>3.0.co;2-b.
12. Broshyura po Akhondroplazii. Dlya roditeley i ne tol'ko [Brochure on Achondroplasia. For parents and beyond]. Available from: <https://lp-ru.ru/2019/10/30/broshyura-po-akhondroplazii-dlya-roditelej-i-ne-tolko/>. (In Russ)
13. Reshchikov D.A., Pal'm V.V., Rasskazchikova I.V. Diagnostika i lechenie zhizneugrozhajushhih sostojanij u detey s ahondroplaziej [Diagnosis and treatment of life-threatening conditions in children with achondroplasia] *Rossiyskij vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2020; 65(4):356. (In Russ)].
14. Keiper G.L., Koch B., Crone K.R. Achondroplasia and cervicomedullary compression: Prospective evaluation and surgical treatment. *Pediatr. Neurosurg.* 1999;31:78–83. Doi: 10.1159/000028838.