

А.И. Асманов, канд. мед. наук, А.С. Курбанова, Н.Д. Пивнева, канд. мед. наук, В.А. Белов, канд. мед. наук.,  
ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии  
им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

## ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ С АХОНДРОПАЗИЕЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

**Ключевые слова:** ахондроплазия, оториноларинголог, дети, слух, аденоидные вегетации, аденотомия, апноэ сна  
**Keywords:** achondroplasia, otorhinolaryngologist, children, hearing, adenoids, adenoidectomy, sleep apnea

**Резюме.** Ахондроплазия относится к врожденным патологиям скелета и является наиболее частой причиной карликовости. В то же время, помимо низкорослости, особенности строения скелета у детей с ахондроплазией могут вызывать развитие патологии среднего уха, верхних и нижних дыхательных путей. Учитывая малую частоту встречаемости данной патологии, патогенез нарушения функций различных органов остается слабо изученным. Зачастую наблюдение и диагностика сопутствующей патологии пациентов с ахондроплазией вызывают трудности в педиатрической практике. Необходим многопрофильный подход к ведению ахондроплазий. В статье приведен обзор современных литературных данных о заболеваниях лор-органов у пациентов с ахондроплазией. Приведены современные подходы к диагностике, лечению и наблюдению специалистами данной группы детей. Сформулированы показания к хирургическому лечению пациентов.

**Summary.** Achondroplasia refers to congenital skeletal pathologies and is the most common cause of dwarfism. At the same time, in addition to stunting, skeletal features in children with achondroplasia can cause the development of pathology of the middle ear, upper and lower respiratory tract. Given the low incidence of this pathology, the pathogenesis of dysfunction of various organs remains poorly understood. Often, the observation and diagnosis of concomitant pathology of patients with achondroplasia causes difficulties in pediatric practice. A multidisciplinary approach to the management of achondroplasia is required. The article provides an overview of current literature data on diseases of the ENT organs in patients with achondroplasia. Modern approaches to diagnosis, treatment and following by specialists of this group of children are presented. Indications for surgical treatment of patients are listed.

**Для цитирования:** Особенности патологии лор-органов у детей с ахондроплазией: диагностическая и хирургическая практика / А.И. Асманов, А.С. Курбанова, Н.Д. Пивнева, В.А. Белов // Практика педиатра. 2023. № 3. С. 55–59.

**For citation:** Asmanov A.I., Kurbanova A.S., Pivneva N.D., Belov V.A. Features of pathology of ENT organs in children with achondroplasia: diagnostic and surgical practice. *Pediatrician's Practice*.2023;(3):55–59. (In Russ.)

**А**хондроплазия является наиболее распространенной формой карликовости с укорочением конечностей и встречается с частотой от 1 на 10 тыс. до 1 на 30 тыс. новорожденных, одновременно регистрируется более 250 тыс. случаев во всем мире [1].

В исследованиях генетический дефект был идентифицирован как замена аргинина на глицин в аминокислотном остатке в позиции 380 в гене, кодирующем рецептор 3 фактора роста фибробластов (FGFR3) [2]. Таким образом, клиника заболевания обусловлена усилением функции патогенного варианта рецептора фактора роста фибробластов-3 (FGFR3) [3, 4]. Передача сигналов через FGFR3 ингибирует пролиферацию и дифференцировку хондроцитов, что приводит к аномальному

росту хрящевой кости и дисплазии и укорочению конечностей [5]. Ахондроплазия возникает в результате мутаций, которые являются моноаллельными, аутосомно доминантными, со 100% пенетрантностью и примерно в 80% случаев возникающими *de novo* [6, 7]. Усиление функции патогенного варианта FGFR3 приводит к физической патологии и аномальной эндохондральной оссификации [8]. Большинство клинических признаков ахондроплазии являются прямыми или косвенными последствиями усиления сигнала FGFR3 на эндохондральную оссификацию. У больных людей наблюдается низкий рост с преобладающим ризомиелическим укорочением конечностей, характерные черты лица с выдающимися лобными буграми и гипоплазией средней части лица,

преувеличенным поясничным лордозом, ограничением разгибания локтя, *geni varum* и рукой в форме трезубца.

Отмечаются стигмы эмбриогенеза: мозговая часть черепа преобладает над лицевой, выпуклость лба обусловлена аномалией развития хрящевой основы черепа. Из-за выраженного нарушения развития костей основания черепа лицо больных приобретает характерные черты: выдающиеся вперед лобные кости, седловидный нос («выскобленное ложечкой лицо»), прогнатия [9, 10, 11]. Взрослые с ахондроплазией достигают роста  $131 \pm 5,6$  см мужчины и  $124 \pm 5,9$  см женщины, продолжительность жизни при этом остается нормальной или близкой к нормальной [12]. Интеллектуальное развитие пациентов практически не страдает [13].

Для детей, страдающих ахондроплазией, характерны нарушения дыхания из-за особенностей строения лица, гипертрофии миндалин лимфоидно-глоточного кольца, небольшой грудной клетки, что обуславливает частую хронизацию и затяжной характер течения воспалительных процессов дыхательных путей с высоким риском развития дыхательной недостаточности [14].

Согласно ряду исследований, у детей с ахондроплазией отмечаются более частые, по сравнению детьми, не имеющими данного диагноза, осложнения со стороны уха, горла и носа в виде апноэ, нарушений слуха; им достоверно чаще требуются оперативные вмешательства, в том числе повторные, в случае оториноларингологических заболеваний (шунтирование барабанной полости, тонзиллэктомия, аденоидэктомия), а также назначение неинвазивной вентиляции легких в раннем возрасте [15–17].

Нарушение дыхания во сне является частой жалобой у пациентов с ахондроплазией. Сочетание гипоплазии средней части лица, микрогнатии, седловидной спинки носа, вызывающих узость носовых ходов или стеноз хоанальных отверстий, относительной гипертрофии аденоидов и миндалин, относительной макроглоссии, высокого нёба, сниженной подвижности височно-нижнечелюстного сустава и гипотонии мышц дыхательных путей предрасполагает пациентов к обструкции верхних дыхательных путей и обструктивному апноэ сна. Сдавливание шейного мозга в шейно-медулярном соединении может вызвать центральные апноэ сна и может потребовать хирургической декомпрессии в младенчестве или раннем детстве [18].

Компрессия спинного мозга в краниоцервикальном переходе из-за стеноза большого затылочного отверстия является распространенным явлением, но частота компрессии спинного моз-

га с симптоматическими проявлениями достаточно низкая [19]. Однако ночное апноэ сна, респираторные расстройства центрального генеза, гидроцефалия, миелопатия и синдром внезапной смерти встречаются достаточно часто. Кроме того, существуют данные, что 6,7–13,3% пациентов с ахондроплазией в возрасте двух лет потребовалась процедура декомпрессии большого затылочного отверстия [20, 21].

Дополнительные методы исследования позволяют уточнить характер патологии. При компьютерной томографии черепа у больных выявляется диспропорция между лицевой и мозговой частью черепа. Затылочное отверстие уменьшено в размере, нижняя челюсть и кости свода черепа увеличены [22, 23].

Учитывая характер нарушения оссификации у пациентов с ахондроплазией, ожидается, что среди костных структур среднего уха в патологический процесс будет вовлечена евстахиева труба, однако в литературных источниках крайне скудны данные об особенностях строения среднего уха в целом и внутренней слуховой трубы в частности. Единичные работы, проведенные более 10 лет назад, основанные на данных компьютерной томографии ограниченного количества пациентов, указывают на отсутствие изменений в строении евстахиевой трубы, но из-за небольшой когорты пациентов не могут рассматриваться в качестве фундаментальных [22].

Оториноларингологические проявления при ахондроплазии обычно являются отологическими или респираторными.

Распространенность обструктивного апноэ сна при ахондроплазии варьирует от 10 до 87% в зависимости от выявляемости и критериев диагностики обструктивного апноэ сна в конкретной стране [24].

В опубликованном исследовании изучалась роль хирургии верхних дыхательных путей в лечении обструктивного апноэ сна у детей с ахондроплазией. Как было продемонстрировано на примере других сложных заболеваний, связанных с обструктивным апноэ сна, таких как мукополисахаридоз, трисомия 21 и синдром Прадера – Вилли, лечение обструктивного апноэ сна у детей с ахондроплазией остается сложной задачей. Несколько факторов могут способствовать плохим результатам традиционного хирургического лечения обструктивного апноэ сна у пациентов с ахондроплазией. Пациенты с ахондроплазией имеют сочетание значительных черепно-лицевых аномалий и аномалий дыхательных путей, которые не устраняются обычной хирургией верхних дыхательных путей. Морфологические факторы, такие

как гипоплазия средней части лица, уплощение профиля носа, втянутое положение подбородка и увеличенный угол наклона нижней челюсти, могут ограничивать апертуры глотки и усугублять обструктивное апноэ сна [25, 26]. Другие факторы, такие как гипотония, выпуклая грудная клетка, грудной кифоз и поясничный лордоз, также могут способствовать апноэ [27].

Проведенные исследования среди пациентов продемонстрировали предрасположенность к аденотонзиллярной гипертрофии и, таким образом, описывали аденотомию (АТ) и тонзиллэктомию как эффективное вмешательство, способствующее купированию обструктивного апноэ сна [28]. В ретроспективном обзоре E. Sisk и соавт. показали, что у 64% пациентов, перенесших АТ, наблюдалось полное разрешение обструктивного апноэ сна и не требовалось дальнейшего вмешательства [29], однако только половине пациентов была проведена объективная оценка ночного дыхания на основании полисомнографии, у остальных же пациентов эффективность операции оценивалась на основании опроса пациента и осмотра лечащего врача, что ставит под сомнение результаты данного исследования. R. Tenconi и соавт. также описывали неполное разрешение обструктивного апноэ сна после операции, в котором 60% из 10 детей, перенесших аденотонзиллэктомию, все еще нуждались в лечении обструктивного апноэ сна из-за сохраняющихся симптомов [30].

В нескольких исследованиях сообщалось об альтернативных методах хирургического вмешательства во сне у детей с ахондроплазией. В педиатрической популяции в целом супраглоттопластика получила широкое признание при лечении обструктивного апноэ сна, которое у детей с ахондроплазией усугубляется ларингомаляцией [31, 32]. Было показано, что частота ларингомаляции выше среди детей с ахондроплазией (5%) по сравнению с населением в целом (0,5%–1,5%) [32, 33]. На сегодняшний день это первое исследование, в котором представлены результаты одно- и многоуровневых хирургических вмешательств у детей с ахондроплазией, включая супраглоттопластику, лингвальную тонзиллэктомию и хирургию мягкого неба. Остается неясным, какие факторы могут предсказать улучшение и какие операции наиболее подходят для детей с обструктивным апноэ сна при ахондроплазии. Интересно, что всем детям, перенесшим только аденотомию, потребовались дополнительные операции, что позволяет предположить, что это может быть неэффективным вмешательством первой линии для данной когорты пациентов.

Пациенты с ахондроплазией имеют высокие риски кондуктивной потери слуха, по разным

оценкам, от 40 до 60% от общей численности зафиксированных пациентов [34]. Перекрестное исследование, проведенное в 2012 г., показало, что 25% детей с ахондроплазией не прошли тест отоакустической эмиссии [35], что способствовало задержке речевого развития среди этой группы [34]. Считается, что атипичная черепно-лицевая анатомия играет ключевую роль в высокой распространенности среднего отита и кондуктивной тугоухости среди данной группы пациентов [36].

Однако, помимо повышенного риска потери слуха, в последнее время существует мало исследований об эпидемиологии дисфункции евстахиевой трубы или связанных с ней отологических состояний у детей с ахондроплазией. Исследование 1998 г. выявило 90%-ную распространенность среднего отита среди детей с ахондроплазией в возрасте до двух лет [37]. Ретроспективное исследование, в котором приняли участие 22 пациента с ахондроплазией, показало, что у 68% из их выборки в анамнезе были диагностированы те или иные патологии среднего уха [38].

По данным литературы, не проводилось популяционного исследования эпидемиологии дисфункции евстахиевой трубы и связанных с ней отологических диагнозов у детей с ахондроплазией. У детей с ахондроплазией значительно повышен риск диагностированной дисфункции евстахиевой трубы, холестеатомы среднего уха, ретракции барабанной перепонки и шунтирования барабанной полости. Хотя невозможно окончательно проследить причинно-следственные связи возникновения нескольких отиатрических заболеваний у детей, поскольку существует тесная взаимосвязь между патологиями среднего уха, исследователи настаивают, что характерная атипичная черепно-лицевая анатомия наиболее влияет на функцию евстахиевой трубы, что способствует повышенному риску развития отологических состояний [39].

Таким образом, ахондроплазия требует междисциплинарного наблюдения на протяжении всей жизни пациента, особенно в детском возрасте, во время роста и развития органов и систем организма, с целью предупреждения осложнений и их лечения. Согласно многочисленным исследованиям, у пациентов с ахондроплазией отмечаются макроглоссия, гипертрофия небных и глоточных миндалин, небо-глоточная недостаточность, что вызывает повышенный риск обструктивного апноэ сна в детском возрасте. Кроме того, возможные оториноларингологические проблемы детей с ахондроплазией включают проблемы с обеспечением проходимости дыхательных путей во время анестезии, заложенность носа, дисфункция среднего уха. В детстве, вследствие специфических

особенностей слухового прохода, у детей с ахондроплазией чаще развивается средний отит и, следовательно, более высокий риск потери слуха, что определяет, помимо обязательного неонатального скрининга слуха, необходимость ежегодного обследования у врачей-оториноларингологов и сурдологов. Также необходимо отметить важность ортодонтического наблюдения и своевременной коррекции патологии зубочелюстной системы, что может в значительной мере влиять на качество жизни детей с ахондроплазией. ■

### Литература

- Ornitz D.M., Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy // *Developmental Dynamics*. 2017. Vol. 246, No. 4. P. 291–309. DOI: 10.1002/dvdy.24479.
- Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика / пер. сангл. А.Ш. Латыпова; подред. Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 480–482.
- Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia / R. Shiang [et al.] // *Cell*. 1994. Vol. 78, No. 2. P. 335–3423. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90302-6.
- Horton W.A., Hall J.G., Hecht J.T. Achondroplasia // *Lancet*. 2007. Vol. 370, No. 9582. P. 162–72.
- Achondroplasia natural history study (CLARITY): 60-year experience in orthopedic surgery from four skeletal dysplasia centers / N.J. Nahm [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023. Vol. 18. P. 139. DOI: 10.1186/s13023-023-02738-x
- Pauli R.M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019. Vol. 14, No. 1. P. 1–49.
- Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta / I.M. Orioli, E.E. Castilla, G. Scarano, P. Mastroiacovo // *American Journal of Medical Genetics*. 1995. Vol. 59, No. 2. P. 209–217.
- Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3 / G.A. Bellus // *American Journal of Human Genetics*. 1995. Vol. 56, No. 2. P. 368–373.
- Ornitz D.M., Legeai-Mallet L. Achondroplasia: development, pathogenesis, and therapy // *Developmental Dynamics*. 2017. Vol. 246, No. 4. P. 291–309.
- The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US / D.K. Waller [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. Vol. 146A, No. 18. P. 2385–9.
- Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014. 561 с.
- Гирш Я.В. Современные подходы к диагностике и терапии эндокринных заболеваний в детском возрасте. Сургут: ИЦ СурГУ, 2016. 134 с.
- Inhibition of the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Pathway: The Current Landscape and Barriers to Clinical Application / Y.K. Chae [et al.] // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No. 9. P. 785–813.
- Kanazawa T.Y., Bonadia L.C., Cavalcanti D.P. Frequency of the Allelic Variant c.1150T>C in Exon 10 of the Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) Gene is not Increased in Patients with Pathogenic Mutations and Related Chondrodysplasia Phenotypes // *Journal of Genetics and Molecular Biology*. 2014. Vol. 37, No. 4. P. 622–624.
- Tunkel D.E., Kerbavaz R., Smitn B. Hearing screening in children with skeletal dysplasia // *Archives of otolaryngology – head and neck surgery*. 2011. Vol. 137, No. 12. P. 1236–1239. DOI: 10.1001/archoto.2011.206.
- Armstrong J.A., Pacey V., Tofts L.J. Medical complications in children with achondroplasia // *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2022. Vol. 64, No. 8. P. 989–997. DOI: 10.1111/dmcn.15194.
- Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia / R. Tenconi [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. 2017. Vol. 173, No. 4. P. 868–878. DOI: 10.1002/ajmg.a.38130.
- Baujat, Geneviève & Legeai-Mallet, Laurence & Finidori, Georges & Cormier-Daire, Valérie & Merrer, Martine // Achondroplasia. Best practice & research. *Clinical rheumatology*. 22. P. 3–18. DOI: 10.1016/j.berh.2007.12.008.
- Optimal management of complications associated with achondroplasia / P.J. Ireland [et al.] // *Application of Clinical Genetics*. 2014. Vol. 7. P. 117–125. DOI: 10.2147/TACG.S51485.
- Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia / R.M. Pauli, V.K. Horton, L.P. Glinski, C.A. Reiser // *American Journal of Human Genetics*. 1995. Vol. 56. P. 732–74.
- Neurosurgical implications of achondroplasia / JAJ King, S. Vachhrajani, J.M. Drake, J.T. Rutka // *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. 2009. Vol. 4. P. 297–306. DOI: 10.3171/2009.3.PEDS08344.
- Lachman R. CT of the temporal bone in achondroplasia / S.R. Cobb, M. Shohat, C.M. Mehringer, R. Lachman // *American Journal of Neuroradiology*. 1988. Vol. 9, No. 6. P. 1195–1199.
- Российский межпрофильный консенсус по ведению пациентов с ахондроплазией (утвержден советом экспертов в январе 2023 г.) / А.И. Асманов [и др.] // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023. № 102 (3). С. 151–157.
- Jullian et al., 2012; Mador and Tobin, 1990; Nelson et al., 1988; Stokes et al., 1983; Waters, Everett, Sillence, Fagan, & Sullivan, 1993; Waters, Everett, Sillence, Fagan, & Sullivan, 1995.
- Survey of the present of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. Part I: A questionnaire survey / K. Onodera [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005. Vol. 69, No. 4. P. 457–461. DOI: 10.1016/j.ijporl.2004.11.005.sia.



26. Sleep disordered breathing in children with achondroplasia. Part 2: Relationship with craniofacial and airway morphology / K. Onodera [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006. Vol. 70, No. 3. P. 453–461.
27. Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study / R.C. Tasker [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. 1998. Vol. 79. P. 99–108.
28. Collins W.O., Choi S.S. Otolaryngologic Manifestations of Achondroplasia // *Archives of otolaryngology – head and neck surgery*. 2007. Vol. 133, No. 3. P. 237–244. DOI: 10.1001/archotol.133.3.237.
29. Obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: Surgical and anesthetic considerations / E. Sisk [et al.] // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 1999. Vol. 120. P. 248–254. DOI: 10.1016/S0194-5998(99)70414-6.
30. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia / R. Tenconi [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. 2017. Vol. 173, No. 4. P. 868–878. DOI: 10.1002/ajmg.a.38130.
31. Treatment outcomes of supraglottoplasty for pediatric obstructive sleep apnea: A meta-analysis / C.F. Lee [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2016. Vol. 87. P. 18–27. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.05.015.
32. Supraglottoplasty for laryngomalacia with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis / M. Camacho [et al.] // *Laryngoscope*. 2016. Vol. 126, No. 5. P. 1246–1255. DOI: 10.1002/lary.25827.
33. Dessoify K.E., Modaff P., Pauli R.M. Airway malacia in children with achondroplasia // *American Journal of Medical Genetics*. 2014. Vol. 164A, No. 2. P. 407–414. DOI: 10.1002/ajmg.a.36303.
34. Doyle W.J., Cantekin E.I., Bluestone C.D. Eustachian tube function in cleft palate children // *Annals of Otolaryngology and Laryngology*. 1980. Vol. 89, No. 3, Pt. 2. P. 34–40. DOI: 10.1177/00034894800890s311.
35. Bluestone C.D. Eustachian tube function: physiology, pathophysiology, and role of allergy in pathogenesis of otitis media // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1983. Vol. 72, No. 3. P. 242–251. DOI: 10.1016/0091-6749(83)90027-1.
36. Hearing loss and temporal bone structure in achondroplasia / M. Shohat [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. 1993. Mar 1. Vol. 45, No. 5. P. 548–551. DOI: 10.1002/ajmg.1320450504.
37. Otitis media, hearing loss, and language learning: controversies and current research / L. Roberts [et al.] // *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2004. Vol. 25, No. 2. P. 110–122. DOI: 10.1097/00004703-200404000-00007.
38. Audiological findings of patients with achondroplasia / L. Glass [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1981. Vol. 3. P. 129–135. DOI: 10.1016/0165-5876(81)90028-8.
39. Dorney I., Otteson T., Kaelber D.C. Epidemiology of Eustachian tube dysfunction and related otologic diagnoses among children with achondroplasia // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2022. Vol. 8, No. 163. P. 11–39. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111339.