

АХОНДРОПАЗИЯ: СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Я. В. Гирш, Е. В. Седова, А. А. Тепляков

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – провести анализ диагностики редкого орфанного заболевания – ахондроплазии – у ребенка 8 лет. **Материал и методы.** Представлен клинический случай ахондроплазии у девочки с парциальным дефицитом гормона роста. Проанализированы анамнестические данные, результаты обследований, которые не привели к своевременной диагностике патологии. **Результаты.** В процессе динамического наблюдения выявлено редкое генетическое заболевание с характерными типологическими проявлениями у ребенка 8 лет. Выделение отдельных клинических признаков задержки роста изолированно от других проявлений привело к недооценке клинической ситуации и поздней диагностике.

Ключевые слова: ахондроплазия, парциальный дефицит гормона роста, соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста, генетика.

Шифр специальности: 14.01.08 Педиатрия;

14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Гирш Яна Владимировна, e-mail: yanaef@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ахондроплазия – врожденное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся системным поражением скелета с нарушением энхондрального остеогенеза, карликовостью, поражением дыхательной системы вследствие деформации грудной клетки и позвоночника по типу кифоза либо лордоза, укорочением конечностей при обычной длине туловища, деформацией нижних конечностей [1–3]. У пациентов отмечается грубое отставание в росте, выявляется соматотропная недостаточность. В основе заболевания лежит мутация гена FGFR3, картированного в локусе 4p16.3, которая приводит к поломке механизма энхондральной оссификации [4–6]. При данной патологии происходит замена одного нуклеотида, вызывающая замену глицина на аргинин в положении 380-й молекулы рецептора. Проявление наблюдается почти у 90 % больных. Обычно это новые мутации. Точечная мутация – одна из наиболее часто возникающих мутаций в геноме человека, приводит к конститутивной (не зависящей от

лиганда) активации рецептора и нарушению развития хряща [5, 7].

В настоящее время выделено более 150 типов хондродисплазий, составляющих 8 основных групп: ахондроплазии, спондилоэпифизарные дисплазии, точечные хондродисплазии, синдромы коротких ребер, метатропные дисплазии, метафизарные хондродисплазии, брахиолмия, периферические дизостозы [1, 8–9]. Тяжесть проявлений в группах различна. Выделяют хондродисплазии, приводящие к смерти (танатофорные), вызывающие искривление костей (диастрофические), поражающие метафизы (метафизарные), поражающие эпифизы (эпифизарные) и другие. Распространенность большинства хондродисплазий неизвестна. Возможно, данное заболевание является одним из самых частых наследственных заболеваний соединительной ткани. Встречаемость ахондроплазии среди новорожденных составляет 1:10 000 [1, 3, 10]. Ахондроплазия является самой частой причиной непропорциональной низкорослости [6, 11].

ACHONDROPLASIA: CASE OF LATE DIAGNOSIS

Ya. V. Girsh, E. V. Sedova, A. A. Teplyakov

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to present an analysis of the late diagnosis of achondroplasia in an 8-year-old child. **Material and methods.** A clinical case of achondroplasia in a girl with partial growth hormone deficiency is presented. Anamnestic data and the results of a large block of examination, which did not lead to timely diagnosis of pathology, are analyzed. **Results.** In the process of dynamic observation, a rare genetic disease with characteristic typological manifestations was revealed in a child of 8 years. The isolation of individual clinical signs of growth retardation, isolated from other manifestations, led to an underestimation of the clinical situation and late diagnosis.

Keywords: achondroplasia, partial growth hormone deficiency, growth hormone, insulin-like growth factor, genetics.

Code: 14.01.08 Pediatrics;

14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Yana V. Girsh, e-mail: yanaef@yandex.ru

Большинство детей с данной патологией при тяжелых формах погибают внутриутробно. Уже при рождении у таких детей отмечается отставание в росте, наблюдаются небольшие прибавки роста в дальнейшем [1, 2, 4]. 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 [1, 9, 12]. Максимальные изменения характеризуют длину и конфигурацию проксимальных отделов конечностей [12]. Происходит постепенное укорочение конечностей, которое вначале носит ризомелический характер: больше укорочены проксимальные сегменты (плечо и бедро), что связано с более интенсивным ростом плечевой и бедренной костей и более заметной разницей в их росте. Вследствие извращенного и замедленного эпифизарного роста при малонарушенном периостальном росте все трубчатые кости утолщены, изогнуты, бугристы. У детей с ахондроплазией отмечаются варусная и вальгусная деформации, которые прогрессируют при ранней нагрузке на нижние конечности. Впоследствии развиваются вторичные деформации в виде разболтанности связок коленного сустава, плосковальгусной деформации стопы, широких, коротких кисти и стопы [1, 2, 8, 10].

Уже на первых месяцах жизни можно заметить у больных в области конечностей кожные складки и жировые подушки. Характерны широкие ладони, II–V пальцы короткие, практически одинаковой длины, I палец длиннее остальных (ладонь имеет форму трезубца) [6]. Дети, больные ахондроплазией, отстают в физическом развитии, поздно начинают держать голову (после 3–4 мес.), сидеть (после 8–9 мес.), а ходить начинают к 1,5–2 годам. Уже на первом году жизни у многих больных появляется кифоз в поясничном отделе позвоночника. По мере роста ребенка укорочение конечностей становится более заметным [6, 10].

Для детей, страдающих ахондроплазией, характерны нарушения дыхания из-за особенностей строения лица, больших миндалин, небольшой грудной клетки, что обуславливает хронизацию и вялотекущий воспалительный процесс органов дыхания с развитием дыхательной недостаточности [1, 5]. Пациенты с ахондроплазией имеют склонность к развитию ожирения, особенно в старшем возрасте. Интеллектуальное развитие детей практически не страдает. 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 [2, 9]. Обычно постановка диагноза не вызывает затруднений из-за выраженных отклонений во внешности, характерных для заболевания, а также замедления роста.

Дополнительные методы исследования позволяют уточнить характер патологии. При рентгенографии черепа у больных выявляется диспропорция между лицевой и мозговой частью. Затылочное отверстие уменьшено в размере, нижняя челюсть и кости свода черепа увеличены [4, 7, 13]. Турецкое седло имеет характерную башмакообразную форму и плоское удлиненное основание. Рентгенография грудной клетки у данных пациентов обычно без изменений, имеет

место утолщение ребер и их деформация в области перехода в хрящевые дуги, грудная клетка несколько изогнута и выдается вперед, на снимках позвоночника физиологические изгибы выражены слабее, чем у здорового [4, 7]. При рентгенографии трубчатых костей у пациентов с ахондроплазией выявляется укорочение и истончение диафизов, утолщение и бокаловидное расширение метафизов. Эпифизы погружены в метафизы по типу шарниров.

Основным методом подтверждения диагноза «ахондроплазия» является определение при генетическом обследовании мутации гена FGFR3, картированного в локусе 4p16.3 [3, 6, 12–13]. МРТ-исследование головного мозга у таких детей часто дает картину гипоплазии гипофиза, что диагностируется как аденома гипофиза. Несмотря на накопленные к настоящему времени знания о данной патологии и особенностях терапии пациентов с ахондроплазией, постановка диагноза вызывает некоторые трудности из-за фиксации на более часто встречаемых формах низкорослости, что остается актуальной проблемой преимущественно на уровне наблюдения ребенка в амбулаторном звене.

Цель – представить анализ диагностического поиска случая ахондроплазии с парциальным дефицитом гормона роста для своевременной оценки совокупности клинических проявлений и методов генетического исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинического случая ахондроплазии у девочки в возрасте 8 лет с генетически не подтвержденной мутацией гена FGFR3, картированного в локусе 4p16.3. Наблюдение проводилось в течение всего периода жизни ребенка в медицинских организациях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Изучены представленные медицинские документы: история развития ребенка, форма 112у, выписки из медицинской карты стационарного больного, форма 003у. У родителей ребенка получено разрешение на публикацию анонимных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай. Ребенок А., девочка, 2012 года рождения, возраст – 8 лет. На протяжении всего периода роста и развития родители предъявляли жалобы на низкие темпы роста ребенка.

Анамнез жизни и заболевания. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, хронической плацентарной недостаточности, маловодия, гипотрофии, тазового предлежания плода. По шкале Апгар 7 и 8 баллов. Масса при рождении – 2 050 г, длина тела – 46 см. Наследственность отягощена: у троих дядей по линии матери рост – 120–130 см. Ребенок от близкородственного брака: мать и отец – двоюродные брат и сестра.

По словам мамы, у ребенка отмечается задержка физического развития с первых месяцев жизни. В 6 месяцев ребенок впервые перенес внебольничную двустороннюю очаговую пневмонию с тяжелым течением ДН 1-й степени, после которой до настоящего времени сохраняется влажный кашель с трудноотделяемой мокротой.

Показатели физического развития: масса тела в 1 год – 7 600 г (+5 550 г/год), SDS ИМТ – 0,5, длина тела – 67,5 см (+21,5 см/год), SDS роста – 2,82 (табл. 1).

Динамика физического развития ребенка

Дата	Рост, см	SDS роста	Масса тела, кг	ИМТ, кг/м ²	SDS ИМТ
2013 год					
29.01.2013	51	-2,73	3,1	11,5	< -3
18.04.2013	57,5	-2,75	5,2	15,3	-0,9
06.06.2013	64	-0,81	6,3	14,6	-1,6
03.09.2013	64,5	-2,51	7,1	17,09	+0,2
13.12.2013	67,5	-2,82	7,6	15,5	-0,5
2017 год					
20.02.2017	85,5	-4,25	11	15,05	-0,14
27.07.2017	87	-5,22	11,5	15,19	-0,04
2018 год					
07.02.2018	89	-4,41	11,4	14,39	-0,61
15.03.2018	91	-4,08	12	14,49	-0,53
2019 год					
09.08.2019	93	-4,85	12,7	14,68	-0,43
12.08.2019	95	-4,48	12	13,30	-1,48
2020 год					
06.05.2020	96	-4,85	12,2	13,24	-1,6
02.11.2020	97	-5,04	15,4	16,37	+0,38

Данные физического развития за 2014–2016 гг. в амбулаторной карте отсутствуют. При оформлении в детское дошкольное учреждение (2017 г.) впервые обратили внимание на дефицит веса и роста ребенка, начато обследование. На данном этапе задержка роста (SDS роста) составляла у пациентки 4,25 сигмальных отклонений (табл. 1).

В 2017 г. ребенок впервые был направлен на консультацию к эндокринологу. При обследовании выявлен дефицит соматомедина С (28,4 нг/мл), дефицит СТГ (1,37 нг/мл), отставание костного возраста (КВ) от паспортного (КВ = 2 года, паспортный = 5 лет). Пациент направлен в профильное отделение для комплексного обследования с целью подтверждения дефицита гормона роста. Обследование в эндокринологическом отделении выявило парциальный дефицит гормона роста: проба с клофелином – максимальный выброс СТГ – 7,1 нг/мл; проба с леводопой – 6,09 нг/мл (табл. 3). С учетом полученных данных выставлен диагноз: Гипофизарный нанизм. Рекомендовано проведение МРТ головного мозга с последующим принятием решения о назначении заместительной терапии гормоном роста. МРТ головного мозга выявила МРТ-картину изменений структуры гипофиза, что соответствовало ми-

кроаденоме. Терапия гормоном роста была отложена с учетом оценки изменений гипофиза в динамике. Рекомендована неспецифическая ростстимулирующая терапия. В период 2017–2020 гг. за консультациями не обращались.

В мае 2020 г. ребенок консультирован детским эндокринологом. С учетом прошедшего 2,5-летнего периода после последнего обследования повторно проведена оценка маркеров дефицита роста: ИФР-1 – 26,5 нг/мл (69,0–219,0 нг/мл), СТГ – 1,1 нг/мл (0,16–5,4 нг/мл), кортизол – 24,52 мкг/дл (676 нмоль/л) (4,7–23,2 мкг/дл) (табл. 2). По результатам рентгенологического обследования кистей рук выявлены признаки ахондроплазии. Повторное исследование МРТ головного мозга: данных о микроаденоме гипофиза не обнаружено. Консультация генетика: по результатам фрагментарного анализа образца геномной ДНК на частые хромосомные микроделеции 31-го клинического синдрома значимых отклонений от нормы не выявлено. Дифференциально-диагностический поиск: гипофизарная карликовость – синдром Ларона, дефект рецепторов СТГ (ген GHR и PROP1), другие виды гипофизарного нанизма. Рекомендована идентификация мутаций в генах гипофизарных гормонов – проведение

NGS-секвенирования (клинический экзом, в том числе гены GHR и PROP1).

С целью дальнейшего обследования ребенок направлен на стационарное лечение. Жалобы на отставание темпов роста, длительно текущий ринит, влажный кашель с трудноотделяемой мокротой зеленого цвета. Ребенок был обследован.

Объективные данные. Масса – 15,4 кг (менее 1-го центильного коридора), ИМТ – 16,37 кг/м², SDS ИМТ +0,38, рост (стоя) – 97 см (менее 1-го центильного коридора), SDS роста – 5,04 (табл. 1). Физическое развитие: гармоничное по микросоматотипу. Рост (сидя) – 58 см. Соотношение «верхний сегмент/нижний сегмент» – 1,48 (норма для девочек 7,5–8,4 лет – 1,16). Окружность головы – 49,5 см, размах рук – 91 см. Рост мамы – 160 см, рост отца – 160 см (со слов мамы). Целевой рост – 153,5 (±7 см), скорость роста – 1,3 см/год.

Состояние ребенка ближе к удовлетворительно-му. Сознание ясное, девочка активная, на осмотр реагирует соответственно возрасту. Во время общения с девочкой отмечаются признаки дизартрии. При осмотре больной обращают на себя внимание мелкие черты лица, телосложение непропорциональное, визуально отмечается преобладание верхнего сегмента

над нижним, О-образное искривление нижних конечностей, выпирающий живот. При осмотре головы: высокий лоб, гипертелоризм глаз, монголоидный разрез глаз, широкая плоская переносица. Ушные раковины диспластичные. Гипермобильность локтевых, коленных суставов, а также суставов кисти. Кожа смуглая, склеры имеют голубоватый оттенок. Нижняя апертура грудной клетки несколько развернута. При осмотре верхних и нижних конечностей отмечаются короткие II–V пальцы практически одинаковой длины, I палец длиннее остальных (ладонь имеет форму трезубца), стопы короткие, широкие (рис. 1–4). Кожные покровы со смуглым оттенком, тургор сохранен, нормальной влажности, температура тела – 36,5 °С. Дыхание средней глубины, ритмичное, число дыхательных движений – 22 в минуту. При аускультации дыхание ослаблено в левой половине грудной клетки, в нижних отделах мелкокрепитирующие хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 98 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, при пальпации нижний край печени безболезненный по краю реберной дуги, +1 см. Отеков нет. Щитовидная железа эластичная, безболезненна при пальпации, не увеличена. Половая формула Таннер 1, допубертат. Наружные половые органы развиты правильно, по женскому типу.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3



Рис. 4

Рис. 1–4. Фенотипические проявления – стигмы дисэмбриогенеза

Общеклинические исследования: в общем анализе крови отмечается эритроцитоз, незначительный лимфоцитоз. Выявлен этиологически значимый рост *St. aureus*, *Candida* при микробиологическом исследова-

ние мокроты на аэробные и факультативно-аэробные микроорганизмы. Гормональные обследования: кортизол 08:00 – 1 609,0 нмоль/л, 22:00 – 1 098,0 нмоль/л, что превышало референсные значения (табл. 2).

Таблица 2

Результаты гормонального профиля

Дата	Февраль 2017 г.	Май 2020 г.	Ноябрь 2020 г.
СТГ нг/мл РИ (0,16–5,4)	1,37	1,1	-
ИФР-1 нг/мл РИ (69,0–219,0)	-	26,5	-
Кортизол нмоль/л РИ (28–1 049)	-	676 нмоль/л (24,52 мкг/дл)	08:00 – 1 609 нмоль/л (58,3 мкг/дл) 22:00 – 1 098 нмоль/л (39,8 мкг/дл)

Две стимуляционные пробы с клофелином и леводопой были проведены ребенку 3 года назад. В настоящую госпитализацию дополнительно прове-

дена проба с инсулином с максимальной концентрацией СТГ – 6,2 нг/мл (табл. 3). Тиреоидный профиль в пределах нормы.

Результаты стимуляционных проб

Проба с клофелином, февраль 2017 г.							
Точка, мин	0	15	30	45	60	90	120
СТГ мг/мл	0,34	1,08	1,94	5,28	7,11	4,44	3,33
Проба с леводопой, февраль 2017 г.							
Точка, мин	0	45	120	150			
СТГ нг/мл	0,37	6,09	3,18	3,18			
Проба с инсулином, ноябрь 2020 г.							
Точка мин	0	15	30	45	60	90	120
Глюкоза, ммоль/л	5,0	2,7	2,9	3,6	3,5	4,3	4,6
СТГ, мг/мл	0,07	0,143	6,2	5,8	3,2	1,15	0,34

Инструментальные обследования. На рентгенографии кистей рук костный возраст соответствует 6 годам. КТ легких: картина сохраняющегося участка округлой консолидации нижней доли левого легкого (вероятно, округлый инфильтрат). Бронхоскопическое исследование: выявлен ателектаз левого нижнедолевого бронха (НДБ), левосторонний нижнедолевой гнойный эндобронхит 2-й степени активности. Результаты исследования объясняли длительный кашель с трудноотделяемой мокротой. МРТ головного мозга с контрастированием: данных об объемном образовании нет, очаговых изменений головного мозга нет. Консультация генетика, ноябрь 2020 года: диагноз «гипофизарный нанизм» сохраняется, рекомендовано генетическое исследование образцов крови для подтверждения диагноза наследственного заболевания (незавершенного остеогенеза, галактоземии II–III типа, глутаровой ацидурии, альтернативного гена адреногенитального синдрома) путем высокопроизводительного экзомного секвенирования. На основании проведенных лабораторных и инструментальных обследований, консультаций специалистов ребенку выставлен диагноз. Основной клинический диагноз: Ахондроплазия. Сопутствующий диагноз: Парциальный дефицит гормона роста (SDS) -5,04. Левосторонний нижнедолевой гнойный эндобронхит 2-й степени активности.

Проведено этиотропное лечение антибактериальными препаратами. Назначение заместительной гормональной терапии гормоном роста является нецелесообразным у пациентов с ахондроплазией, так как существенно не влияет на конечный рост больных.

Представленный клинический случай демонстрирует несовершенство диагностического подхода в постановке диагноза редкого орфанного заболевания. Ребенок с ярко выраженными стигмами дисэмбриогенеза с рождения наблюдался педиатром. Единственный клинический симптом, который был выделен специалистами, – отставание в росте.

Имеет место принципиальное отличие механизмов формирования задержки роста при соматотропной недостаточности и ахондроплазии. Специфические мутации в гене FGFR3 при ахондроплазии при-

водят к замене Gly380Arg. В норме активация FGFR3 тормозит пролиферацию хондроцитов в ростовой пластинке, помогая координировать рост и дифференцировку хондроцитов с ростом и дифференцировкой клеток-предшественниц кости. При ахондроплазии постоянная активизация белка FGFR3 на фоне мутации неправильно тормозит пролиферацию хондроцитов в ростовой пластинке, что приводит к укорочению длинных трубчатых костей и аномальному формированию других костей. В этом случае заместительная терапия гормоном роста не имеет точек приложения и не может быть показана пациентам с такой патологией.

При гипопитуитаризме происходит полное выпадение или снижение секреции одного или более гормонов передней доли гипофиза. Когда речь идет о задержке роста, она связана со снижением/выпадением функции соматотропного гормона. Среди врожденных форм дефицита роста выделяют изолированные дефекты гена гормона роста (ГР) или рецептора гена, множественные дефекты, связанные с дефектом гена Pit-1, дефектом гена Prop-1, а также других форм (HESX1, POU1F1, Lhx3, LHX4). При всех формах заболевания нарушается регуляция синтеза и секреции соматотропного гормона, что определяет необходимость заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста. Терапия гормоном роста позволяет ребенку достигнуть генетически прогнозируемого роста и адекватной социальной адаптации.

В настоящем клиническом случае комплексное обследование больной начато только в возрасте 5 лет. Отсутствовала концентрация внимания педиатра, наблюдающего ребенка с рождения, на явно выраженных стигмах дисэмбриогенеза, отставании в росте с первых месяцев жизни, жалобах на длительные патологические проявления со стороны органов дыхания. Сбор анамнеза жизни и заболевания проводился поверхностно, не учитывались факторы, которые могли способствовать более раннему направлению ребенка на консультацию к эндокринологу и генетику: отягощенная наследственность, близкородственный брак. Данный клинический случай является примером фиксации врачей на более часто встречающихся за-

болеваниях (соматотропная недостаточность) с отсутствием настороженности по диагностике редких форм болезни, при том что своевременная постановка правильного диагноза определяет тактику ведения пациента, лечение и дальнейший прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное обследование ребенка, сбор анамнеза жизни с подробными данными антропометрии и клиническими проявлениями, анамнеза заболевания и наследственности, а также своевременное генетическое обследование имеют большое значение для диагностики орфанных заболеваний. Для здоровых родителей ребенка с ахондроплазией риск заболевания у других детей низкий, но выше, чем в общей популяции. Если один из родителей болен ахондроплазией, риск повторения у каждого ребенка равен 50 % с учетом аутосомно-доминантного наследования

заболевания с полной пенетрантностью. Пренатальная диагностика до 20-й недели гестации возможна только при молекулярном тестировании ДНК плода, за исключением тяжелой танатоформной дисплазии, которая может быть диагностирована на ультразвукографии ранее 24-й недели гестации. В конце беременности диагноз может быть установлен рентгенографией костей плода.

Такой подход позволит углубить и систематизировать знания о различных заболеваниях и патологических состояниях, проявляющихся сходной клинической симптоматикой, и обосновать диагностические алгоритмы. Сложности диагностики редких орфанных форм требуют дальнейшего изучения, широкого представления нетипичных случаев заболевания на конференциях и в печати.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попков А. В., Швецов В. И. Ахондроплазия. М.: Медицина, 2001. 196 с.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014. 561 с.
3. Арсентьев В. Г., Баранов В. С., Шабалов Н. П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. СПб.: СпецЛит, 2014. 188 с.
4. Chae Y. K., Ranganath K., Hammerman P. S., Vaklavas C., Mohindra N., Kalyan A., Matsangou M., Costa R., Carneiro B., Villafior V. M., Cristofanilli M., Giles F. J. Inhibition of the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Pathway: The Current Landscape and Barriers to Clinical Application // *Oncotarget*. 2017. No. 8 (9). P. 785–813.
5. 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. No. 37 (4). P. 622–624.
6. Shiang R., Thompson L. M., Zhu Y. Z., Church D. M., Fielder T. J., Bocian M., Winokur S. T., Wasmuth J. J. Mutations in the Transmembrane Domain of FGFR3 Cause the Most Common Genetic Form of Dwarfism, Achondroplasia // *Cell*. 1994. P. 335–342.
7. Ньюсбаум Р. Л., Мак-Иннес Р. Р., Виллард Х. Ф. Медицинская генетика / пер. с англ. А. Ш. Латыпова; под ред. Н. П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 480–482.
8. Vajo Z., Francomano C. A., Wilkin D. J. The Molecular and Genetic Basis of Broblast Growth Factor Receptor 3 Disorders: The Achondroplasia Family of Skeletal Dysplasias, Muenke Craniosynostosis, and Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans // *Endocrine Reviews*. 2000. No. 48. P. 23–39.
9. Гирш Я. В. Современные подходы к диагностике и терапии эндокринных заболеваний в детском возрасте. Сургут: ИЦ СурГУ, 2016. 134 с.
10. Никитина И. Л., Скородок Ю. Л. Диагностика и лечение низкорослости в практике педиатра и эндокринолога. Новые клинические рекомендации // *Лечащий врач*. 2017. № 7. С. 48–51.

REFERENCES

1. Popkov A. V., Shveczov V. I. Axondroplaziya. Moscow: Medicina, 2001. 196 p. (In Russian).
2. Dedov I. I., Peterkova V. A. Federalnye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po vedeniyu detej s endokrinnyimi zabolovaniyami. Moscow: Praktika, 2014. 561 p. (In Russian).
3. Arsentev V. G., Baranov V. S., Shabalov N. P. Nasledstvennye zabolovaniya soedinitelnoi tkani, kak konstitucionalnaya prichina poliorgannykh narushenij u detej. Saint Petersburg: SpeczLit, 2014. 188 p. (In Russian).
4. Chae Y. K., Ranganath K., Hammerman P. S., Vaklavas C., Mohindra N., Kalyan A., Matsangou M., Costa R., Carneiro B., Villafior V. M., Cristofanilli M., Giles F. J. Inhibition of the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Pathway: The Current Landscape and Barriers to Clinical Application // *Oncotarget*. 2017. No. 8 (9). P. 785–813.
5. 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. No. 37 (4). P. 622–624.
6. Shiang R., Thompson L. M., Zhu Y. Z., Church D. M., Fielder T. J., Bocian M., Winokur S. T., Wasmuth J. J. Mutations in the Transmembrane Domain of FGFR3 Cause the Most Common Genetic Form of Dwarfism, Achondroplasia // *Cell*. 1994. P. 335–342.
7. Niussbaum R. L., Mak-Innes R. R., Villard Kh. F. Meditsinskaia genetika / Trans. A. Sh. Latypov; Ed. N. P. Bochkov. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. P. 480–482. (In Russian).
8. Vajo Z., Francomano C. A., Wilkin D. J. The Molecular and Genetic Basis of Broblast Growth Factor Receptor 3 Disorders: The Achondroplasia Family of Skeletal Dysplasias, Muenke Craniosynostosis, and Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans // *Endocrine Reviews*. 2000. No. 48. P. 23–39.
9. Girsh Ya. V. Sovremennye podkhody k diagnostike i terapii endokrinnykh zabolovaniy v detskom vozraste. Surgut: ITs SurGU, 2016. 134 p. (In Russian).
10. Nikitina I. L., Skorodok Yu. L. Diagnostika i lechenie nizkoroslosti v praktike pediata i endokrinologa. Novye klinicheskie rekomendatsii // *Lechashchii vrach*. 2017. No. 7. P. 48–51. (In Russian).

11. Bonafe L., Cormier-Daire V., Hall C., Lachman R., Mortier G., Mundlos S., Nishimura G., Sangiorgi L., Savarirayan R., Sillence D., Spranger J., Superti-Furga A., Warman M., Unger S. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders 2015 Revision // American Journal of Medical Genetics. Part A. 2015. No. 167 A (12). P. 65–73.
12. Korkmaz H. A., Hazan F., Dizdarer C., Tükün A. Hypochondroplasia in a Child with 1620CG (Asn540Lys) Mutation in FGFR3 // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2012. No. 4. P. 220–222.
13. Rousseau F., Bonaventure J., Legeai-Mallet L., Pelet A., Rozet J. M., Maroteaux P., Le Merrer M., Munnich A. Mutations in the Gene Encoding Broblast Growth Factor Receptor-3 in Achondroplasia // Nature. 1994. No. 371. P. 252–254.
11. Bonafe L., Cormier-Daire V., Hall C., Lachman R., Mortier G., Mundlos S., Nishimura G., Sangiorgi L., Savarirayan R., Sillence D., Spranger J., Superti-Furga A., Warman M., Unger S. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders 2015 Revision // American Journal of Medical Genetics. Part A. 2015. No. 167 A (12). P. 65–73.
12. Korkmaz H. A., Hazan F., Dizdarer C., Tükün A. Hypochondroplasia in a Child with 1620CG (Asn540Lys) Mutation in FGFR3 // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2012. No. 4. P. 220–222.
13. Rousseau F., Bonaventure J., Legeai-Mallet L., Pelet A., Rozet J. M., Maroteaux P., Le Merrer M., Munnich A. Mutations in the Gene Encoding Broblast Growth Factor Receptor-3 in Achondroplasia // Nature. 1994. No. 371. P. 252–254.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гирш Яна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: yanaef@yandex.ru

Седова Екатерина Вячеславовна – клинический ординатор, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: katrin.94@bk.ru

Тепляков Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: atepliakov@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Yana V. Girsh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Russia.

E-mail: yanaef@yandex.ru

Ekaterina V. Sedova – Resident Medical Officer, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: katrin.94@bk.ru

Andrey A. Teplyakov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University, Russia.

E-mail: atepliakov@yandex.ru