

©Team of authors, 2020 / ©Коллектив авторов, 2021

Cervico-medullary compression in children with achondroplasia: diagnosis and treatment

D.A. Reshchikov, V.V. Palm, I.G. Vasiliev, I.V. Rasskazchikova

RCCH FSAEI HE RSRMU n.a. N.N. Pirogov, Moscow, Russia
Contacts: Reshchikov Dmitry – reshchikovdm@gmail.com

Цервико-медуллярная компрессия у детей с ахондроплазией: диагностика и лечение

Д.А. Решиков, В.В. Пальм, И.Г. Васильев, И.В. Рассказчикова

ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
Контакты: Решиков Дмитрий Александрович – e-mail: reshchikovdm@gmail.com

软骨发育不全患儿颈髓压迫的诊断与治疗

D.A. Reshchikov, V.V. Palm, I.G. Vasiliev, I.V. Rasskazchikova

RCCH FSAEI HE RSRMU n.a. N.N. Pirogov, Moscow, Russia
通讯作者: Reshchikov Dmitry – reshchikovdm@gmail.com

Doi: 10.25792/HN.2021.9.1.45-53

The most severe conditions in children with achondroplasia are associated with cervicomedullary compression caused by foramen magnum stenosis and hydrocephalus. The probability of a sudden death syndrome in sleep in the first year of life is up to 7.5%. The timely and complete diagnosis of such conditions and, if necessary, surgical treatment are of great importance.

Aim of the study: to choose complex diagnostic procedures, determine the indications for surgical treatment and evaluate the results of the treatment.

Material and methods. Since 2015, 51 children with achondroplasia have been examined. The diagnosis was confirmed by molecular genetic testing for all the children. We used MRI with SagFlow Visualization, polysomnography, neuroophthalmological examination, and assessment of neurological status.

Results. Foramen magnum stenosis with cervicomedullary compression was detected in 31 patients. In some cases, we detected a myelopathy zone with extensions to caudal zone of brain stem. Papilledema was observed in only 1 patient. Muscular hypotension was present in all patients. In 26 cases, there was a tetraparesis from 3.5 to 4 points. Hydrocephalus was detected in 29 cases. We conducted 14 polysomnographic studies. Nineteen 19 underwent surgery. Foramen magnum decompression with C1-laminectomy without duraplasty was used. The follow-up duration was from 6 to 24 month. The apnea frequency reduced both clinically and according to the polysomnography results. The hydrocephalus degree decreased, with recovering CSF flow at the foramen magnum level, and the paresis degree decreased. Until now, vp-shunt has not been used in practice.

Discussion. Children with achondroplasia suffer from narrowing of the natural openings of the skull base. The foramen magnum stenosis leads to the ischemic disorders in the cervicomedullary region, while the spread of a lesion to the caudal parts of the brainstem damages respiratory center. Ultimately, central sleep apnea develops, which is the reason for the development of sudden death syndrome in sleep. The degree of compression is determined according to the Y. Yamada methodology - low, high compression and no compression. The genesis of hydrocephalus is mainly associated with a violation of the venous outflow through the jugular veins in the area of narrowed foramen jugularis. But, in addition to this, violation of the passage of cerebrospinal fluid through a narrow foramen magnum is important. Recovery of cerebrospinal fluid movement reduces the severity of hydrocephalus and allows to avoid the installation of a shunt system.

Conclusions. The proposed diagnostic tactics allows us to fully determine the presence of life-threatening conditions in children with achondroplasia. Timely neurosurgical treatment completely eliminates the possibility of developing sudden death syndrome in sleep and reduces the manifestations of intracranial hypertension.

Key words: achondroplasia, foramen magnum stenosis, cervicomedullary compression, central sleep apnea, decompression of the cranio-vertebral junction, cervical myelopathy

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation: Reshchikov D.A., Palm V.V., Vasiliev I.G., Rasskazchikova I.V. Cervico-medullary compression in children with achondroplasia: diagnosis and treatment. *Head and neck. Russian Journal.* 2021;9(1):45–53 (In Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

Наиболее тяжелые состояния у детей с ахондроплазией связаны с цервико-медуллярной компрессией, вызванной стенозом большого затылочного отверстия (БЗО) и гидроцефалией. Вероятность возникновения синдрома внезапной смерти во сне на первом году жизни составляет до 7,5%. Очень важной представляется задача своевременной и полной диагностики таких состояний и при необходимости – хирургического лечения.

Цель работы. Выбор диагностических методик, определение показаний к хирургическому лечению и оценка результатов проведенного лечения.

Материал и методы. На сегодняшний день с 2015 г. обследован 51 ребенок с ахондроплазией. У всех детей диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом. В диагностике использовались: магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в стандартных режимах+фазоконтрастная МРТ, полисомнография, нейроофтальмологическое обследование, оценка неврологического статуса.

Результаты. Стеноз БЗО с цервико-медуллярной компрессией выявлен у 31 пациента. В ряде случаев выявлялась зона дисциркуляторных изменений в цервико-медуллярном регионе. Застойные явления на глазном дне были только у 1 пациента. Мышечная гипотония присутствовала у всех пациентов. В 26 случаях имелся тетрапарез от 3,5 до 4,0 баллов. Гидроцефалия обнаружена в 29 случаях. Проведено 14 полисомнографических исследований. Оперированы 19 пациентов. Выполнена костная декомпрессия кранио-вертебрального перехода. Катамнез от 3 месяцев до 3,5 года. Рецидивов не наблюдалось. Все результаты удовлетворительные – отсутствие стеноза и цервико-медуллярной компрессии, исчезновение зоны миелопатии, восстановление ликворотока, снижение внутричерепной гипертензии, уменьшение степени выраженности пареза.

Обсуждение. При ахондроплазии происходит нарушение формирования костной ткани. В результате возникают сужения естественных отверстий основания черепа. Сужение БЗО приводит к появлению ишемических нарушений в цервико-медуллярной зоне, а распространение повреждения на каудальные отделы ствола приводит к поражению ядер дыхательного центра. В конечном итоге развиваются центральные апное сна, что и является причиной развития синдрома внезапной смерти во сне. Степень выраженности компрессии определяется согласно методике Y. Yamada – низкая, высокая компрессия и отсутствие компрессии. Генез гидроцефалии связан в основном с нарушением венозного оттока по яремным венам в области суженных яремных отверстий. Но в дополнение к этому и нарушение пассажа ликвора через стенозированное БЗО играет значительную роль в ее патогенезе. Восстановление ликворотока снижает степень выраженности гидроцефалии и позволяет избежать установки шунтирующей системы.

Выводы. Предложенная диагностическая тактика позволяет в полном объеме определить наличие жизнеугрожающих состояний у детей с ахондроплазией. А вовремя проведенное нейрохирургическое лечение полностью исключает возможность развития синдрома внезапной смерти во сне и уменьшает проявления внутричерепной гипертензии

Ключевые слова: ахондроплазия, стеноз большого затылочного отверстия, цервико-медуллярная компрессия, центральные апное сна, декомпрессия краниовертебрального перехода, шейная миелопатия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Решиков Д.А., Пальм В.В., Васильев И.Г., Рассказчикова И.В. Цервико-медуллярная компрессия у детей с ахондроплазией: диагностика и лечение. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2021;9(1):45–53

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

软骨发育不全儿童最严重的情况与颈髓有关，由枕骨大孔狭窄和脑积水引起的压迫。一个概率：出生后第一年睡眠中的猝死综合症高达7.5%。及时和完整的对这种情况的诊断以及必要时的手术治疗非常重要。

研究目的：选择复杂的诊断程序，确定适应症，手术治疗并评估治疗结果。

材料与方法：自2015年以来，共检查了51名软骨发育不全的儿童。通过对所有儿童的分子遗传学测试证实了该诊断。我们使用MRI与SagFlow可视化，多导睡眠图，神经眼科检查和神经状态评估。

结果：在31例患者中检测到伴有颈髓压迫的枕骨大孔狭窄。在某些情况下，我们检测到脊髓病变区延伸至脑干尾区。仅1例患者出现视神经乳头水肿。所有患者均出现肌肉性低血压。26例患者出现四肢瘫痪3.5~4分。检测到脑积水29例。我们进行了14次多导睡眠图研究。十九人接受了手术。使用C1椎板切除术无硬膜成形术的枕骨大孔减

压术。随访时间为6至24个月。根据多导睡眠图结果，呼吸暂停频率在临床上和临床上均降低。脑积水程度下降，枕骨大孔水平脑脊液流量恢复，轻瘫程度下降。到目前为止，vp分流器尚未在实践中使用。

讨论：软骨发育不全的儿童颅底自然开口变窄。枕骨大孔狭窄导致颈髓区域的缺血性疾病，而病变扩散到脑干尾部会损害呼吸中枢。最终，中枢性睡眠呼吸暂停发展，这是睡眠中猝死综合征发展的原因。根据Y.Yamada方法确定压缩程度—低，高压缩和无压缩。脑积水的发生主要与颈静脉狭窄区域颈静脉的静脉流出有关。但是，除此之外，侵犯脑脊液通过狭窄的枕骨大孔是重要的。脑脊液运动的恢复降低了脑积水的严重程度，并允许避免安装分流系统。

结论：所提出的诊断策略使我们能够充分确定软骨发育不全儿童存在危及生命的疾病。及时的外科治疗完全消除了睡眠中发生猝死综合征的可能性，并减少了颅内高压的表现。

关键词：软骨发育不全，枕骨大孔狭窄，颈髓压迫，中枢性睡眠呼吸暂停，颅-椎交界处减压，颈椎病

利益冲突：作者没有利益冲突要声明。

基金：这项研究没有资金。

引用：**Reshchikov D.A., Palm V.V., Vasiliev I.G., Rasskazhikova I.V. Cervico-medullary compression in children with achondroplasia: diagnosis and treatment. Head and neck. Russian Journal. 2021;9(1):45–53 (In Russian).**

作者负责所提供数据的原创性以及发布说明性材料（表格，图形，患者照片）的可能性。

Введение

Ахондроплазия – довольно часто встречающаяся скелетная аномалия. В результате нарушения остеогенеза пациенты имеют характерный фенотип. Наряду с нарушением строения костей конечностей имеется аномалия развития основания черепа, в результате которой могут развиваться патологические состояния, приводящие к инвалидизации и смерти пациента. Разработка диагностической тактики, определение показаний к оперативному лечению и выбор методологии хирургии являются довольно важными задачами в комплексном лечении таких пациентов.

Термин «ахондроплазия» впервые был использован Жюлем Поротом в 1878 г., а в 1900 г. Пьер Мари описал основные фенотипические особенности у детей и взрослых [2]. Хотя генетический дефект, вызывающий ахондроплазию, был идентифицирован только в 1994 г., археологические свидетельства этого расстройства были обнаружены в древнем Египте (2500 г. до н.э.) и в древних американских (300 г. до н.э.) популяциях [3]. Обнаружение скелетов, по-видимому, хондродистрофических индивидуумов в период между 7000 и 3000 г. до н.э. в Англии и в Соединенных Штатах показывает, что эта генетическая аномалия восходит, по крайней мере, к периоду неолита [4], что делает ахондроплазию древнейшей скелетной дисплазией в истории человечества.

В 2015 г. был пересмотрен перечень генетических нарушений строения скелета. Было зарегистрировано 436 различных скелетных дисплазий, и это число продолжает расти [1]. Ахондроплазия входит в это перечень. Более того, ахондроплазия считается редким заболеванием. К категории редких заболеваний относятся те патологические состояния, которые составляют менее 1 на 2000 в общей популяции. На сегодняшний день выявлено более 7000 редких заболеваний, до 80% которых составляют те, которые имеют генетическое происхождение и часто являются хроническими и опасными для жизни.

Ахондроплазия встречается с одинаковой частотой в обоих полах и во всех этнических группах [5]. Глобальная распро-

страненность, согласно данным Orphanet от 2017 г., составляет приблизительно 1 из 25 тыс. живорождений.

Данная патология является аутосомно-доминантным расстройством. Причина связана с мутацией в трансмембранном домене гена рецептора фактора роста фибробластов 3 типа (*FGFR3*), что приводит к замещению аминокислоты глицина аргинином в положении 380 (p.Gly380Arg или p.G380R) в 98% случаев. *FGFR3* представляет собой рецептор к тирозинкиназе, которая играет важную роль в развитии костей [7]. В 80% случаев данная мутация возникает спонтанно. Группу риска составляют пары, в которых возраст отца более 35 лет [8].

FGFR3 передает сигналы клеточному механизму, который регулирует пролиферацию, созревание и выживание хондроцитов, клеток, ответственных за рост костей, которые обнаруживаются в ростковых зонах. В результате происходит снижение их пролиферативной активности, что ведет к замедлению темпа роста костей, развивающихся по эндохондральному типу, что приводит к характерным фенотипическим проявлениям [9].

Подозрение на ахондроплазию может возникнуть при проведении пренатальной ультразвуковой диагностики в III триместре беременности. Отмечается некоторое укорочение конечностей, увеличение бипариетального размера головы, западение переносицы. После рождения ахондроплазия клинически проявляется короткими конечностями, особенно за счет проксимального сегмента, вытянутым туловищем с суженной грудной клеткой, макрокранией, западением носа, гипоплазией средней зоны лица, которая связана с замедленным ростом основания черепа.

Основные неврологические расстройства у таких пациентов связаны с цервикомедуллярной компрессией, вызванной стенозом большого затылочного отверстия (БЗО).

Еще в 1987 г. было проведено, пожалуй, самое масштабное исследование у больных этой категории, где на основе анализа более 700 пациентов с ахондроплазией различных возрастных групп было доказано, что основной причиной развития синдрома внезапной смерти во сне является цервикомедуллярная компрессия. Частота возникновения от 7,5% на первом году жизни и снижается до 2,5% к 5 годам жизни [10].

Материал и методы

С 2015 по 2019 г. в нейрохирургическом отделении Российской детской клинической больницы был обследован 51 пациент с ахондроплазией. Возраст пациентов составил от 6 до 24 месяцев, 1 ребенок был в возрасте 7,5 года. Практически не было разницы по половому признаку – 26 мальчиков, 25 девочек.

План обследования включал в себя молекулярно-генетическое исследование, внешний осмотр, оценку неврологического статуса пациента, офтальмологическое обследование, проведение МРТ головного мозга, также применялась полисомнография.

При внешнем осмотре отмечались характерные фенотипические проявления ахондроплазии, в первую очередь – низкорослость. У всех детей выявляли укорочения верхних и нижних конечностей. Макроцефалия, значительное преобладание мозгового черепа над лицевым, гипоплазия средней зоны лица, высокое готическое твердое небо, широкая кисть типа трезубца, брахидактилия наблюдались во всех случаях.

При неврологическом осмотре обращала на себя внимание расширенная венозная сеть на голове, при плаче происходило ее напряжение. Запрокидывание головы во сне наблюдалось в 24 случаях. У всех пациентов черепно-мозговая иннервация была сохранена. Снижение мышечного тонуса отмечено во всех случаях. При этом у 11 детей уровень пареза достигал 3,5 балла, а у 13 пациентов 4,0 баллов. В той или иной степени наблюдалась задержка моторного развития. В некоторых случаях родители предъявляли жалобы на кратковременные эпизоды задержки дыхания как во сне, так и в состоянии бодрствования.

Исследование глазного дна проводилось всем пациентам. И только у одного мальчика были выявлены застойные явления на глазном дне. Во всех остальных случаях картина глазного дна соответствовала норме.

В плане нейровизуализации во всех случаях использовалась МРТ головного мозга – стандартные T1 и T2 режимы в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях. В 34 случаях исследование было дополнено фазоконтрастной МРТ в сагиттальной плоскости. В 100% случаев обнаружено, что большая затылочная цистерна была крайне маленькой или вообще не визуализировалась. У 24 (49%) пациентов наблюдалось довольно значительное расширение супраселлярной цистерны. Расширение субарахноидальных пространств

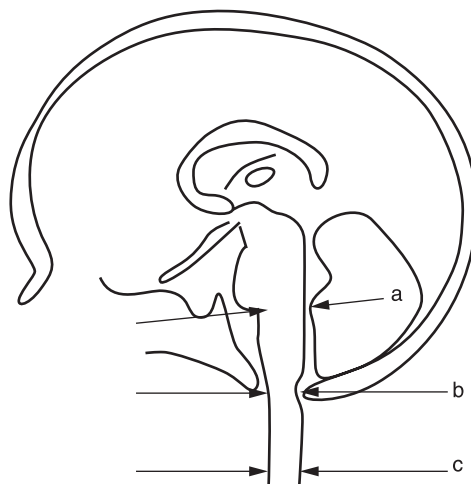


Рис. 1. Метод Y. Yamada количественной оценки степени цервикомедуллярной компрессии

a – толщина ствола мозга на уровне понто-медуллярной вырезки; b – толщина ствола мозга на уровне БЗО; c – толщина спинного мозга на уровне С3.

Figure: 1. Y. Yamada method for quantitative assessment of the degree of cervicomedullary compression

a – is the thickness of the brainstem at the level of the pontomedullary junction; b – is the thickness of the brainstem at the FM level; c – spinal cord thickness at the C3 level.

конвекса в той или иной степени выраженности обнаружено у всех обследуемых детей. Вентрикуломегалия выявлена в 29 (57%) случаях. У 31 (60%) пациента обнаружен стеноз БЗО и верхнешейного сегмента вертебрального канала на уровне С1 с признаками цервикомедуллярной компрессии. Градация степени компрессии основывалась на методе, предложенном Y. Yamada [11]: на T2-сагиттальных срезах оценивалось соотношение диаметра ствола мозга на уровне БЗО (в области стеноза), в области мосто-мозжечковой вырезки и шейного сегмента спинного мозга на уровне С3, где его диаметр обычно нормальный. На основе соотношений b/a и b/c выделено 3 варианта состояний: тяжелая компрессия $b/a < 0,6$ или $b/c < 1,0$; компрессия средней степени выраженности $b/a > 0,6$ и $b/c > 1,0$; отсутствие компрессии $b/a > 1,0$ и $b/c > 1,0$ (рис. 1, 2).

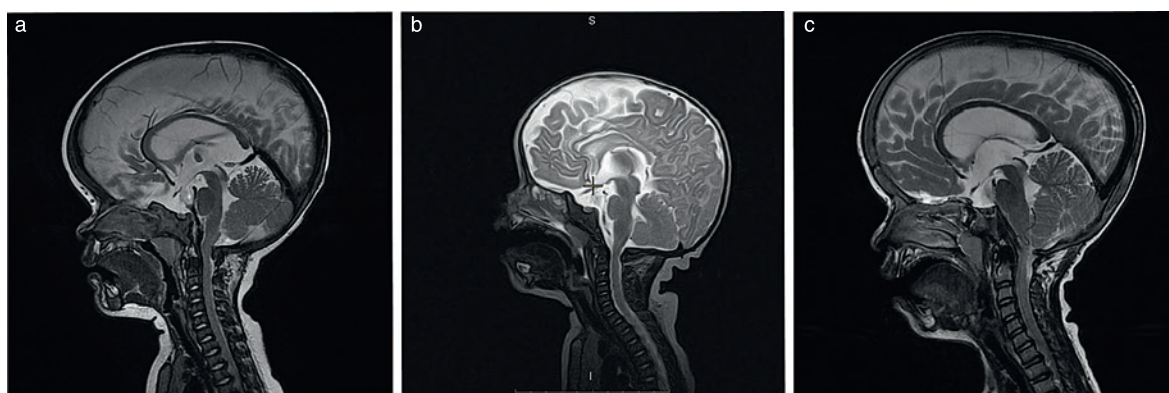


Рис. 2. Степень выраженности цервикомедуллярной компрессии a – умеренная компрессия, b – тяжелая компрессия; c – нет компрессии.

Figure: 2. The severity of cervicomedullary compression a – moderate compression, b – severe compression; s – no compression.

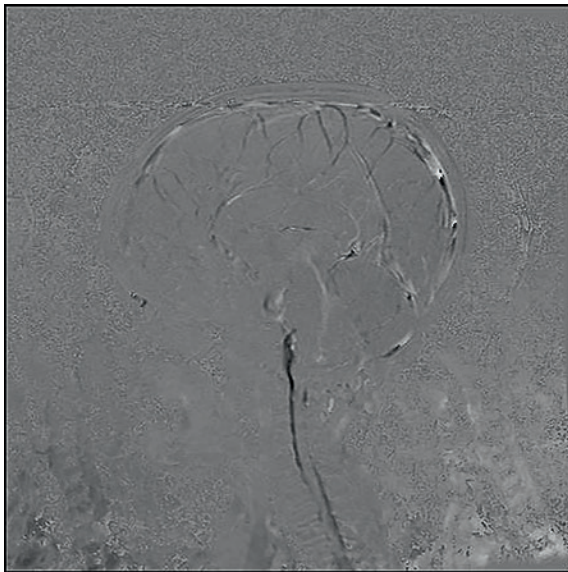


Рис. 3. Режим фазоконтрастной МРТ
Определяется отсутствие эффекта потока в области БЗО.
Figure: 3. Phase-contrast MRI mode
The absence of the flow effect in the FM area is determined.

В 13 (25%) исследованиях было выявлено наличие дисциркуляторной зоны в области верхнешейного сегмента спинного мозга с ее распространением в каудальные отделы ствола.

Что касается фазоконтрастной МРТ, то во всех случаях ее применения выявлено затруднение потока ликвора в области БЗО (рис. 3).

Полисомнография в виду ее специфичности и малодоступности была проведена не всем пациентам. Всего было выполнено 14 исследований. Стандартная полисомнографическая запись выполнялась во время ночного сна. Среднее время записи составляло 505 минут, среднее время сна – 483 минуты. Параметры включали билатеральную электроокулографию, электроэнцефалографию в центральных и затылочных отведениях, поверхностную электронейромиографию подбородочной мускулатуры, движения конечностей билатерально с *m. anterior tibialis*, oro-назальный воздушный поток, грудные и брюшные дыхательные движения, электрокардиографию, пульс-оксиметрию, интенсивность храпа. Критерием апное служило уменьшение амплитуды дыхательного потока до 20% и ниже или полное его отсутствие продолжительностью 10 секунд или более. В итоге мы получили в 12 случаях наличие центральных апное сна от 31 до 45 событий за ночь длительностью от 7,5 до 18,0 секунд, что соответствует легкой и средней степеням нарушений ритма сна. В 2 случаях отмечено нарушение obstructивного характера без наличия центральных апное (рис. 4).

На основе анализа полученных результатов обследования у 31 пациента имелись показания к оперативному вмешательству. В 19 случаях проведена декомпрессия кранио-verteбрального перехода. В 12 случаях родители по разным причинам отказались от лечения.

Техника хирургического вмешательства была следующей: положение ребенка на животе с фиксацией головы в положении максимальной флексии, проводили срединный кожный разрез от середины затылочной кости до остистого отростка С3. В среднем длина разреза не превышала 5 см. Скелетировали чешую затылочной кости, заднюю дужку С1-позвонка. Далее осуществляли краевую резекцию затылочной кости с удалением

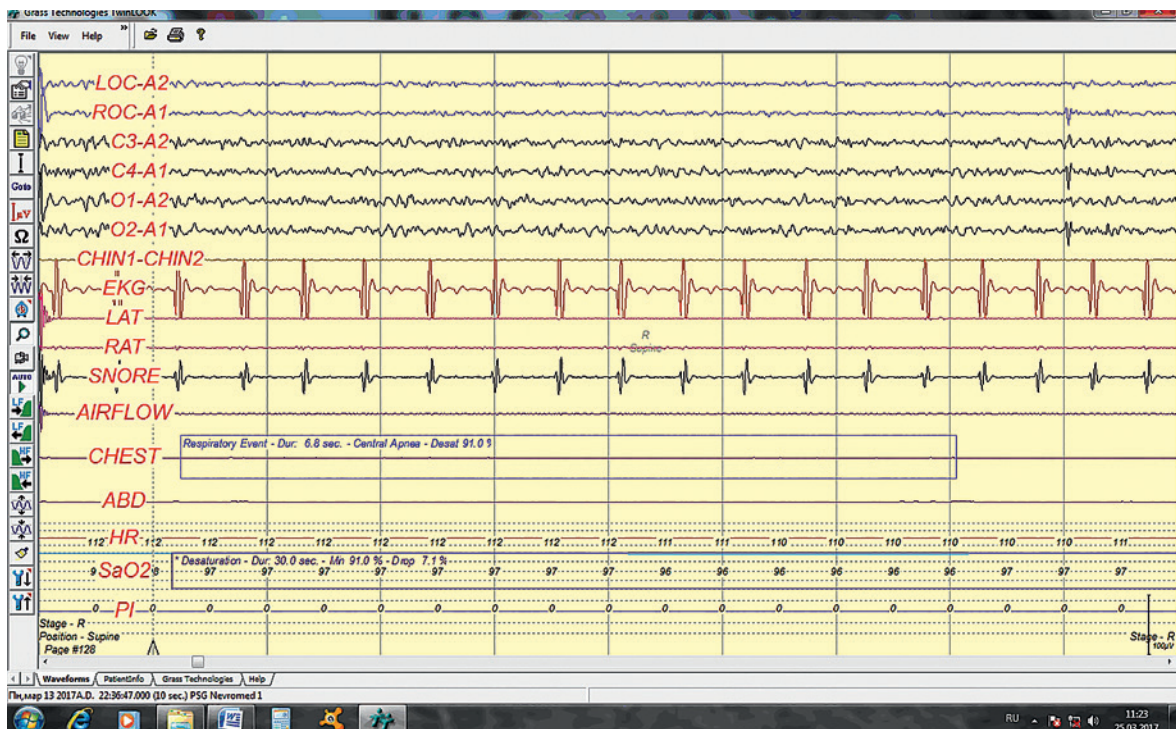


Рис. 4. Данные полисомнографии
Синим цветом обозначен эпизод центрального апное длительностью 6,8 секунды.
Figure: 4. Polysomnography data
A 6.8 second central apnea episode is shown in blue.

заднего полукольца БЗО, резекцию дужки С1-позвонка. Затем рассекали атлanto-окипитальную мембрану с обнажением твердой мозговой оболочки. Пластику твердой мозговой оболочки не проводили. Осуществляли гемостаз по ходу операции и окончательный. Накладывали послойные швы. Длительность операции составляла от 60 до 70 минут и операция не сопровождалась каким-либо значительным кровотечением.

Катамнез составил от 4 месяцев до 3 лет. Контрольное обследование включало в себя МРТ в прежних режимах в сроках 3–6 месяцев после операции, затем 12 и 18 месяцев. Контрольная полисомнография была проведена в 6 случаях. Оценка неврологического статуса проводилась в моменты визита пациентов.

Улучшение нейрорентгенологической картины отмечено во всех 19 случаях. По данным МРТ выявлено отсутствие признаков стеноза БЗО и цервико-медуллярной компрессии, что подтверждено, согласно методике Y. Yamada. В режиме фазоконтрастной МРТ отчетливо наблюдался эффект потока в области краниовертебрального перехода; отмечено появление т.н. феномена ликворной дорожки на Т2-сагитальных сканах. Во всех случаях отмечено уменьшение размеров желудочков мозга. Клинически мы наблюдали уменьшение степени пареза, отсутствие признаков интракраниальной гипертензии, улучшение темпов развития ребенка (рис. 6, 7).

Обсуждение

В той или иной степени выраженности вентрикуломегалия присутствует практически у всех пациентов с ахондроплазией [12–15]. В исследовании T. Bosemani [16] доказана статистически значимая более высокая степень развития вентрикуломегалии у детей с ахондроплазией, чем у возрастной нормы. Соответственно, выделяют две основные формы гидроцефалии – обструктивную и необструктивную. Нарушение формирования основания черепа приводит к затруднению венозного оттока по яремным венам через стенозированные яремные отверстия, что вызывает хроническую венозную гипертензию и является причиной развития необструктивной гидроцефалии, проявляющейся не только вентрикулодилатацией, но и расширением субарахноидальных пространств конвекса [17]. В свою очередь обструктивная гидроцефалия у пациентов с ахондроплазией встречается реже и может быть связана с нарушением пассажа ликвора через стенозированное БЗО [3, 16].

В настоящее время в литературе ведутся споры о том, что является все-таки основной причиной развития гидроцефалии у детей с ахондроплазией – стеноз яремных отверстий или нарушение пассажа ликвора через стенозированное БЗО. Так, Y. Yamada показал в своей работе уменьшение степени вентрикуломегалии в результате декомпрессии БЗО. В дополнение к этому K. Bruhl и соавт. [18] зарегистрировали связь между степенью стеноза БЗО и выраженностью вентрикуломегалии. [4]. С другой стороны, в ряде исследований доказано, что стеноз яремных отверстий может играть ведущую роль в развитии гидроцефалии. Так, T. Lundar и соавт. сообщили об уменьшении выраженности гидроцефалии после костной декомпрессии яремных отверстий [19]. Кроме того, Rollins и соавт. и Moritani и соавт. показали положительную корреляцию между размерами желудочков мозга и степенью стеноза яремных отверстий [20]. Однако существует ряд работ, подтверждающих обе выдвинутые теории [16, 17].

Ликворопродукция, заполнение эмиссарных вен и менингеальных сосудов, сужение яремных отверстий в основании

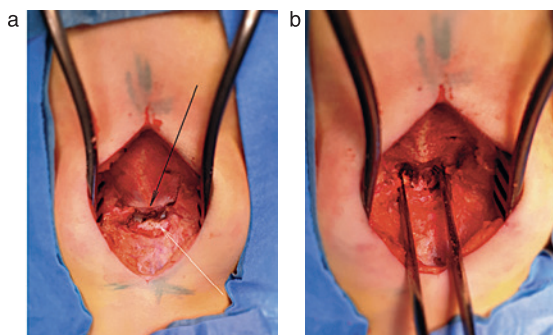


Рис. 5. Интраоперационная картина

a – скелетирована чешуя затылочной кости, выделен задний край БЗО (черная стрелка), дужка С1-позвонка (белая стрелка), b – проведена резекция заднего края БЗО, дужки С1-позвонка.

Figure: 5. Intraoperative picture

a - the squama of the occipital bone uncovered, the posterior edge of FM (black arrow) and the arch of the C1 vertebra (white arrow) are allocated, b - the posterior edge of FM, the arch of the C1 vertebra were resected.

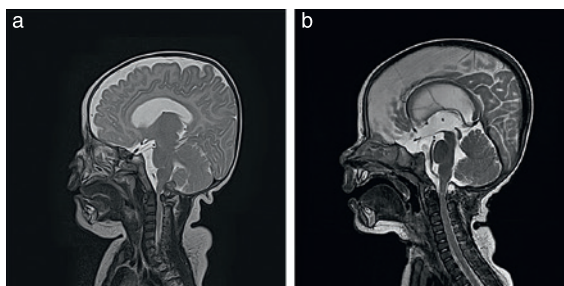


Рис. 6. Результат лечения

a – стеноз тяжелой степени (толщина спинного мозга на уровне С1 2 мм); b – тот же ребенок через 1 месяц после операции.

Figure: 6. Treatment result

a - severe stenosis (thickness of the spinal cord at the C1 level 2 mm); b – the same child 1 month after surgery.

череп, стеноз БЗО кажутся взаимосвязанными, чтобы создать видимое равновесие ликвородинамики с компенсацией степени расширения желудочков мозга у детей с ахондроплазией. В частности, формирование компенсаторных сосудов может играть существенную роль в отсутствии прогрессирования вентрикуломегалии у детей с ахондроплазией. [18, 19]. Несмотря на стеноз БЗО и яремных отверстий только у 10–15% детей развивается прогрессирующая гидроцефалия, требующая нейрохирургического лечения [8, 20, 21]. В наших наблюдениях отмечалось уменьшение степени выраженности вентрикуломегалии, исчезновение ранее выявленной зоны перивентрикулярного отека после декомпрессии краниовертебрального перехода. Клинически мы выявляли уменьшение проявлений внутричерепной гипертензии – снижалось напряжение родничка, становилась менее выраженной венозная сеть на голове, происходила нормализация сна. Таким образом, мы подтвердили комплексную теорию возникновения гидроцефалии, описанную ранее. Стоит отметить, что истинная окклюзионная гидроцефалия у детей с ахондроплазией встречается крайне редко.

У пациентов с ахондроплазией широко распространены нарушения ритма дыхания. Потенциально, нарушения дыхания

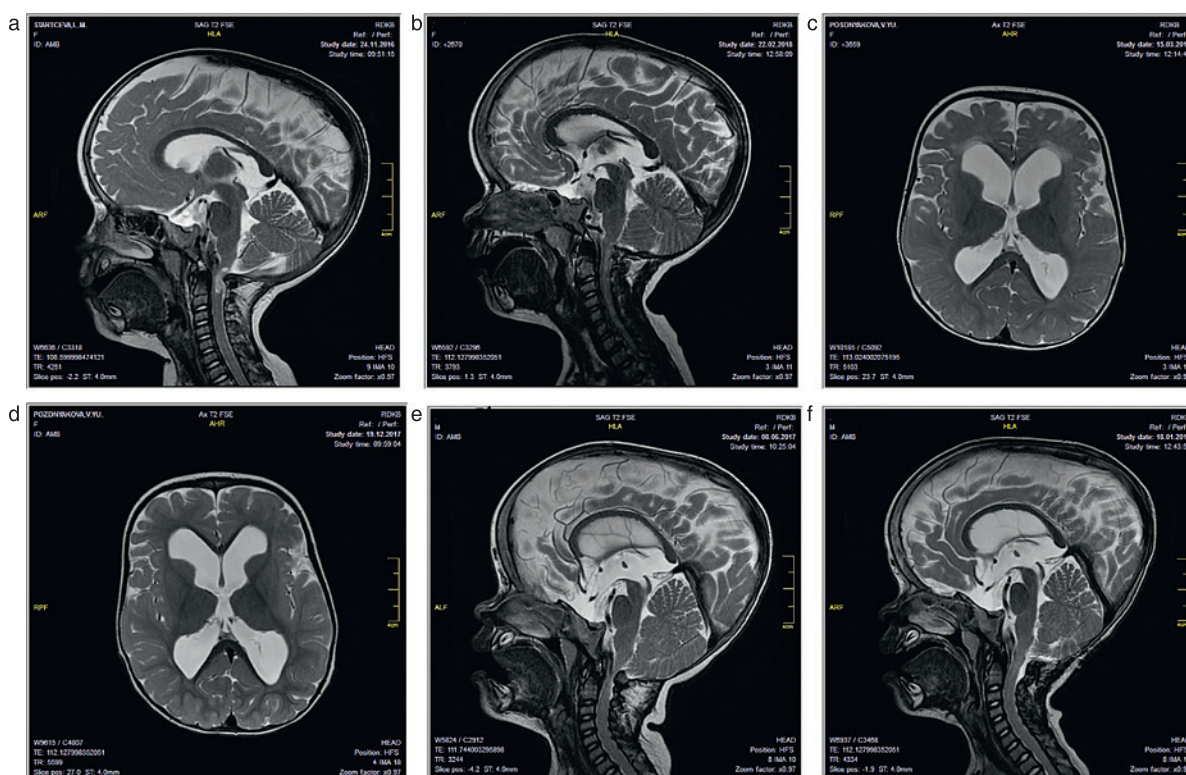


Рис. 7. а, б – на фоне стеноза отчетливо визуализируется зона дисциркуляторных изменений и ее исчезновение после операции; с, d – в дооперационном периоде на фоне вентрикуломегалии определяется зона перивентрикулярного отека и ее исчезновение после операции; е, f – зона стеноза с компрессией ликворных пространств и появление «ликворной дорожки» после операции.

Figure: 7. а, б – against the background of stenosis, the zone of discirculatory changes and its disappearance after the operation are clearly visualized; с, d – in the preoperative period against the background of ventriculomegaly, the zone of periventricular edema and its disappearance after the operation are determined; е, f – area of stenosis with compression of CSF spaces and the appearance of a “CSF pathway” after surgery.

во сне, включая обструктивные апноэ, центральные апноэ, рестриктивную болезнь легких и нарушения регуляции вентиляционной дыхательной мускулатуры, могут привести к хронической дыхательной недостаточности или более серьезным последствиям [21–25]. Кроме того, частота развития синдрома внезапной смерти во сне у пациентов этой группы, по крайней мере, частично приписывается центральному апноэ во сне в результате цервико-медуллярной компрессии [26–28]. Проведение МРТ головного мозга и краниоцервикального региона стало рутинной процедурой для диагностики стеноза БЗО и цервико-медуллярной компрессии у детей первого полугодия жизни с подозрением на ахондроплазию. [29]. Однако риск возникновения осложнений в результате анестезиологического пособия заставил многих исследователей обратиться к более безопасным методикам. Одной из них является полисомнография, которая объективно оценивает дыхательные паттерны во время сна и часто проводится у детей для оценки нарушения дыхания во сне.

Генез центральных нарушений ритма дыхания заключается в нарушении кровообращения в области вентральной группы нейронов дыхательного центра при компрессии продолговатого мозга. В результате не происходит акта вдоха. Впервые связь между центральным апноэ, стенозом БЗО и синдромом внезапной смерти во сне сообщили D.C. Stokes и соавт. [26] J.T. Necht и соавт. [10, 28] показали, что костные изменения, выявляющиеся при ахондроплазии, могут оказать значительное

влияние на смертность детей. В группе из 781 пациента риск внезапной смерти в возрасте до 1 года и в возрасте 4 лет составлял 7,5 и 2,5% соответственно. Авторы предположили наличие связи между стенозом БЗО и регуляцией акта дыхания в дыхательном центре, которое может привести к смерти. Однако не было представлено никаких данных в поддержку этой взаимосвязи. В работах S. Julliard и соавт. (2012) [31] и K.K. White (2015) [30] было показано, что наличие центрального апноэ сна не коррелирует со степенью стеноза БЗО. По нашим наблюдениям, также не прослеживается этой взаимосвязи. У части пациентов при наличии стеноза высокой степени с выявляемой зоной миелопатии в цервико-медуллярной области отсутствовали эпизоды центральных нарушений ритма дыхания. И, напротив, при отсутствии стеноза БЗО выявлялись длительные центральные апноэ сна.

Таким образом, полисомнография, безусловно, является достаточно информативным методом диагностики дыхательных нарушений при стенозе БЗО. Однако она не может быть использована изолированно для диагностики цервико-медуллярной компрессии, а только в комплексе с нейровизуализацией.

Заключение

На сегодняшний день большинство исследователей приходят к выводу о необходимости использования МРТ как рутинного метода диагностики стеноза БЗО и гидроцефалии у детей с

ахондроплазией. Подчеркивается, что нейровизуализация должна быть проведена всем подобным детям в течение первого полугодия жизни. Однако существует и другая точка зрения – проведение нейровизуализации только при клинических проявлениях компрессии цервико-медуллярного региона. Показаниями к хирургическому лечению является наличие комбинации двух симптомов из четырех: наличие стеноза БЗО, выявление зоны миелопатии в цервико-медуллярном регионе, наличие центральных апное сна по данным полисомнографии, грубая вентрикуломегалия с признаками декомпенсации ликвородинамики. Костная декомпрессия краниовертебральной зоны без пластики твердой мозговой оболочки эффективна и позволяет избежать развития смертельно опасных состояний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Geneviève B., Legeai-Mallet L., Finidori G., et al. Achondroplasia. 2008;22(1):3–18. Doi: 10.1016/j.berh.2007.12.008.
- 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.
- Ortega A., Hernández J., Fuentes Luis A. La acondroplasia, algo más que una cuestión de altura. *AFAPA*. 2008.
- Bonafé L., et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am. J. Med. Genet. A*. 2015;167A(12): 2869–92. Doi: 10.1002/ajmg.a.37365.
- Horton W.A., Hall J.G., Hecht J.T. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370(9582):162–72. Doi: 10.1016/S0140-6736(07)61090-3.
- Narayana J., Horton W.A. Molecular Genetics of Achondroplasia. *eLS*, 2013.
- He L., Horton W., Hristova K. Physical Basis behind Achondroplasia, the Most Common Form of Human Dwarfism. *J. Biol. Chem.* 2010;285(39):30103–14. Doi: 10.1074/jbc.M109.094086.
- Natacci F., Baffico M., Cavallari U., et al. Clinical Report Germline Mosaicism in Achondroplasia Detected in Sperm DNA of the Father of Three Affected Sibs. *Am. J. Med. Genet. A*. 2008;146A:784–86. Doi: 10.1002/ajmg.a.32228.
- Lee Y.C., Song I.W., Pai Y.J., et al. Knock-in human FGFR3 achondroplasia mutation as a mouse model for human skeletal dysplasia. *Sci. Rep.* 2017;7:43220. Doi: 10.1038/srep43220.
- Hecht J.T., Francomano C.A., Hirtton W.A., Annegers J.F. Mortality in Achondroplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 1987;41:454–64.
- Yamada Y., Yutaka H., Otsubo Y., Sekido K. Surgical management of cervicomedullary compression in achondroplasia. *Child's Nerv. Syst.* 1996;12:737–41. Doi: 10.1007/BF00261590.
- Yamada H., Nakamura S., Tajima M., Kageyama N. Neurological manifestations of pediatric achondroplasia. *J. Neurosurg.* 1981;54:49–57. Doi: 10.3171/jns.1981.54.1.0049.
- Aryanpur J., Hurko O., Francomano C., et al. Craniocervical decompression for cervicomedullary compression in pediatric patients with achondroplasia. *J. Neurosurg.* 1990;73:375–82. Doi: 10.3171/jns.1990.73.3.0375.
- Pauli R.M., Horton V.K., Glinski L.P., Reiser C.A. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am. J. Hum. Genet.* 1995;56:732–44.
- DiMario F.J., Ramsby G.R., Burieson J.A., Greensheilds I.R. Brain morphometry analysis in achondroplasia. *Neurol.* 1995;45:519–24. Doi: 10.1212/wnl.45.3.519.
- Bosemani T., Orman G., Hergan B. Achondroplasia in children: correlation of ventriculomegaly, size of foramen magnum and jugular foramina, and emissary vein enlargement. Received: 13 July 2014 / Accepted: 11 September 2014 / Published online: 24 September 2014 #Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014. Doi: 10.1007/s00381-014-2559-4.
- Richard M. Pauli Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2019. Doi: 10.1186/s13023-018-0972-6.
- Brahl K., Stoeter P., Wietek B., et al. Cerebral spinal fluid flow, venous drainage and spinal cord compression in achondroplastic children: impact of magnetic resonance findings for decompressive surgery at the craniocervical junction. *Eur. J. Pediatr.* 2001;160:10–20. Doi: 10.1007/pl00008410.
- Lundar T., Bakke S.J., Nornes H. Hydrocephalus in an achondroplastic child treated by venous decompression at the jugular foramen. *Case Report. J. Neurosurg.* 1990;73:138–40. Doi: 10.3171/jns.1990.73.1.0138.
- Wright M.J., Irving M.D. Clinical management of achondroplasia. *Arch. Dis. Child.* 2012;97:129–34. Doi: 10.1136/adc.2010.189092.
- Waters K.A., Everett F., Sillence D., et al. Breathing abnormalities in sleep in achondroplasia. *Arch. Dis. Child.* 1993;69:191–6. Doi: 10.1136/adc.69.2.191.
- Zucconi M., Weber G., Castronovo V., et al. Sleep and upper airway obstruction in children with achondroplasia. *J. Pediatr.* 1996;129:743–9. Doi: 10.1016/s0022-3476(96)70159-2.
- Tasker R.C., Dundas I., Laverty A., et al. Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: A clinical, sleep, and lung function study. *Arch. Dis. Child.* 1998;79:99–108. Doi: 10.1136/adc.79.2.99.
- Ednick M., Tinkle B.T., Phromchirak J., et al. Sleep-related respiratory abnormalities and arousal pattern in achondroplasia during early infancy. *J. Pediatr.* 2009;155:510–6. Doi: 10.1016/j.jpeds.2009.04.031.
- Zaffanello M., Cantalupo G., Piacentini G., et al. Sleep Disordered Breathing in Children With Achondroplasia. *World J. Pediatr.* 2017;13(1):8–14. Doi: 10.1007/s12519-016-0051-9.
- Stokes D.C., Phillips J.A., Leonard C.O., et al. Respiratory complications of achondroplasia. *J. Pediatr.* 1983;102:534–41. Doi: 10.1016/s0022-3476(83)80180-2.
- Pauli R.M., Scott C.I., Wassmann R.E., et al. Apnea and sudden unexpected death with achondroplasia. *J. Pediatr.* 1984;104:342–8. Doi: 10.1016/s0022-3476(84)81092-6.
- Hecht J.T., Bodensteiner J.B., Butler I.J. Neurologic manifestations of achondroplasia. *Handb. Clin. Neurol.* 2014;119:551–63. Doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00036-9.
- 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.
- White K.K., Parnell S.E., Kifle Y., et al. Is There a Correlation Between Sleep Disordered Breathing and Foramen Magnum Stenosis in Children with Achondroplasia? *Am. J. Med. Genet. A*. 2016;170A(1):32–41. Doi: 10.1002/ajmg.a.37385.
- Julliant S., Boulé M., Baujat G., et al. Lung function, diagnosis, and treatment of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *Am. J. Med. Genet. A*. 2012;158A(8):1987–93. doi: 10.1002/ajmg.a.35441. [Epub 2012 Jun 18.].
- Ozçetin M., Mehmet Tayip Arslan, Karapinar B. An Achondroplastic Case with Foramen Magnum Stenosis, Hydrocephaly, Cortical Atrophy, Respiratory Failure and Sympathetic Dysfunction. *Iranian J. Pediatr.* 2012;21(1):121–4.

Получена 25.09.20

Получены положительные рецензии 23.01.21

Принята в печать 10.02.21

Received 25.09.20

Positive reviews received 23.01.21

Accepted 10.02.21

Вклад авторов: Д.А. Решиков – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме рукописи. В.В. Пальм, И.В. Рассказчикова, И.Г. Васильев – сбор данных.

Contribution of the authors: D.A. Reshchikov – writing the text of the manuscript, reviewing publications on the topic of the manuscript. V.V. Palm, I.V. Rasskazchikova, I.G. Vasiliev – data collection.

Информация об авторах:

Дмитрий Александрович Решиков – нейрохирург, ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: reshchikovdm@gmail.com. ORCID 0000-0001-8146-5501

Валентин Вальтерович Пальм – зав. нейрохирургическим отделением, нейрохирург, ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: wpalm@mail.ru. ORCID 0000-0001-8436-1070

Игорь Германович Васильев – нейрохирург, ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: igo1731@yandex.ru. ORCID 0000-0003-4443-0179

Ирина Васильевна Рассказчикова – невролог, ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: irinarasskaz@mail.ru. ORCID 0000-0002-6015-9545

Information about the authors:

Dmitry Alexandrovich Reshchikov – MD, Neurosurgeon, RCCH FSAEI HE RSRMU named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; e-mail: reshchikovdm@gmail.com. ORCID 0000-0001-8146-5501

Valentin Valterovich Palm – MD, Head of the Neurosurgical Department, RCCH FSAEI HE RSRMU named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; e-mail: wpalm@mail.ru. ORCID 0000-0001-8436-1070

Igor Germanovich Vasilyev – MD, Neurosurgeon, RCCH FSAEI HE RSRMU named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; e-mail: igo1731@yandex.ru. ORCID 0000-0003-4443-0179

Irina Vasilyevna Rasskazchikova – MD, Neurologist, RCCH FSAEI HE RSRMU named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; e-mail: irinarasskaz@mail.ru. ORCID 0000-0002-6015-9545