

Результаты исследования мнения родителей детей с ахондроплазией о роли возоритида в лечении заболевания

Д.А. Попков¹, Ю.В. Нестерова², А.М. Аранович¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия

²АНО "Центр поддержки пациентов с ахондроплазией и другими костными дисплазиями и их семей "Маленькие люди", г. Москва, Россия

The results of the survey among the parents of patients with achondroplasia on the role of vosoritide therapy

D.A. Popkov¹, Ju.V. Nesterova², A.M. Aranovich¹

¹Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

²Russian Association of Dwarfism, Moscow, Russian Federation

Введение. Ахондроплазия – часто встречающаяся скелетная дисплазия. Возоритид является первым препаратом, влияющим на патогенез нарушенного энхондрального роста при ахондроплазии. Клинические испытания второй и третьей фазы показали его эффективность, приведены последние современные литературные данные. После предоставления научно обоснованной информации проведен опрос среди родителей детей с АХП с целью оценки их мнения перед началом внедрения препарата в медицинскую практику. **Материалы и методы.** Опрос проводился 21–24 июня 2021 года на базе Центра Илизарова и пациентской организации «Центр поддержки пациентов с ахондроплазией и другими костными дисплазиями и их семей «Маленькие люди». Анкета включала 5 вопросов, составленных первым автором статьи. Для анализа получено 65 заполненных анкет. **Результаты и обсуждение.** Подавляющее большинство родителей доверительно относится к применению Возоритида, как средства достижения таргетного роста, позволяющего исключить хирургическое лечение. Однако параллельное применение данного препарата и хирургического лечения при незавершенном росте ребенка не исключается в случае, если графики роста отражают недостижимость требуемых параметров к моменту закрытия зон роста. Несмотря на то, что на сегодняшний момент достоверно доказанным является лишь влияние Возоритида на рост ребенка с АХП, родители доверительно относятся к информации о возможном влиянии препарата на другие проблемы, связанные с нарушением энхондрального роста, и готовы начать терапию в более раннем возрасте и на более продолжительный период. Родители не противопоставляют фармакологическое лечение и хирургическое. Возоритид рассматривается как основной компонент лечения, а хирургия – как комплементарный и последующий (при необходимости), и это разумное сочетание повышает доверие родителей к прогнозируемому благоприятному исходу лечения.

Ключевые слова: ахондроплазия, Возоритид, анкетирование

Introduction Achondroplasia (ACP) is a common skeletal dysplasia. Vosoritide is the first drug that has an effect on the pathogenesis of impaired enchondral growth in achondroplasia. Clinical trials of the second and third phases have shown its effectiveness according to the latest literature data presented. After providing scientifically grounded information, a questionnaire was completed by parents of children with ACP to have their opinion before the introduction of the drug into medical practice. **Materials and methods** The survey was conducted on June 21–24, 2021 at the Ilizarov Center supported by the patient's organization Small People Support Center for Patients with Achondroplasia and Other Bone Dysplasias and Their Families. The questionnaire included 5 questions, compiled by the first author of this study. 65 completed questionnaires were received for the analysis. **Results and discussion** The overwhelming majority of parents have confidence in the use of vosoritide as a means of achieving targeted growth which may allow to avoid surgical treatment. However, the parallel use of this drug and surgical treatment for incomplete growth of a child is not excluded if the growth graphs show that the required parameters have not been achieved by the time the growth zones are closed. Despite the fact that at present only the influence of vosoritide on the growth of a child with ACP has been reliably proven, parents feel confident with the information about the possible effect of the drug on other problems associated with impaired enchondral growth, and are ready to start therapy at an earlier age and for a longer period. Parents do not oppose the pharmacological treatment to surgical treatment. Vosoritide is seen as the main component of treatment, and surgery as a complementary one that follows (if necessary). This reasonable combination increases the parents' confidence in the predicted favorable treatment outcome.

Keywords: achondroplasia, Vosoritide, survey

ВВЕДЕНИЕ

Ахондроплазия является достаточно часто встречающейся скелетной дисплазией, характеризующейся диспропорциональным патологически низким ростом, частота заболевания отражается в пропорции 1:25000 новорожденных [1–5]. Данное заболевание обусловлено доминантной мутацией гена, кодирующего рецептор фактора роста фибробластов (FGFR3), что ведет к постоянной патологической активации митоген-активируемой протеин-киназы (МАРК), что, в свою очередь, влечет угнетение энхондральной оссификации [6]. Нарушение энхондрального окостенения проявляется патологически низким ростом, ризомелическим типом укорочением конечностей, макроцефалией, угловыми и

торсионными деформациями конечностей, стенозом поясничного отдела позвоночника, нарушением развития костей лицевого отдела черепа [7–9]. Стеноз foramen magnum и связанная с этим компрессия шейного отдела позвоночника могут вызывать апноэ центрального генеза и шестикратно повышенный риск внезапной смерти в раннем детстве по сравнению с остальной популяцией [7–9]. Среди других проблем у детей с ахондроплазией (АХП) отмечают обструктивное апноэ, связанное с относительной тонзиллярной гипертрофией, гидроцефалию, дыхательную недостаточность, гипотонию, болевой поясничный синдром, снижение слуха [7–9]. Вышеуказанные нарушения обуславливают функцио-

Попков Д.А., Нестерова Ю.В., Аранович А.М. Результаты исследования мнения родителей детей с ахондроплазией о роли возоритида в лечении заболевания // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 4. С. 487–492. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-4-487-492

Popkov D.A., Nesterova Ju.V., Aranovich A.M. The results of the survey among the parents of patients with achondroplasia on the role of vosoritide therapy. *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 4, pp. 487–492. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-4-487-492

нальные нарушения, снижающие качество жизни и вызывающие психо-социальные проблемы [10–13]. Повышенная в 2 раза по сравнению с остальной популяцией смертность у людей с АХП отмечается в период от рождения до возраста 4 лет и на протяжении четвертой и пятой декады жизни, при этом продолжительность жизни сокращена, в среднем, на 10 лет [14].

Применение гормона роста имело весьма ограниченный успех в фармакологической коррекции проблем АХП. Стимуляция роста при применении гормона отмечалась лишь на протяжении первых двух лет лечения [15]. В среднем, увеличение роста составило 2,5 см у мужчин и 2,8 см у женщин при периоде наблюдения 10 лет [16]. Кроме того, не отмечалось никакого уменьшения диспропорциональности. Хирургия удлинения и коррекции деформаций конечностей является достаточно эффективным, но весьма агрессивным методом лечения, который, впрочем, не влияет на другие проявления АХП, кроме низкого роста и деформаций конечностей [17–19].

Натрийуретический пептид С-типа является естественным стимулятором энхондрального роста и ossификации. Длительные внутривенные инъекции экзогенного натрийуретического пептида корригировали нарушенный рост длинных костей у мышей с АХП, прерывая угнетающий эффект патологически активированного рецептора FGFR3 [20].

Возоритид (BioMarin) – рекомбинантный натрийуретический пептид С-типа, имеющий больший период полужизни, чем эндогенный, что обеспечивает ему стойкую фармакологическую активность [21].

Доклинические и клинические испытания второй и третьей фазы данного препарата показали следующие эффекты [22, 23]:

- во второй фазе испытаний при ежедневном подкожном введении дозы 15 мг/кг получено ежегодное увеличение скорости роста на 1,5–2 см на протяжении более 42 месяцев;
- получение препарата на протяжении 60 месяцев обеспечило кумулятивный достоверный эффект увеличения роста на 9,08 см (достоверное различие от исторической группы, идентичной по возрасту и полу) при среднегодовом дополнительном увеличении роста на 1,34 см;
- в третьей фазе клинических испытаний, после 52 недель ежедневного подкожного введения Возоритида в дозе 15 мг/кг у детей в возрасте 5–15 лет отмечено дополнительное ежегодное увеличение роста на 1,57 см, увеличение стандартного отклонения значений роста, в среднем, на 0,28 (Z-score) (достоверные отличия от группы плацебо);
- после 52 недель клинических испытаний отмечена тенденция (статистически недостоверная) уменьшения диспропорциональности длины туловища и конечностей;
- важно отметить, что стимуляция роста Возоритидом происходила на фоне естественного постепенного

снижения скорости роста, характерного как для детей с нормальным ростом, так и для детей с АХП;

- группа плацебо, которая после 52 недель начала получать Возоритид, продемонстрировала позднее такие же сдвиги в скорости роста, что и группа, получавшая препарат с первого дня;

- не отмечено акселерации костного возраста под влиянием Возоритида;

- среди нежелательных и побочных эффектов обнаружены лишь незначительные и слабые (реакции на местах инъекций, асимптоматическая гипотензия), при периоде наблюдения 5 лет, не обнаружены костные аномалии и нарушения развития, обусловленные действием препарата. Тем не менее, отдаленные эффекты Возоритида неизвестны;

- делается предположение, что более длительное применение Возоритида, начатое в раннем возрасте, способно положительно влиять и на коррекцию других проявлений АХП: диспропорциональность параметров тела, стеноз поясничного отдела позвоночника, деформации конечностей, нарушение развития лицевого отдела черепа, стеноз большого затылочного отверстия и т.д.

Возоритид является первым препаратом, способным влиять на патогенез ахондроплазии, что изменяет стратегию оказания медицинской помощи детям с АХП. Понимание роли такого фармакологического вмешательства в проблеме АХП требует внимания со стороны медицинского сообщества к мнению родителей детей с АХП относительно данного типа лечения, а также участия в формировании структурированных и научно обоснованных знаний о возможностях препарата, включая его эффективность, особенности применения, неблагоприятные эффекты, вероятном присутствии неизвестных эффектов, а также потенциальном сочетании (последовательном или параллельном) с другими методами коррекции.

На наш взгляд, простое доведение информации о новом фармакологическом воздействии на патогенез АХП, обязательное в любом случае, требует получения обратного мнения перед началом внедрения препарата в медицинскую практику, так как речь идет о формировании стратегии коррекции проблем, связанных с АХП, которое касается практически всех аспектов жизни детей с данной патологией. Именно поэтому, после предоставления данных (в форме вебинара и размещения на сайте пациентской организации АНО "Центр поддержки пациентов с ахондроплазией и другими костными дисплазиями и их семей "Маленькие люди") о применении Возоритида и его эффектах, выявленных при клинических испытаниях, мы посчитали важным провести опрос родителей детей с АХП в форме ответов на вопросы, составленные врачами-экспертами в области АХП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данный анонимный добровольный опрос проводился в 21–24 июня 2021 года. Анкета была разработана проф. Д.А. Попковым, являющимся членом Vosoritide (BMN111) Steering Committee EMEA. Анкета была доступна как в печатном виде для родителей детей, проходивших ортопедическое хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» (г. Курган), так и в электронном, размещенном на сайте www.achondroplasia.ru.

Анкета, состоящая из пяти вопросов, представлена ниже. Родители должны были выбрать один из ответов на вопросы 1–4 и для пятого вопроса – эшелонировать свои мнения о важности проявлений АХП в порядке убывания значимости. Требовалось также указать возраст ребенка.

Вопрос 1. Возоритид является первым препаратом, корригирующим патофизиологию нарушения энхондрального окостенения и, согласно клиническим испытаниям, достоверно стимулирующим ежегодное увеличение роста ребенка. Рассмотрите теоретически: при применении Возоритида и при достижении таргетного (запланированного) роста (обычно 140–150 см) к моменту закрытия зон роста длинных костей, необходимо ли еще увеличивать рост хирургически?

1. Да
2. Нет, только корригировать остаточные деформации

Вопрос 2. Если при применении Возоритида еще в процессе роста (например, в возрасте 7–9 лет) становится очевидным (по кривым роста), что требуемая финальная величина роста не достигается, то следует ли практически одновременно применять Возоритид и хирургическое удлинение конечностей?

1. Да
2. Нет, дождаться завершения роста и потом выполнить хирургический этап

Вопрос 3. Положительные эффекты Возоритида на формирование нормальных размеров и пропорций поясничного отдела позвоночника (проблема стеноза поясничного отдела позвоночника), большого затылочного отверстия (foramen magnum), среднего отдела лица неочевидны, что, возможно, связано с непродолжительным периодом применения Возоритида. Нужно ли начинать применять этот препарат в более раннем возрасте, чтобы был больший временной период его воздействия?

1. Да
2. Нет

Вопрос 4. Возоритид – принципиально новый препарат, история его применения непродолжительна. Возможно, мы не знаем всех побочных и негативных эффектов. Хирургическое удлинение, которое известно и понятно, несмотря на возможные осложнения и проблемы применения, имеет предпочтение. Согласны ли Вы?

1. Да
2. Нет, хирургия слишком агрессивна. Фармакологическая коррекция роста позволит избежать операции или снизить ее роль.

Вопрос 5. Какие проблемы у детей с ахондроплазией Вы считаете самыми существенными? Расположите в порядке снижения значимости ниже представленные проявления, пожалуйста (NB! Список неполный, но не дополняйте).

1. Патологически низкий рост
2. Угловые и торсионные деформации нижних конечностей
3. Диспропорция между длиной туловища и длиной конечностей
4. Ограничения движений в суставах
5. Проблемы формирования осевого скелета (поясничный стеноз) и связанные с этим неврологические осложнения

Ваш порядок проблем (по убыванию значимости):

Описательная статистика использовалась для обработки количественных данных с применением

программы AtteStat 12.0.5. (автор – И.П. Гайдышев).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности мы получили 65 заполненных анкет. Ответы на вопросы 1–4 были даны корректно для возможности обработки в 65 случаях, на вопрос 5 – в 37 анкетах порядок расположения выбора родителей позволял провести анализ.

В таблице 1 представлено распределение детей по возрастным интервалам.

Таблица 1

Распределение по возрастным интервалам

Возраст ребенка	0–4,99 года	5–9,99 года	10,1–17 лет
Количество заполненных анкет	39	22	4

В большинстве случаев (60 %) представлено мнение родителей, чей ребенок находился ниже возраста, обычно принятого в нашей стране для начала хирургического лечения.

Результаты анкетирования представлены ниже в виде диаграмм (рис. 1–4).

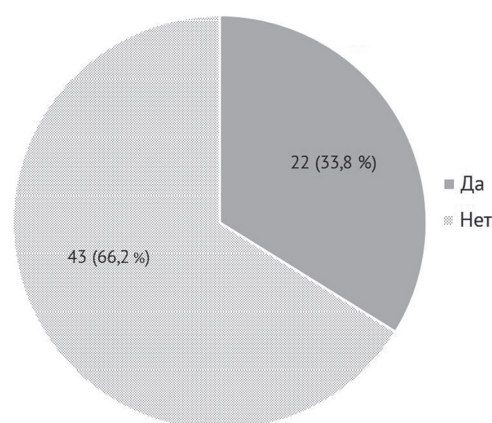


Рис. 1. Распределение ответов на вопрос 1

Очевидно, что при достижении таргетного роста ребенка за счет применения фармакологического лечения большинство родителей не рассматривает продолжение увеличения роста хирургическими вмешательствами.

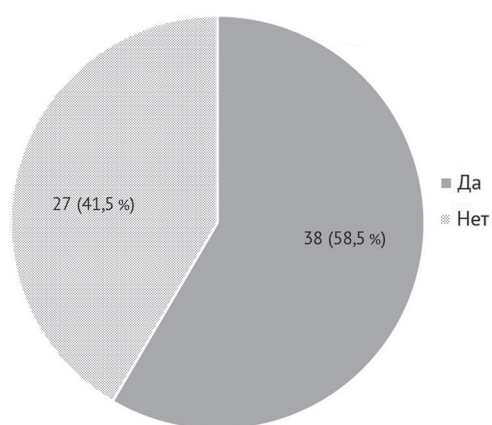


Рис. 2. Распределение ответов на вопрос 2

Однако в случае, когда недостаточная эффективность фармакологического лечения становится очевидной до завершения естественного роста, многие (58,5 %) предпочли бы сочетать лекарственную терапию и хирургическое ортопедическое вмешательство одновременно.

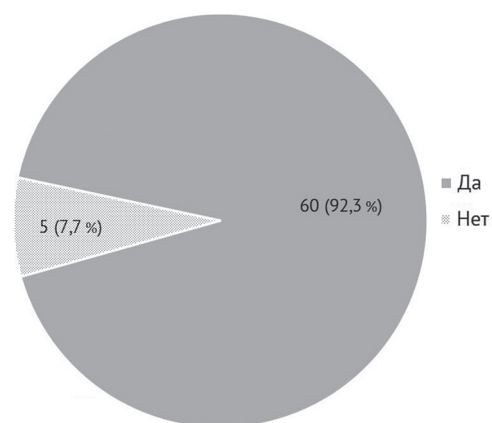


Рис. 3. Распределение ответов на вопрос 3

Однозначным положительным определяется мнение родителей о раннем начале и продолжительном лечении Возоритидом с целью проявления его положительных эффектов для коррекции прочих проблем АХН, а не только низкого роста.

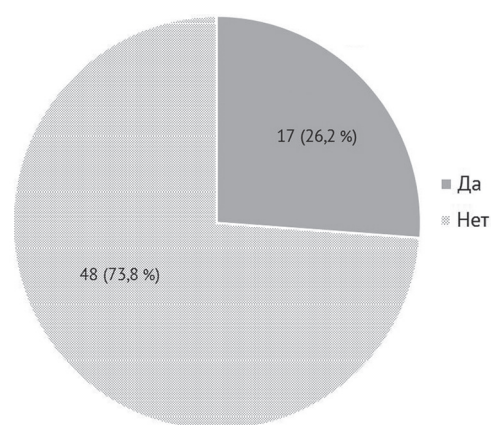


Рис. 4. Распределение ответов на вопрос 4

Интересно, особенно на фоне предыдущих ответов, мнение, что хирургическое лечение остается предпочтительным по сравнению с фармакологическим для 26,2 % родителей. На наш взгляд, это отражает определенные опасения по отношению к препарату, отдаленные эффекты и полный спектр действия которого неизвестны.

Варьирование ответов родителей в зависимости от возраста ребенка не показало существенной разницы между группами (табл. 2).

Очевидно, что независимо от возраста ребенка, предпочтения родителей на стороне лекарственной терапии. Отметим тенденцию, что по мере взросления ребенка и начала хирургического лечения несколько увеличивается доля родителей, доверительно относящихся и к хирургическому лечению, что, вероятно, связано с уменьшением ожидания эффекта от фармакологического лечения, с одной стороны, и получением конкретного результата от оперативного лечения – с другой.

Таблица 3 позволяет выявить две группы родителей. Одна ставит на первое место по значимости ортопедические проявления АХП, выделяя патологически низкий рост и деформации конечностей и диспропорциональность. Вторая, – наоборот, не считает низкий рост ведущей проблемой, а первостепенным определяет нарушение качества жизни, обусловленное ограничением самообслуживания, и потенциальные неврологические проблемы, присваивая последний ранг низкому росту.

Таблица 2

Доли положительных ответов родителей на вопросы 1–4 в зависимости от возраста ребенка

Возраст ребенка	Вопрос 1	Вопрос 2	Вопрос 3	Вопрос 4
0 – 4,99 года	33,3 %	53,8 %	97,4 %	25,6 %
5–17 лет	34,6 %	65,4 %	84,6 %	26,9 %

Таблица 3

Распределение выбора в порядке убывания значимости проявлений АХП

	Ранг 1	Ранг 2	Ранг 3	Ранг 4	Ранг 5
Патологически низкий рост	15	1	5	1	15
Деформации конечностей	5	11	11	7	3
Диспропорция между длиной туловища и конечностей	6	14	8	4	5
Контрактуры суставов	2	9	7	13	6
Проблемы формирования осевого скелета	9	2	6	12	8

ОБСУЖДЕНИЕ

Подавляющее большинство родителей доверительно относится к применению Возоритида, как средства

достижения таргетного роста, позволяющего исключить хирургическое лечение. Однако параллельное

применение данного препарата и хирургического лечения еще в период роста ребенка не отвергается в случае, если графики роста отражают недостижимость требуемых параметров к моменту закрытия зон роста при проведении фармакологического лечения. Несмотря на то, что на сегодняшний момент достоверно доказанным является лишь влияние Возоритида на рост ребенка с АХП, родители доверительно относятся к информации о возможном влиянии препарата на другие проблемы, связанные с нарушением энхондрального роста, и готовы начать терапию в более раннем возрасте и на более продолжительный период. Лишь 26,1 % родителей предпочитают хирургическую коррекцию низкого роста и деформаций конечностей при-

менению Возоритида. Отметим также неоднородность мнения родителей о важности различных проявлений АХП для состояния их детей, что должно учитываться при определении стратегии лечения.

В целом, отношение родителей, которые приняли участие в опросе, высоко положительное и доверительное к применению данного препарата. Согласно результатам опроса, родители не противопоставляют фармакологическое лечение и хирургическое. Возоритид рассматривается как основной компонент лечения, а хирургия – как комплиментарный и последующий (при необходимости), и это разумное сочетание повышает доверие родителей к прогнозируемому благоприятному исходу лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактически, проведение данного исследования способствовало достижению нескольких целей. Родители детей с АХП предварительно получили наиболее современные, научно обоснованные данные о возможности патогенетического лечения рекомбинантным натрийуретическим пептидом С-типа. Ответы родителей на вопросы анкеты способствовали структуризации сведений и определению места данного препарата в

арсенале современных средств как фармакологического, так и хирургического лечения детей с АХП. В заключение определим данный способ сотрудничества пациентских организаций с врачами-экспертами как научно обоснованный, открытый, эффективный в достижении целей исследования и потенцирующий взаимные усилия в оказании помощи детям с системными заболеваниями.

Декларация интересов: Попков Дмитрий Арнольдович является членом *Vosoritide (BMN111) Steering Committee EMEA*

Авторы выражают признательность Матвеевой Вере Вячеславовне и сотрудникам АНО "Центр поддержки пациентов с ахондроплазией и другими костными дисплазиями и их семей "Маленькие люди" за помощь в проведении анкетирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epidemiological aspects of Mendelian syndromes in a Spanish population sample: II. Autosomal recessive malformation syndromes / M.L. Martinez-Frias, E. Bermejo, A. Cereijo, M. Sanchez, M. López, C. Gonzalo // *Am. J. Med. Genet.* 1991. Vol. 38, No 4. P. 626-629. DOI: 10.1002/ajmg.1320380425.
2. Achondroplasia and hypochondroplasia: Comments on frequency, mutation rate, and radiological features in skull and spine / F. Oberklaid, D.M. Danks, F. Jensen, L. Stace, S. Rosshandler // *J. Med. Genet.* 1979. Vol.16, No 2. P. 140-146. DOI: 10.1136/jmg.16.2.140.
3. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US / D.K. Waller, A. Correa, T.M. Vo, Y. Wang, C. Hobbs, P.H. Langlois, K. Pearson, P.A. Romitti, G.M. Shaw, J.T. Hecht // *Am. J. Med. Genet. A.* 2008. Vol. 146A, No 18. P. 2385-2389. DOI: 10.1002/ajmg.a.32485.
4. Gardner R.J. A new estimate of the achondroplasia mutation rate // *Clin. Genet.* 1977. Vol. 11, No 1. P. 31-38. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1977.tb01274.x.
5. Orioli I.M., Castilla E.E., Barbosa-Neto J.G. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias // *J. Med. Genet.* 1986. Vol. 23, No 4. P. 328-332. DOI: 10.1136/jmg.23.4.328.
6. Foldynova-Trantirkova S., Wilcox W.R., Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias // *Hum. Mutat.* 2012. Vol. 33, No 1. P. 29-41. DOI: 10.1002/humu.21636.
7. Richette P., Bardin T., Stheneur C. Achondroplasia: from genotype to phenotype // *Joint Bone Spine.* 2008. Vol.75, No 2. P. 125-130. DOI: 10.1016/j.jbspin.2007.06.007.
8. Wright M.J., Irving M.D. Clinical management of achondroplasia // *Arch. Dis. Child.* 2012. Vol. 97, No 2. P. 129-134. DOI: 10.1136/adc.2010.189092.
9. Horton W.A., Hall J.G., Hecht J.T. Achondroplasia // *Lancet.* 2007. Vol. 370, No 9582. P. 162-172. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61090-3.
10. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review / A.G. Hunter, A. Bankier, J.G. Rogers, D. Sillence, C.I. Scott Jr. // *J. Med. Genet.* 1998. Vol. 35, No 9. P. 705-712. DOI: 10.1136/jmg.35.9.705.
11. Mahomed N.N., Spellmann M., Goldberg M.J. Functional health status of adults with achondroplasia // *Am. J. Med. Genet.* 1998. Vol. 78, No 1. P. 30-35. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19980616)78:1<30::aid-ajmg7>3.0.co;2-p.
12. Developmental milestones in infants and young Australasian children with achondroplasia / P.J. Ireland, S. Johnson, S. Donaghey, L. Johnston, J. McGill, A. Zanki, R.S. Ware, V. Pacey, J. Ault, R. Savarirayan, D. Sillence, E. Thompson, S. Townshend // *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2010. Vol. 31, No 1. P. 41-47. DOI: 10.1097/DBP.0b013e3181c72052.
13. Cross-sectional assessment of pain and physical function in skeletal dysplasia patients / Y. Alade, D. Tunkel, K. Schulze, J. McGready, G. Jallo, M. Ain, T. Yost, J. Hoover-Fong // *Clin. Genet.* 2013. Vol. 84, No 3. P. 237-243. DOI: 10.1111/cge.12045.
14. Mortality in achondroplasia / J.T. Hecht, C.A. Francomano, W.A. Horton, J.F. Annegers // *Am. J. Hum. Genet.* 1987. Vol. 41, No 3. P. 454-464.
15. Miccoli M., Bertelloni S., Massart F. Height outcome of recombinant human growth hormone treatment in achondroplasia children: a meta-analysis // *Horm. Res. Paediatr.* 2016. Vol. 86, No 1. P. 27-34. DOI: 10.1159/000446958.
16. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients / D. Harada, N. Namba, Y. Hanioka, K. Ueyama, N. Sakamoto, Y. Nakano, M. Izui, Y. Nagamatsu, H. Kashiwagi, M. Yamamuro, Y. Ishiura, A. Ogita, Y. Seino // *Eur. J. Pediatr.* 2017. Vol. 176, No 7. P. 873-879. DOI: 10.1007/s00431-017-2923-y.
17. Ахондроплазия: руководство для врачей / под ред. А.В. Попкова, В.И. Шевцова. М.: Медицина, 2001. 352 с.
18. Оценка результатов удлинения нижних конечностей у пациентов с системными заболеваниями скелета, сопровождающимися патологически низким ростом / А.А. Шукин, А.М. Аранович, А.В. Попков, Д.А. Попков // *Гений ортопедии.* 2014. № 2. С. 44-51.
19. Менщикова Т.И., Аранович А.М. Удлинение голени у больных ахондроплазией 6-9 лет как первый этап коррекции роста // *Гений ортопедии.* 2021. Т. 27, № 3. С. 366-371. DOI:10.18019/1028-4427-2021-27-3-366-371.
20. Neutral endopeptidase-resistant C-type natriuretic peptide variant represents a new therapeutic approach for treatment of fibroblast growth factor

- receptor 3-related dwarfism / D.J. Wendt, M. Dvorak-Ewell, S. Bullens, F. Lorget, S.M. Bell, J. Peng, S. Castillo, M. Aoyagi-Scharber, C.A. O'Neill, P. Krejci, W.R. Wilcox, D.L. Rimoin, S. Bunting // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015. Vol. 353, No 1. P. 132-149. DOI: 10.1124/jpet.114.218560.
21. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia / F. Lorget, N. Kaci, J. Peng, C. Benoist-Lassel, E. Mugniery, T. Oppeneer, D.J. Wendt, S.M. Bell, S. Bullens, S. Bunting, L.S. Tsuruda, C.A. O'Neill, F. Di Rocco, A. Munnich, L. Legeai-Mallet // *Am. J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 91, No 6. P. 1108-1114. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.014.
 22. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia / R. Savarirayan, M. Irving, C.A. Bacino, B. Bostwick, J. Charrow, V. Cormier-Daire, K.H. Le Quan Sang, P. Dickson, P. Harmatz, J. Phillips, N. Owen, A. Cherukiri, K. Jayaram, G.S. Jeha, K. Larimore, M.L. Chan, A. Huntsman Labeled, J. Day, J. Hoover-Fong // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381, No 1. P. 25-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1813446.
 23. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial / R. Savarirayan, L. Tofts, M. Irving, W. Wilcox, C.A. Bacino, J. Hoover-Fong, R. Ullot Font, P. Harmatz, F. Rutsch, M.B. Bober, L.E. Polgreen, I. Ginebreda, K. Mohnike, J. Charrow, D. Hoernschemeyer, K. Ozono, Y. Alanay, P. Arundel, S. Kagami, N. Yasui, K.K. White, H.M. Saal, A. Leiva-Gea, F. Luna-González, H. Mochizuki, D. Basel, D.M. Porco, K. Jayaram, E. Fischeleva, A. Huntsman-Labeled, J. Day // *Lancet.* 2020. Vol. 396, No 10252. P. 684-692. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31541-5.

Рукопись поступила 19.07.2021

Сведения об авторах:

1. Попков Дмитрий Арнольдович, д. м. н., профессор РАН, член-корр. Французской Академии медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, Email: dpopkov@mail.ru
2. Нестерова Юлия Владимировна, АНО "Центр поддержки пациентов с ахондроплазией и другими костными дисплазиями и их семей "Маленькие люди", г. Москва, Россия, Email: nemtsova@gmail.com
3. Аранович Анна Майоровна, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, Email: aranovich_anna@mail.ru

Information about the authors:

1. Dmitry A. Popkov, M.D., Ph.D., Professor of RAS, correspondent member French Academy of Medical Sciences, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, Email: dpopkov@mail.ru
2. Julia V. Nesterova, Russian Association of Dwarfism, Moscow, Russian Federation, Email: nemtsova@gmail.com
3. Anna M. Aranovich, M.D., Ph.D., Professor, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, Email: aranovich_anna@mail.ru