

**СТРЕЛЬНИКОВА
ВАЛЕРИЯ АЛЕКСЕЕВНА**

**НЕМУКОВИСЦИДОЗНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ
ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
ГЕНЕТИКА, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ**

3.1.21 – педиатрия

1.5.7 – генетика

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Овсянников Дмитрий Юрьевич

Доктор биологических наук

Савостьянов Кирилл Викторович

Официальные оппоненты:

Асанов Алий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики и постгеномных технологий Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Зайцева Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Карнаушкина Мария Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.033 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovvet/dissertacionnye-sovety/pds-0300033>.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета ПДС 0300.033,
кандидат медицинских наук, доцент

Новикова Юлия Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Согласно европейскому определению редкого заболевания, как оно было представлено в Регламенте Европейского союза по орфанным лекарственным средствам (1999), это заболевание, которое поражает не более 1 человека на 2000 человек населения Европы (<https://www.orpha.net>). Существует значительное количество наследственных заболеваний легких, однако их реальная частота в общей популяции остается неизвестной из-за того, что многие из них часто не подвергаются диагностике. Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем. Является наиболее частым моногенным заболеванием с мультисистемным характером поражения и прогрессирующим течением (Кондратьева Е.И. и др., 2023). Одной из проблем, связанных с выявлением редких заболеваний, является недостаточный уровень осведомленности врачей о данных заболеваниях. В мире уже несколько десятилетий существуют специализированные центры, где наблюдаются пациенты, страдающие первичной цилиарной дискинезией (ПЦД), бронхоэктазами (БЭ), МВ и другими редкими заболеваниями дыхательной системы. В этих центрах работают врачи, специализирующиеся на лечении данных орфанных заболеваний. Создание таких центров позволяет повысить качество медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями дыхательной системы. Международные инициативы (PCD Italian Network, Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium в США, BESTCILIA) сыграли ключевую роль в создании реестров пациентов, стандартизации диагностических протоколов и проведении многоцентровых исследований. Также создание регистров редких заболеваний, таких как синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» (СМЛЩЖ), врожденный дефицит сурфактантного протеина С (ВДСПС) поможет оценить распространенность патологии, выявить различия в клинических проявлениях и выявить генетические особенности этих заболеваний (Овсянников Д.Ю. и др., 2023; Авдеев С.Н. и др., 2023).

Степень разработанности темы. ПЦД – редкое генетически детерминированное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур, приводящий к нарушению их двигательной функции. Ведущими проявлениями ПЦД являются рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием БЭ, поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, снижение слуха) (Кондратьева Е.И. и др., 2024). Последние

десятилетия характеризуются значительным прогрессом в идентификации генетических причин заболевания. Работа Н.К.Omran et al. (2008), впервые идентифицировавшая мутации гена *DNAH5* как причину ПЦД, открыла эру молекулярно-генетической диагностики заболевания. К настоящему времени известно более 50 генов, обуславливающих с ПЦД, кодирующих различные компоненты ресничек (Новак А.А. и др., 2024). Тем не менее, генетический спектр ПЦД остается неполным, и новые гены продолжают обнаруживаться, что указывает на необходимость дальнейших изысканий. В настоящий момент не существует единого «золотого» стандарта диагностики ПЦД, что затрудняет установление диагноза. С целью стандартизации подходов к диагностике и лечению ПЦД разработаны согласительный документ Европейского респираторного общества (European Respiratory Society) (Lucas J. S. et al., 2017), основные положения которого нашли отражение в отечественных рекомендациях по диагностике ПЦД (Кондратьева Е.И. и др., 2022, 2023) и рекомендации Американского торакального общества (American Thoracic Society) (Shapiro A. J. et al., 2018).

Аутосомно-доминантное расстройство, причиной которого являются патогенные варианты в гене *NKX2-1*, участвующем в развитии щитовидной железы, легких и головного мозга, получило название СМЛЩЖ или «хореоатетоз и врожденный гипотиреоз с или без легочной дисфункции». Ключевой прорыв в понимании этиологии синдрома произошел в конце 1990-х - начале 2000-х гг. Работа К. Devriendt et al. (1998) впервые связала делеции региона 14q13, с врожденным гипотиреозом и респираторным дистресс-синдромом (РДС) у новорожденных. Последующее исследование Н. Krude et al. (2002) четко определило триаду «хореоатетоз - врожденный гипотиреоз - респираторный дистресс» как следствие мутаций в гене *NKX2-1*, установив генетическую основу синдрома. Первое в России клиническое наблюдение пациента с генетически подтвержденным СМЛЩЖ было представлено в 2014 г. (Беляшова М.А. и др., 2014), далее опубликованы единичные клинические наблюдения (Макрецкая Н. А. и др., 2016; Жесткова М.А. и др., 2019; Калинина Е. А. и др., 2023). Хотя спектр мутаций (нонсенс, миссенс, сдвиг рамки считывания, делеции всего гена или участка хромосомы) и их корреляция с тяжестью фенотипа активно изучаются, установление надежных генотип-фенотипических корреляций остается сложной задачей из-за вариабельной экспрессивности и ограниченного числа пациентов (Thorwarth A. et al., 2014).

ВДСПС, обусловленный патогенными вариантами в гене *SFTPC* (расположен на хромосоме 8p21.3), представляет собой редкое аутосомно-доминантное заболевание с вариабельной пенетрантностью и экспрессивностью, являющееся важной причиной

интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и РДС новорожденных. В настоящее время заболеваемость и распространенность легочной патологии, обусловленной мутациями гена *SFTPC*, неизвестны. Внедрение генетической диагностики позволяет установить врожденный дефицит сурфактантных белков и сократить применение биопсии легких. Рекомендация по генетическому тестированию родственников пробанда основана на аутосомно-доминантном наследовании мутаций гена *SFTPC* и их значительной клинической вариабельности (Жесткова М.А. и др., 2019).

Применение молекулярно-генетических методов диагностики дает возможность не только понять природу генетически детерминированных заболеваний легких, но и изучить их эпидемиологию и провести поиск генотип-фенотипических корреляций.

Цель исследования: изучить молекулярно-генетическую, клиническую, лабораторно-инструментальную характеристику и внутригоспитальную распространенность немуковисцидозных генетически детерминированных хронических заболеваний легких у детей и их исходы.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Установить долю детей с первичной цилиарной дискинезией и синдромом «мозг–легкие–щитовидная железа» среди всех госпитализированных в многопрофильный стационар города Москвы.
2. Охарактеризовать клиническую манифестацию, лабораторно-инструментальную характеристику и исходы пациентов с первичной цилиарной дискинезией, синдромом «мозг–легкие–щитовидная железа», врожденным дефицитом сурфактантного протеина С.
3. Определить относительные частоты и спектр патогенных вариантов генома, обусловивших первичную цилиарную дискинезию, синдром «мозг–легкие–щитовидная железа», врожденный дефицит сурфактантного протеина С у обследованных российских детей.
4. Выявить генотип-фенотипические корреляции больных с первичной цилиарной дискинезией и дать клинико-морфологическую характеристику пациентов с синдромом «мозг–легкие–щитовидная железа».
5. Разработать алгоритм постановки диагноза и программу обследования пациентов с немуковисцидозными генетически детерминированными хроническими заболеваниями легких у детей.

Научная новизна. В изученной группе пациентов с немуковисцидозными хроническими заболеваниями легких детского возраста были обнаружены характерные клинические симптомы, оценены исходы, а также определены частоты аллелей у детей с ПЦД, СМЛЦЖ и ВДСПС в России.

Впервые в мире в группе из 31 пациента с генетически подтвержденной ПЦД было выявлено 25 (60%) не описанных ранее генетических вариантов: *DRC1* (c.155+4A>G); *DNAH11* (c.4360_4361delinsTT, p.E1454L; c.8501T>C, p.M2834T; c.6017dup, p.E2007Gfs*16; c.6831_6833del, p.N2277del; c.11615G>A, p.W3872*; c.2966G>A, p.R989Q; c.2824C>A, p.P942T); *DNAH5* (c.13604_13609del, p.V4535_Y4536del; c.3599-2A>G; c.10420-2A>G; c.5648G>C, p.R1883P; c.9897+4C>T; c.11212-4A>G; c.6731A>T, p.K2244M); *DNAH9* (c.2016G>C, p.E672D; c.12218A>C, p.N4073T); *DNAAF1* (c.750_753dup, p.L252Efs*13; c.1016_1019del, p.E339Vfs*7); *CCDC40* (c.2851C>T, p.Q951*); *SPAG1* (c.1223_1236dup, p.G413Rfs*41); *HYDIN* (c.2170A>G, p.N724D); *ODAD4* (c.704dup, p.H235Qfs*48); *OFD1* (c.2674C>T, p.Q892*); *DNAAF4* (c.123+2T>G). Впервые в России представлено первое клиническое наблюдение пациента с двумя цилиопатиями в результате патогенного варианта гена *OFD1*, ответственного за развитие как синдрома Симпсона-Голаби-Бемеля II типа, так и ПЦД. Выявлены генотип-фенотипические корреляции у детей с ПЦД. Установлена манифестация ПЦД в неонатальном периоде у большинства пациентов.

Впервые в России обобщены данные о 10 детях с СМЛЦЖ и описана характеристика микроаномалий развития у наблюдавшихся пациентов. Впервые в России в группе пациентов с СМЛЦЖ установлены уникальные респираторные проявления, такие как БЭ и хронический пневмонит у младенцев, подтвержденный биопсией легких. Впервые в мире описаны варианты c.943_980delinsTGCAGCCTA, p.(His315Cysfs*114); c.221dup, p.(Gln75Profs*364); c.463+5G>A; c.313dup, p.(Val105Glyfs*334); c.308del, p.(Ala103Glyfs*22) в гене *NKX2-1*. Впервые описана у пациента коморбидность СМЛЦЖ с бронхиальной астмой и ювенильным анкилозирующим спондилитом, HLA-B27 не ассоциированным, двусторонним сакроилеитом с поражением периферических суставов (полиартрит), хроническим небактериальным многоочаговым остеомиелитом.

Впервые в России обобщены данные о 7 детях с ВДСПС. Впервые в мире описаны варианты c.325-2A>C; c.563T>C, p.(Leu188Pro); c.465_466dup, p.(Val156Glyfs*31) в гене *SFTPC*.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлена крайне низкая доля пациентов с ПЦД и СМЛЦЖ в структуре госпитализаций многопрофильного

стационара и распространенность, что подтверждает их статус редких заболеваний, требующих специализированных подходов к диагностике и лечению.

Выявлены новые генетические варианты, ответственные за развитие ПЦД, СМЛЦЖ, ВДСПС, что обогащает базу данных о молекулярных основах редких синдромов и способствует разработке их классификации.

У пациентов с СМЛЦЖ выявлен комплекс краниофациальных дисморфий (долихоцефалия, гипертелоризм, дисплазия ушных раковин) и аномалий кистей (арахнодактилия, фетальные подушечки), что может служить дополнительным диагностическим критерием при подозрении на генетические синдромы.

Разработан алгоритм, включающий клинические и генетические методы, который позволяет сократить время верификации диагноза и снизить риск диагностических ошибок.

Установлено, что при наличии проявлений ИЗЛ генетическое обследование для определения вариантов в генах *NKX2-1*, *SFTPC* позволяет установить диагноз, не прибегая к выполнению биопсии легких.

Методология и методы исследования. Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели и задачам исследования и включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач. Дизайн исследования представляет собой многоцентровое амбиспективное открытое описательное несравнительное лонгитудинальное исследование. В работе были использованы клинические, лабораторно-инструментальные, молекулярно-генетические, аналитические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Первичная цилиарная дискинезия характеризуется возраст-зависимой манифестацией (дыхательная недостаточность в раннем неонатальном периоде у 87 % детей, рецидивирующие и хронические инфекции верхних и нижних дыхательных путей после неонатального периода с формированием ателектазов и бронхоэктазов с доминирующим высевом *Haemophilus influenzae*), в 48% случаев сопровождаясь гетеротаксией, благоприятным исходом в детском возрасте.

2. У пациентов с первичной цилиарной дискинезией генетические варианты, приводящие к преждевременной терминации трансляции кодируемого белка, коррелируют с отсутствием движения ресничек и необходимостью респираторной терапии в неонатальном периоде; генетические варианты в генах, кодирующих факторы сборки динеиновых ручек, ассоциированы с более редкими эпизодами пневмоний в анамнезе; в генах, кодирующих моторные белки, – с аномалиями латерализации и ранней диагностикой,

а в структурных генах - с меньшей частотой органных аномалий, но более высокой частотой оториноларингологических осложнений. Для вариантов в гене *DNAH11* характерен фенотип с более редкими эпизодами бронхитов, но высокой частотой зеркального расположения внутренних органов.

3. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа», обусловленный патогенными вариантами в гене *NKX2-1*, должен быть заподозрен при наличии у ребенка гипотиреоза, РДС в неонатальном периоде и ИЗЛ в последующем, неврологических симптомов, не объяснимых некоррегируемым гипотиреозом (хорея, атаксия, гиперкинезы, доброкачественная наследственная хорея, кисты и агенезия/гипоплазия мозолистого тела), фенотипических особенностей и аналогичных симптомов у родителей.

4. Дефицит сурфактантного протеина С должен быть заподозрен у доношенных новорожденных с тяжелым РДС в неонатальном периоде, ИЗЛ в семейном анамнезе, симптомами детского ИЗЛ (одышка/тахипноэ, формирование «барабанных палочек», белково-энергетическая недостаточность), симптомами «матового стекла» и утолщением междольковых перегородок на компьютерных томограммах органов грудной полости, легочным альвеолярным протеинозом по данным биопсии легких.

Степень достоверности и апробация результатов. Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка программирования Python (v. 3.12, Python Software Foundation, <https://www.python.org/>).

Проведенный статистический анализ с целью поиска генотип-фенотипических корреляций у пациентов с ПЦД, учитывая орфанный характер патологии и ограниченный объем выборки (n=31), носил разведочный характер, основной целью которого была не окончательная верификация гипотез, а формирование научных гипотез и выявление потенциальных ассоциаций для последующих исследований. В условиях малой численности когорты применение строгих поправок на множественные сравнения признано нецелесообразным ввиду неприемлемой потери статистической мощности, что сделало бы невозможным обнаружение клинически значимых эффектов. В связи с этим акцент был сделан на сохранение чувствительности анализа. Обсчет проводился на основе разных схем стратификации пациентов, включая группировки по типу мутаций, функциональным классам генов и отдельным генам.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Проверка на

нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

В случае описания количественных показателей, имеющих распределение отличное от нормального, в качестве центра распределения была определена медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения трех и более несвязанных выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. При сравнении более двух зависимых совокупностей использовался непараметрический критерий Фридмана. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении средних величин двух несвязанных выборок рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения трех и более несвязанных выборок использовался однофакторный дисперсионный анализ. При сравнении средних показателей, между двумя сравниваемыми парными выборками (например, значений показателя до лечения и после лечения), использовался парный t-критерий Стьюдента. Для сравнения 3-х и более связанных групп пациентов применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторениями. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, использовали двусторонний p-уровень значимости.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на X Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 2022), XXI Ежегодном конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2022), XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2023), Конгрессе «5П Медицина» (Москва, 2023), XI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2023), XVI Национальном конгрессе «Муковисцидоз и наследственные заболевания легких» (Москва, 2023), III Конференции «Легочная

гипертензия у детей. Пути обеспечения высокого качества жизни» (Москва, 2023), VII Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны!» (Санкт-Петербург, 2023), XII Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (Москва, 2023), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Н.А. Тюрина (Москва, 2023), Юбилейной научно-практической конференции «120 лет на страже здоровья детей и подростков» (Москва, 2023), IX Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2023), XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2023), XVI Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2023), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (Москва, 2023), межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета «Избранные вопросы педиатрии и неонатологии» (Нижний Новгород, 2023), V Всероссийском конгрессе с международным участием «5П Детская медицина» (Москва, 2024), I Национальном конгрессе по наследственным заболеваниям легких с международным участием (Санкт-Петербург, 2024), Уральской научно-практической конференции с международным участием «Заболевания органов дыхания у детей и коморбидные состояния» (Пермь, 2024), XIII Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (Владимир, 2024), V Всероссийской научно-практической конференции «Инфектология» (Москва, 2024). Аprobация диссертации состоялась на заседании кафедры педиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы 24 июня 2025 г., протокол № 12.

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической практике в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница (МДГКБ) ДЗМ», в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (НМИЦЗД) Министерства здравоохранения РФ. Материалы диссертации используются в лекциях и практических занятиях со студентами, ординаторами и слушателями системы непрерывного медицинского образования, проводимых на кафедре педиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 9 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, 5 глав основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 35 отечественных источника и 124 зарубежных, изложена на 167 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 29 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационное исследование выполнено в период с октября 2022 г. по январь 2025 г. на кафедре педиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ на клинической базе ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ» и на базе лаборатории медицинской геномики медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦЗД» Министерства здравоохранения РФ.

Основным материалом для данного многоцентрового исследования послужили:

- собственные клинические наблюдения и анализ историй болезни 31 пациента с ПЦД, госпитализированных в МДГКБ ДЗМ, НМИЦЗД (г. Москва), Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии;

- собственные клинические наблюдения и анализ историй болезни 10 детей с СМЛЦЖ, госпитализированных в МДГКБ ДЗМ, НМИЦЗД (г. Москва), Детскую городскую больницу св. Ольги (г. Санкт-Петербург), Вологодскую областную детскую больницу №2 (г. Череповец);

- собственные клинические наблюдения и анализ историй болезни 7 детей с дефицитом сурфактантного протеина С, госпитализированных в МДГКБ ДЗМ, НМИЦЗД (г. Москва), Щелковский перинатальный центр Московской области, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, а также из архива кафедры педиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы.

Критериями включения в исследование явились следующие: симптомокомплекс РДС в неонатальном периоде, ИЗЛ, ПЦД, СМЛЦЖ, наличие патогенных изменений референсной последовательности генов *SFTPC*, *NKX2-1*, ответственных за дисфункции системы сурфактанта, идентифицированные патогенные варианты в генах, ответственных за развитие ПЦД, возраст от 0 до 17 лет 11 мес. 28 дней.

Критериями исключения из исследования явились следующие: симптомокомплекс ИЗЛ, ПЦД при отсутствии данных генетического тестирования;

отсутствие патогенных вариантов в генах *SFTPC*, *NKX2-1*; отсутствие патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ПЦД; возраст старше 18 лет.

Всем детям проводился неонатальный скрининг, анализ анамнеза, физикальный осмотр, общеклинические лабораторные исследования, по показаниям консультировались специалистами. Все пациенты с хроническим влажным кашлем оценивались по шкале PICADAR. При наличии более 5 баллов детям проводилась дальнейшая лабораторно-инструментальная диагностика ПЦД. У пациентов с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, с подозрением на бронхиальную астму проводилось исследование аллергостатуса, уровня общего иммуноглобулина Е. У пациентов с подозрением на СМЛЦЖ определяли уровень тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина свободных. Всем пациентам проводилось ситуационное и/или мониторинговое транскутанное исследование уровня сатурации (насыщение кислородом) крови SpO₂. Мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия выполнялась с помощью монитора DASH 4000 (GE Healthcare, США) в условиях пульмонологического отделения МДГКБ ДЗМ. Детям в возрасте старше 6 лет проводилось исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии с проведением пробы с бронхолитиком (сальбутамол), которая при приросте объема форсированного выдоха за 1 секунду более 12% и 200 мл считалась положительной. Исследования проводились по месту госпитализации пациентов. Остальные лабораторно-инструментальные исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Лабораторно-инструментальные методы, применяемые у наблюдавшихся пациентов

Нозология/ синдром	Метод	Число детей, абс.
ПЦД	Компьютерная томограмма органов грудной полости	27
	Трансмиссивная электронная микроскопия	9
	Световая видеомикроскопия	20
	Трахеобронхоскопия	26
	Эхокардиография	31
	Микробиологическое исследование мокроты/ трахеобронхиального аспирата	29
	Полноэкзомное секвенирование	31
СМЛЦЖ	УЗИ щитовидной железы	10
	Компьютерная томограмма органов грудной полости	9
	Компьютерная/магнитно-резонансная томография головного мозга	5
	Патоморфологическое исследование легких	1
	Секвенирования по Сэнгеру	10
ВДСПС	Компьютерная томограмма органов грудной полости	7
	Патоморфологическое исследование легких	2
	Секвенирования по Сэнгеру	7

Первичная цилиарная дискинезия

Была проанализирована частота пациентов с ПЦД, госпитализированных в МДГКБ ДЗМ. Всего с 2019 по 2024 г. было зарегистрировано 14 случаев ПЦД у детей из 516 607 госпитализаций, что составило 0,0027%. За этот период в отделение пульмонологии МДГКБ ДЗМ было госпитализировано 14 756 пациентов, из которых пациенты с ПЦД составили 0,09%. За период проведения исследования общее число пациентов с верифицированным диагнозом ПЦД составило 31 (таблицы 2, 3). Все изученные случаи пациентов с ПЦД распределились в 11 субъектах РФ с преобладанием в Москве (15; 48,4%). Суммарно в исследовании на территории 11 субъектов РФ с общей численностью населения 41 693 788 человек зарегистрирован 31 случай ПЦД, что соответствует общей распространенности 0,00096%. 30 из 31 детей родились в срок. Средний возраст дебюта симптомов составил 1 [1; 1] недель с колебаниями от первых дней жизни до 4 лет. Средний возраст установления диагноза составил 6 [2,5; 8] лет, минимальный возраст составлял 1 неделю, максимальный – 15 лет. Оценка по шкале PICADAR варьировала от 3 до 12 баллов, только 2 из 31 пациентов получили оценку по данной шкале менее 5 баллов (у данных детей отсутствовали situs inversus и респираторные симптомы после рождения).

Таблица 2 - Демографическая и возрастная характеристики пациентов с ПЦД

Характеристики		Число детей, абс. (%)
Пол (n=31)	Мужской	18/31 (58)
	Женский	13/31 (41,9)
Возраст манифестации (n=31)	0–12 мес.	28/31 (90,3)
	1-3 года	1/31 (3,2)
	3-6 лет	2/31 (6,5)

Ателектазы и/или БЭ на КТ органов грудной полости обнаруживались преимущественно в средней доле правого легкого, язычковых сегментах левого легкого. Шансы встретить пациента с БЭ по данным КТ органов грудной полости среди пациентов группы с ателектазами были в 11,33 [1,39; 92,03] раза выше, чем среди пациентов группы без ателектазов ($p=0,028$).

Основными возбудителями хронической респираторной инфекции при ПЦД являются *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*. Пятерым пациентам было выполнено цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа, по данным которого преобладали нейтрофилы (33-83%). Шансы встретить пациента с ростом патогенной микрофлоры по данным бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхального дерева среди пациентов группы с ателектазами в 18,0 [1,37; 235,7] раза выше, чем среди пациентов группы без ателектазов ($p=0,031$) (таблица 4).

Таблица 3 - Клиническая характеристика детей с ПЦД

Характеристики		Число детей, абс. (%)
Ранний неонатальный период (n=31)	Респираторные симптомы	27/31 (87,1)
	Госпитализация в отделение реанимации интенсивной терапии новорожденных	18/31 (58,1)
Аномальное расположение внутренних органов (n=14)	Всего	15/31 (48,4)
	Situs ambiguus	3/31 (9,7)
	Situs inversus	12/31 (38,7)
Врожденный порок сердца (n=4)	Дефект межжелудочковой перегородки	1/31 (3,2)
	Стеноз легочной артерии	1/31 (3,2)
	Коарктация аорты	1/31 (3,2)
Симптомы со стороны ЛОР-органов (n=31)	Круглогодичный ринит	26/31 (83,9)
	Тугоухость, отиты	20/31 (64,5)
Симптомы со стороны нижних дыхательных путей (n=31)	Пневмонии в анамнезе	26/31 (83,9)
	Бронхиты в анамнезе	28/31 (90,3)
	Изменения дистальных фаланг пальцев («барабанные палочки»)	5/31 (16,1)

Таблица 4 - Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с ПЦД

Характеристики		Число детей, абс. (%)
Компьютерная томография органов грудной полости (n=27)	Ателектазы	21/27 (77,8)
	Бронхоэктазы	19/27 (70,4)
Трансмиссивная электронная микроскопия (n=9)	Измененные/отсутствующие наружные динеиновые ручки	3/9 (33,3)
	Измененные/отсутствующие внутренние динеиновые ручки	8/9 (88,9)
	Измененные периферические дуплеты микротрубочек	1/9 (11,1)
	Изменения центральной пары микротрубочек	2/9 (22,2)
	Отсутствие радиальных спиц	1/9 (11,1)
Световая видеомикроскопия (n=20)	Ундулирующее движение	1/20 (5)
	Разнонаправленное движение	6/20 (30)
	Отсутствие движения	13/20 (65)
	Частота движения ресничек, 0-6 Гц	2/20
	Частота движения ресничек, 6-8 Гц	5/20
Трахеобронхоскопия (n=26)	Без воспалительной активности	2/26 (7,7)
	Катаральный эндобронхит	8/26 (30,8)
	Гнойный эндобронхит	16/26 (61,5)
Микробиологическое исследование мокроты/трахеобронхиального аспирата (n=29)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5/29 (17,2)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	16/29 (55,2)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11/29 (37,9)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	10/29 (34,5)

В общей сложности было выявлено 42 различных нуклеотидных варианта у 31 обследованного ребенка, при этом 25 (60%) вариантов не были описаны ранее (*DRC1* (c.155+4A>G); *DNAH11* (c.4360_4361delinsTT, p.E1454L; c.8501T>C, p.M2834T; c.6017dup, p.E2007Gfs*16; c.6831_6833del, p.N2277del; c.11615G>A, p.W3872*; c.2966G>A, p.R989Q; c.2824C>A, p.P942T); *DNAH5* (c.13604_13609del, p.V4535_Y4536del; c.3599-2A>G; c.10420-2A>G; c.5648G>C, p.R1883P; c.9897+4C>T; c.11212-4A>G; c.6731A>T, p.K2244M;); *DNAH9* (c.2016G>C, p.E672D; c.12218A>C, p.N4073T); *DNAAF1* (c.750_753dup, p.L252Efs*13; c.1016_1019del, p.E339Vfs*7); *CCDC40* (c.2851C>T, p.Q951*); *SPAG1* (c.1223_1236dup, p.G413Rfs*41); *HYDIN* (c.2170A>G, p.N724D); *ODAD4* (c.704dup, p.H235Qfs*48); *OFD1* (c.2674C>T, p.Q892*); *DNAAF4* (c.123+2T>G)). У 15 пациентов были обнаружены гомозиготные генетические варианты, а у 16 пациентов - компаунд гетерозиготные. Наиболее частой причиной ПЦД у российских детей явились варианты гена *DNAH5*.

Анализ спектра выявленных мутаций показывает преобладание миссенс-вариантов (36%), далее следуют делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания (21%), нонсенс-варианты (21%), варианты с нарушением сплайсинга (17%) и делеции без сдвига рамки считывания (5%). При этом варианты, вызывающие преждевременную терминацию трансляции (нонсенс-варианты и инсерции/делеции со сдвигом рамки считывания), в общей сложности встречаются в 43% случаев.

Для выявления и оценки генотип-фенотипических корреляций был проведен анализ взаимосвязи каузальных вариантов генов, обуславливающих развитие ПЦД с рядом клинических проявлений. Обсчет проводился на основе различных схем стратификации пациентов, включая группировки по типу мутаций, функциональным классам генов и отдельным генам. Стратификация по типу генетического варианта выявила, что наличие хотя бы одного варианта с потерей функции белка (Loss of Function, LOF-вариант) было ассоциировано с отсутствием двигательной активности ресничек по сравнению с группой без LOF-варианта ($p=0,015$). При этом группа с двумя LOF-вариантами значимо чаще требовала дополнительной оксигенации в неонатальном периоде по сравнению с группой с одним LOF-вариантом ($p=0,023$). Группа также демонстрировала отсутствие двигательной активности ресничек по сравнению с группой без LOF-мутаций ($p=0,041$). Анализ ассоциаций в разрезе функциональных классов генов показал, что пациенты с каузальными вариантами в генах факторов сборки динеиновых ручек (*DNAAF1*, *DNAAF4*, *DNAAF11*, *SPAG1*, *ZMYND10*) статистически значимо реже имели в анамнезе пневмонию ($p=0,017$). Для группы моторных белков аксономы (*DNAH5*, *DNAH9*, *DNAH11*) была выявлена

ассоциация с аномальным расположением внутренних органов ($p=0,029$). Возраст постановки диагноза в этой группе был статистически достоверно ниже ($p=0,031$). В группе структурных и регуляторных компонентов аксонемы (*CCDC39, DRC1, HYDIN, ODAD4*), напротив, наблюдалась меньшая вероятность аномального расположения внутренних органов ($p=0,037$). Значимо чаще регистрировались хронические симптомы со стороны органов слуха ($p=0,028$). Наиболее выраженные ассоциации были выявлены при анализе группы с вариантами в гене *DNAH11*. У данных пациентов значимо реже встречался бронхит в анамнезе ($p=0,0009$). Достоверно чаще отмечалось зеркальное расположение внутренних органов ($p=0,016$). Возраст постановки диагноза был значимо ниже ($p=0,023$). По остальным генам анализ не выявил статистически значимых корреляций.

Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»

Была проанализирована частота пациентов с СМЛЩЖ, госпитализированных в ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ». Всего с 2014 по 2024 г. было зафиксировано 4 случая СМЛЩЖ у детей из 1060677 госпитализаций, из которых пациенты с СМЛЩЖ составили 0,00038%. За период проведения исследования общее число пациентов с верифицированным диагнозом СМЛЩЖ составило 10. Все изученные нами случаи пациентов с СМЛЩЖ распределились в 5 субъектах РФ. В Москве зарегистрировано 6 случаев (60%), что при численности населения 13 274 285 человек дает распространенность 0,00005%. Всего на территории 5 субъектов РФ с суммарной численностью населения 21 604 266 человек выявлено 10 пациентов с СМЛЩЖ, что соответствует общей распространенности 0,00059%. Среди пациентов с СМЛЩЖ чаще встречались мальчики, чем девочки. Возраст манифестации варьировал от 1 суток жизни до 2 месяцев (таблица 5).

Таблица 5 - Демографическая характеристика пациентов с СМЛЩЖ

Характеристики		Число детей, абс. (%)
Пол (n=10)	Мужской	9/10 (90)
	Женский	1/10 (10)
Возраст манифестации (n=9)	1-е сутки	7/9 (78)
	2–28-е сутки	1/9 (11)
	1–12 мес.	1/9 (11)

У 90% пациентов отмечалось мультисистемное поражение, при этом только в 10% случаев наблюдалось сочетание неврологической патологии и гипотиреоза. При сочетании поражения легких, мозга и щитовидной железы возраст манифестации заболевания был наиболее ранним ($p=0,011$). Характеристика пациентов с СМЛЩЖ представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Характеристика пациентов с СМЛЦЖ

Характеристики		Число детей, абс. (%)
Неврологическая патология (n=10)	Доброкачественная наследственная хорей	2/10 (20)
	Задержка моторного развития	8/10 (80)
	Мышечная гипотония	7/10 (70)
	Атаксия	5/10 (50)
	Хореоатетоз	1/10 (10)
	Клонусы	1/10 (10)
	Судорожный синдром	1/10 (10)
	Гиперкинезы	3/10 (30)
Респираторная патология (n=9)	Респираторный дистресс-синдром новорожденных	6/9 (67)
	Хроническая дыхательная недостаточность	5/9 (56)
	Интерстициальное заболевание легких	6/9 (67)
	Бронхиальная астма	1/9 (11)
Патология щитовидной железы (n=10)	Гипотиреоз	10/10 (100)
Исходы (n=8)	Живы	8/8 (88)
	Летальный исход	1/8 (12)
Компьютерная томография органов грудной полости (n=9)	Симптом «матового стекла»	6/9 (67)
	Консолидация	5/9 (56)
	Кисты	1/9 (11)
	Утолщение междольковых перегородок	2/9 (22)
	Фиброз	1/9 (11)
	Бронхоэктазы	1/9 (11)
Компьютерная /магнитно-резонансная томография головного мозга (n=5)	Пустое турецкое седло	1/5 (20)
	Кисты	2/5 (40)
	Агенезия/гипоплазия мозолистого тела	2/5 (40)
	Расширение полостей желудочков	1/5 (20)
Патоморфология легких (n=1)	Хронический пневмонит младенцев	1/1 (100)

Анализ малых аномалий развития выявил у пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» характерный комплекс краниофациальных дисморфий: выступающий лоб, широкую спинку носа и широкий кончик носа, удлинённые узкие глазные щели, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз, крупные ротированные низкорасположенные ушные раковины, удлинённые конические пальцы рук.

В результате молекулярно-генетического обследования в 9 неродственных семьях выявлено 8 различных вариантов в гене *NKX2-1*. По типу воздействия на кодируемый белок мутации распределялись следующим образом: делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания были обнаружены у 5 (50%) пациентов, миссенс варианты, а также варианты, приводящие к нарушению сплайсинга были найдены у 2 (20%) пациентов, у одного ребенка (10%) была обнаружена делеция без сдвига рамки считывания. Сегрегацию каузальных

вариантов удалось проследить в 4 семьях, в 3 из которых варианты были переданы от одного из родителей, в одном случае - мутация возникла *de novo*.

Врожденный дефицит сурфактантного протеина С

Среди пациентов с ВДСПС преобладали мальчики (5 из 7 больных, 71,4%). Все дети были доношенными. У 4 из 7 пациентов заболевание манифестировало в возрасте старше 1 мес. жизни, на первой неделе у 2 пациентов, в позднем неонатальном периоде у 1. В таблице 7 представлена характеристика пациентов с ВДСПС.

Таблица 7 - Характеристика пациентов с ВДСПС

Характеристика		Число детей, абс. (%)
Клиническая характеристика (n=7)	Кашель	3/7 (42,9)
	Одышка/тахипноэ	7/7 (100)
	Хрипы в легких	2/7 (28,6)
	Изменение дистальных фаланг пальцев («барабанные палочки»)	4/7 (57,1)
	Респираторный-дистресс синдром новорожденных	2/7 (28,6)
	Инфекции нижних дыхательных путей	3/7 (42,9)
	Белково-энергетическая недостаточность	5/7 (71,4)
Признаки на компьютерных томограммах органов грудной полости (n=6)	Консолидация	1/6 (16,7)
	Кисты	2/6 (33,3)
	Фиброз	2/6 (33,3)
	Симптом «матового стекла»	5/6 (83,3)
	Утолщение междольковых перегородок	3/6 (50)
Гистологическая картина (n=2)	Интерстициальная пневмония/неклассифицируемые изменения	1/2 (50)
	Легочный альвеолярный протеиноз	1/2 (50)

При сопоставлении результатов молекулярной диагностики наблюдавшихся нами пациентов с данными литературы было выявлено, что у 2 из 7 детей с мутацией в гене *SFTPC* выявлен нуклеотидный вариант *c.218T>C*, неоднократно описанный ранее в литературе и базе данных HGMD professional как патогенный. Сравнение течения в неонатальном периоде и исходов заболевания у этих двух пациентов с указанным выше патогенным вариантом доказывает клинический полиморфизм врожденного дефицита SP-С от относительного благоприятного течения заболевания на фоне комплексной терапии до летального исхода. Таким образом, больные с одинаковым генотипом могут обладать различающимися фенотипами и по-разному отвечать на терапию.

По итогам исследования был создан алгоритм, который помогает выявлять генетически детерминированные хронические заболевания легких у детей (рисунок 1).

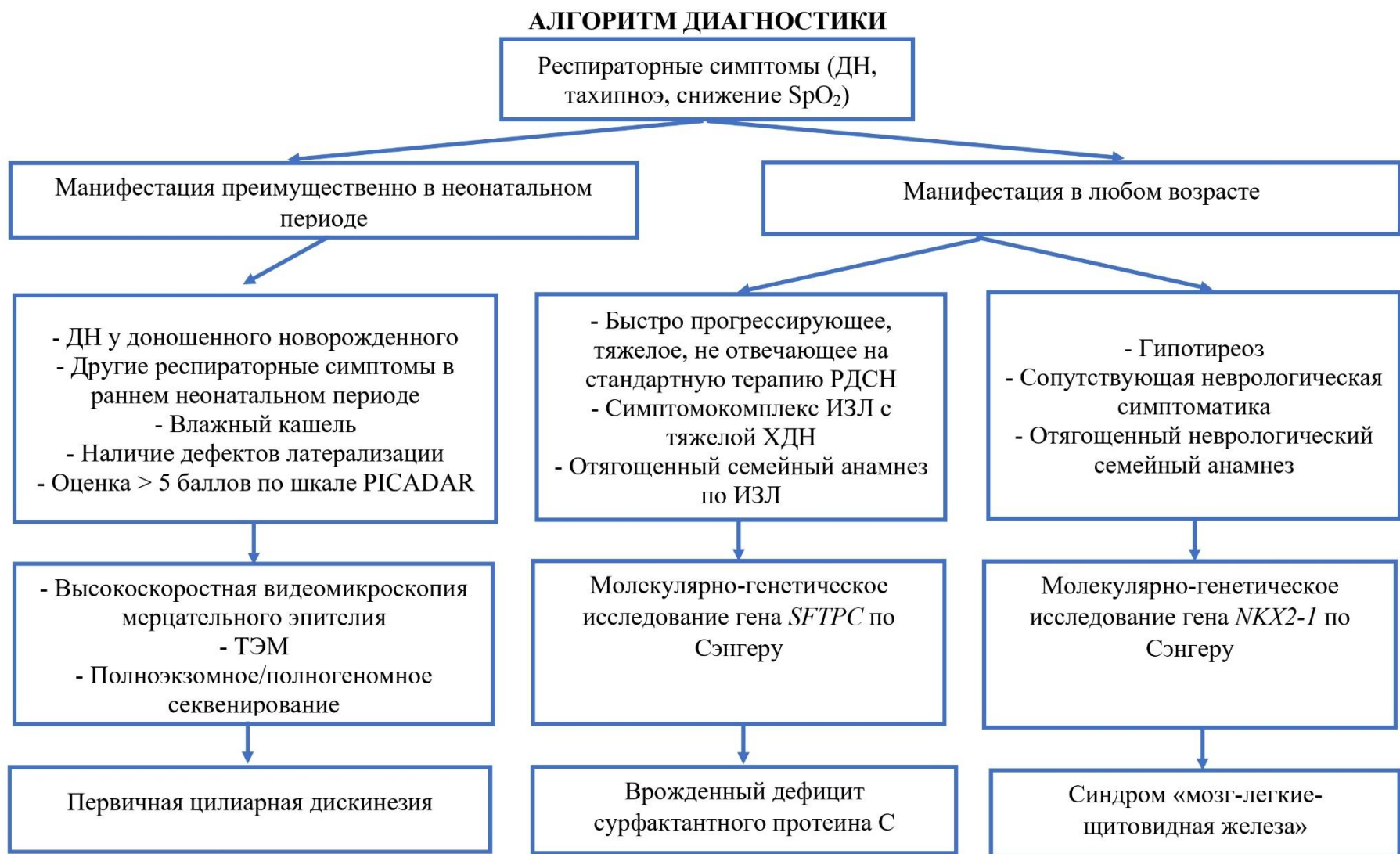


Рисунок 1. Алгоритм диагностики немуковисцидозных генетически детерминированных хронических заболеваний легких у детей

ВЫВОДЫ

1. В структуре всех госпитализированных пациентов многопрофильного стационара города Москвы в 2019-2024 гг. доля больных с первичной цилиарной дискинезией составила 0,0027% (в структуре госпитализированных в отделение пульмонологии – 0,09%); доля больных синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» среди всех госпитализированных составила 0,00038%.

2. Первичная цилиарная дискинезия (n=31) у детей, не сопровождаясь летальными исходами, проявляется респираторными симптомами в неонатальном периоде (87%) с потребностью в интенсивной терапии (58%), situs inversus (39%) и situs ambiguus (10%). Шансы встретить пациента с бронхоэктазами по данным КТ органов грудной полости среди пациентов группы с ателектазами были в 11,33 [1,39; 92,03] раза выше, чем среди пациентов группы без ателектазов (p=0,028). Видеомикроскопия обнаружила отсутствие (65%) или нарушение (30%) движения ресничек, электронная – изменения внутренних (89%) и наружных (33%) динеиновых ручек, центральной пары микротрубочек (22%). При микробиологических исследованиях доминировала *Haemophilus influenzae*. Шансы встретить пациента с ростом патогенной микрофлоры с помощью бактериологического исследования мокроты и/или аспиратов трахеобронхального дерева среди пациентов группы с ателектазами в 18,0 [1,37; 235,7] раза выше, чем среди пациентов группы без ателектазов (p=0,031).

3. Клиническая картина синдрома «мозг-легкие-щитовидная железа» (n=10) характеризовалась дебютом заболевания преимущественно в первые сутки жизни (78%), поражением всех трех органов (90%), гипотиреозом (100%), летальным исходом у одного ребенка (10%). Неврологические нарушения включали задержку моторного развития (80%), мышечную гипотонию (70%), атаксию (50%), гиперкинезы (30%), доброкачественную наследственную хорею (20%), кисты и агенезию/гипоплазию мозолистого тела (40%); респираторные – респираторный дистресс-синдромом в неонатальном периоде (67%), хроническую дыхательную недостаточность (56%) и интерстициальное заболевание легких (67%), хронический пневмонит младенцев по данным биопсии легких. При сочетании поражения легких, мозга и щитовидной железы возраст манифестации заболевания был наиболее ранним (p=0,011).

4. В исследованной группе из 7 пациентов с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С все были доношенными, четверо из которых умерли. Заболевание чаще манифестировало в возрасте 1-12 месяцев (57%). Основные клинические проявления включали одышку/тахипноэ (100%), формирование «барабанных палочек» (57%), респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде (29%) и белково-

энергетическую недостаточность (71%); компьютерно-томографические признаки – симптомы «матового стекла» (83%) и утолщение междольковых перегородок (50%). Гистологическое исследование выявило интерстициальную пневмонию и легочный альвеолярный протеиноз (по 1 ребенку).

5. Определен спектр и относительные частоты каузальных вариантов генома российских детей, вызвавших развитие первичной цилиарной дискинезии, синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» и врожденного дефицита сурфактантного протеина С. Выявлено 25 (60%) не описанных ранее генетических вариантов у пациентов с первичной цилиарной дискинезией, 5 (50%) – у пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» и 3 (43%) – в гене *SFTPC*. Большинство (43%) обнаруженных вариантов в генах, вызывающих первичную цилиарную дискинезию, приводят к преждевременной терминации трансляции – это нонсенс-варианты и делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания.

6. Наличие генетических вариантов, приводящих к преждевременной терминации трансляции в генах, ответственных за развитие первичной цилиарной дискинезии, было ассоциировано с полным отсутствием двигательной активности ресничек ($p=0,015$) и необходимостью неонатальной респираторной терапии ($p=0,023$). Анализ ассоциаций в разрезе функциональных классов генов показал, что варианты в генах факторов сборки динеиновых ручек статистически значимо ассоциированы с более редкими эпизодами пневмоний в анамнезе ($p=0,017$), а варианты в генах моторных белков аксонемы ассоциированы с аномальным расположением внутренних органов ($p=0,029$) и более ранним возрастом верификации диагноза ($p=0,031$). Генетические варианты структурных компонентов аксонемы продемонстрировали обратную корреляцию с органными аномалиями ($p=0,037$) при одновременном увеличении частоты оториноларингологических осложнений ($p=0,028$). Ассоциации с геном *DNAH11* продемонстрировали корреляцию с более редкими бронхитами ($p=0,0009$), с более ранним возрастом постановки диагноза ($p=0,023$) и с зеркальным расположением внутренних органов ($p=0,016$).

7. При наличии у ребенка респираторных симптомов необходимо учитывать возраст манифестации, наличие РДС в неонатальном периоде, сопутствующие заболевания (гипотиреоз, патологию нервной системы), что может быть основанием для использования дополнительных методов обследования (рисунок 1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Диагностика первичной цилиарной дискинезии должна быть основана на применении максимального числа диагностических тестов, таких как скоростная видеомикроскопия мерцательного эпителия, трансмиссионная электронная микроскопия, молекулярно-генетические методы исследования после обязательной оценке пациента по предиктивной шкале PICADAR.

2. Комбинация у пациента таких признаков как респираторные симптомы, врожденный гипотиреоз, неврологическая патология, не объяснимая гипотиреозом, является основанием для молекулярно-генетического обследования с целью выявления мутации гена *NKX2-1* для подтверждения диагноза синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»

3. Пациентам с тяжелым, не отвечающим на стандартную терапию респираторным дистресс синдромом новорожденных, симптомокомплексом интерстициального заболевания легких с развитием тяжелой хронической дыхательной недостаточности, отягощенным семейным анамнезом по интерстициальным заболеваниям легких показано проведение генетического тестирования для выявления мутаций в гене *SFTPC*.

4. Целесообразно учитывать высокий процент унаследованных мутаций и аутосомно-доминантный тип наследования при медико-генетическом консультировании семей пробандов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» и врожденного дефицита сурфактантного протеина С.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией / Овсянников Д.Ю., Дегтярёва Е.А., Мирошниченко В.П., Стрельникова В.А., Абрамян М.А.// Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 12-19.

2. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии / Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю., Озерская И.В., Цварава А.Г., Топилин О.Г., Айрапетян М.И., Стрельникова В.А., Ахмина Н.И., Булдаков И.А., Пушко Л.В., Горев В.В. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 1. – С. 107-114.

3. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования / Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., Аверин А.П., Атипаева М.А., Брунова О.Ю., Буянова Г.В., Вайнштейн Н.П., Волчихин М.В., Гируцкая И.В., Давыдова И.В., Жакота Д.А., Коваленко И.В., Король К.Д., Кузнецова

А.А., Крушельницкий А.А., Малахов А.Б., Малютина Л.В., Мамаева Е.А., Маршалкина Т.В. и др.// Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 22-31.

4. Первичная цилиарная дискинезия у ребенка с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля II типа вследствие мутации гена OFD1 / Стрельникова В.А., Цварава А.Г., Овсянников Д.Ю., Жекайте Е.К., Кондакова О.Б., Бережанский П.В., Савостьянов К.В., Горев В.В., Айрапетян М.А., Топилин О.Г. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 259-265.

5. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией / Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А., Поляков Д.П., Тронза Т.В., Карпова О.А., Фатхуллина И.Р., Брагина Е.Е., Щагина О.А., Старинова М.А., Красовский С.А., Киян Т.А., Жекайте Е.К. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 198-209.

6. Интерстициальные заболевания легких у детей: современная классификация, алгоритм диагностики, общие подходы к терапии / Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А., Петрайкина Е.С., Гитинов Ш.А., Бойцова Е.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. № 5. – С. 103-115.

7. Сложность диагностики дисфункций системы сурфактанта у детей / Стрельникова В. А. // Тезисы XVII Общероссийского семинара "Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии" и XII Общероссийской конференции "FLORES VITAE. Контрверсии в неонатальной медицине и педиатрии", Сочи, 08–11 сентября 2023 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2023. – С. 86-87.

8. НКХ2-1-обусловленное расстройство - синдром «мозг-лёгкие-щитовидная железа»: результаты многоцентрового исследования / Стрельникова В.А., Овсянников Д.Ю., Кондакова О.Б., Кузенкова Л.М., Гитинов Ш.А., Гируцкая И.В., Горев В.В., Жесткова М.А., Кравченко Н.Е., Мамаева Е.А., Межинский С.С., Николишин А.Н., Орлов А.В., Пушков А.А., Судакова О.В., Суетина О.А., Цварава А.Г., Афуков И.И., Черкасова С.В., Савостьянов К.В. и др.// Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. – 2024. – Т. 5, № 1. – С. 14-28.

9. Первичная цилиарная дискинезия у детей: клиническая, лабораторно-инструментальная и генетическая характеристика / Стрельникова В.А., Овсянников Д.Ю., Пушков А.А., Айрапетян М.И., Брагина Е.Е., Булышко С.А., Воронкова А.Ю., Горев В.В., Григориadis Н.К., Гутырчик Т.А., Деева Е.В., Жилина С.В., Карпенко М.А., Колганова Н.И., Кондакова О.Б., Лаберко Е.Л., Малышев О.Г., Нафанаилова Э.А., Реминная А.С., Симонова О.И. и др.// Педиатрия. Consilium Medicum. – 2024. – № 3. – С. 280-288.

10. Интерстициальные заболевания развивающихся легких / Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Карпенко М.А., Жесткова М.А., Макаренко Е.В., Алексеева О.В., Стрельникова В.А., Давыдов И.С. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, № 1(43). – С. 37-46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЭ – бронхоэктазы

ВДСПС – врожденный дефицит сурфактантного протеина С

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

КТ – компьютерная томография

МВ – муковисцидоз

МДГКБ – Морозовская детская городская клиническая больница

НМИЦЗД – Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей

ПЦД – первичная цилиарная дискинезия

РДС – респираторный дистресс синдром

СМЛЦЖ – синдром «мозг-легкие--щитовидная железа»

LOF – (loss of function) - генетические изменения, которые приводят к снижению или отсутствию функции продукта гена

**НЕМУКОВИСЦИДОЗНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ
ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
ГЕНЕТИКА, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ**

Стрельникова Валерия Алексеевна

(РОССИЯ)

Диссертационное исследование посвящено изучению редких немуковисцидозных генетически детерминированных заболеваний легких у детей – первичной цилиарной дискинезии (ПЦД), синдрома «мозг–легкие–щитовидная железа» (СМЛЩЖ) и врожденного дефицита сурфактантного протеина С (ВДСПС).

Проведено многоцентровое амбиспективное исследование, включившее 31 пациента с ПЦД, 10 – с СМЛЩЖ и 7 – с ВДСПС. Диагноз верифицирован методами полноэкзомного секвенирования и секвенирования по Сэнгеру. Впервые в мире описано 25 новых генетических вариантов при ПЦД, 5 – при СМЛЩЖ и 3 – при ВДСПС. Выявлены генотип-фенотипические корреляции при ПЦД. Для СМЛЩЖ характерна триада поражения легких, щитовидной железы и нервной системы, часто с ранней манифестацией и краниофациальными дисморфиями. При ВДСПС доминируют одышка/тахипноэ, симптом «матового стекла» на КТ, возможен летальный исход. Разработан алгоритм диагностики, позволяющий оптимизировать обследование детей с подозрением на данные заболевания.

**NON-CYSTIC FIBROSIS GENETICALLY DETERMINED CHRONIC LUNG
DISEASES IN CHILDREN: EPIDEMIOLOGY, GENETICS, CLINICAL AND
LABORATORY CHARACTERISTICS, AND OUTCOMES**

Strelnikova Valeriia Alekseevna

(RUSSIA)

This dissertation is devoted to the study of rare non-cystic fibrosis genetically determined chronic lung diseases in children – primary ciliary dyskinesia (PCD), brain-lung-thyroid syndrome (BLTS), and surfactant protein C deficiency (SP-C deficiency).

A multicenter ambispective study was conducted, including 31 patients with PCD, 10 with BLTS, and 7 with SP-C deficiency. The diagnosis was verified using whole-exome sequencing and Sanger sequencing methods. For the first time in the world, 25 new genetic variants in PCD, 5 in BLTS, and 3 in SP-C deficiency were described. Genotype-phenotype correlations in PCD were identified. BLTS is characterized by a triad of lung, thyroid, and nervous system involvement, often with early manifestation and craniofacial dysmorphism. In SP-C deficiency, dyspnea/tachypnea and ground-glass opacity on CT scans dominate; a fatal outcome is possible. A diagnostic algorithm has been developed to optimize the examination of children suspected of having these diseases.