

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители –
доктор медицинских наук, профессор
Дмитрий Юрьевич Овсянников
доктор биологических наук,
Савостьянов Кирилл Викторович

Москва 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕМУКОВИСЦИДОЗНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ (обзор литературы).....	16
1.1. Первичная цилиарная дискинезия	16
1.1.1. Эпидемиология.....	16
1.1.2. Молекулярно-генетические особенности первичной цилиарной дискинезии	18
1.1.3. Клиническая картина	25
1.1.4. Диагностика	27
1.1.5. Терапия.....	30
2.1. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»	31
2.1.1. Эпидемиология.....	31
2.1.2. Молекулярно-генетические особенности расстройств, обусловленных патогенными вариантами гена <i>NKX2-1</i>	32
2.1.3. Клиническая картина	33
2.1.4. Диагностика	35
2.1.5. Терапия.....	35
3.1. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С	36
3.1.1. Эпидемиология.....	36
3.1.2. Молекулярно-генетические особенности врожденного дефицита сурфактантного протеина С	36
3.1.3. Клиническая картина	39
3.1.4. Диагностика	39
3.1.5. Терапия.....	40

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	42
2.1. Пациенты и дизайн исследования	42
2.2. Критерии диагнозов и терапия.....	43
2.3. Методы	46
2.3.1. Эпидемиологический и клинико-anamнестический методы, объективное и лабораторное исследование.....	46
2.3.2. Имидж-диагностика	48
2.3.3. Бронхоскопия, исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа	49
2.3.4. Микробиологический метод	49
2.3.5. Исследование ресничек респираторного эпителия.....	50
2.3.6. Морфологическая оценка фенотипа.....	52
2.3.7. Молекулярно-генетическое исследование	52
2.3.8. Патологоанатомический метод.....	54
2.3.9. Статистическая обработка данных.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ. ПЕРВИЧНАЯ ЦИЛИАРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ	59
3.1. Эпидемиология пациентов с генетически верифицированной первичной цилиарной дискинезией в структуре госпитализированных пациентов в многопрофильный стационар	59
3.2. Эпидемиология пациентов с генетически верифицированной первичной цилиарной дискинезией в субъектах Российской Федерации.....	60
3.3. Демографическая и возрастная характеристики пациентов	60
3.4. Клиническая характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией.....	61
3.5. Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией	63

3.6. Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов с первичной цилиарной дискинезией.....	68
3.7. Генотип-фенотипический корреляционный анализ	77
3.8. Клиническое наблюдение № 1	81
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ. СИНДРОМ «МОЗГ-ЛЕГКИЕ-ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА»	90
4.1. Эпидемиология пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» в структуре госпитализированных пациентов в многопрофильный стационар....	90
4.2. Эпидемиология пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» в различных субъектах Российской Федерации	91
4.3. Демографическая и возрастная характеристика пациентов	91
4.4. Клиническая характеристика пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа».....	92
4.5. Лабораторно-инструментальная диагностика пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа».....	96
4.6. Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа»	99
4.7. Фенотипические характеристики пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа».....	102
4.8. Клинические наблюдения № 2, 3.....	106
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ. ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА С.....	111
5.1. Демографическая и возрастная характеристика пациентов	111
5.2. Клиническая характеристика пациентов с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С	112
5.3. Лабораторно-инструментальная диагностика пациентов с дефицитом сурфактантного протеина С	113

5.4. Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов с дефицитом сурфактантного протеина С	114
5.5. Клиническое наблюдение №4.	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	121
ВЫВОДЫ	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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 [115]. 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, кистозный фиброз) — аутосомно-рецессивное (АР) 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 [17, 33].

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», врожденный

дефицит сурфактантного протеина С поможет оценить распространенность патологии, выявить различия в клинических проявлениях и выявить генетические особенности этих заболеваний [7, 19].

Степень разработанности темы

Первичная цилиарная дискинезия (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 воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием БЭ, поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, снижение слуха) [8].

Последние десятилетия характеризуются значительным прогрессом в идентификации генетических причин данного заболевания. В работе Н. Omran et al. [114] были впервые идентифицированы мутации гена *DNAH5* как причины ПЦД. Это открыло эру молекулярно-генетической диагностики. К настоящему времени известно более 50 генов, обуславливающих ПЦД, кодирующих различные компоненты ресничек [21]. 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) [14, 104], основные положения которого нашли отражение в отечественных рекомендациях по диагностике ПЦД [14, 23], и рекомендации Американского торакального общества (American Thoracic Society) [132].

Аутосомно-доминантное (АД) расстройство, причиной которого являются патогенные варианты в гене *NKX2-1*, участвующем в развитии щитовидной

железы (ЩЖ), легких и головного мозга, получило название синдром «мозг–легкие–ЩЖ» (СМЛЩЖ) или «хореоатетоз и врожденный гипотиреоз с или без легочной дисфункции» (ХВГЛД, ОМIM 610978). Ключевой прорыв в понимании этиологии синдрома произошел в конце 1990-х - начале 2000-х годов. Работа К. Devriendt et al. (1998) [66] впервые связала делеции региона 14q13, с врожденным гипотиреозом и респираторным дистресс-синдромом (РДС) у новорожденных. Последующее исследование Н. Krude et al. [98] четко определило триаду "хореоатетоз - врожденный гипотиреоз - респираторный дистресс" как следствие мутаций в *NKX2-1*, установив генетическую основу синдрома. Первое в России клиническое наблюдение пациента с генетически подтвержденным СМЛЩЖ было представлено в 2014 г. [1], далее опубликованы единичные клинические наблюдения [16, 30, 31]. 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 [144].

Врожденный дефицит сурфактантного протеина С (SP-C), 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 интерстициальной болезни легких и респираторного дистресса доношенных 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 [6].

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.

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 первичной цилиарной дискинезией, синдромом «мозг–легкие–щитовидная железа» и врожденным дефицитом сурфактантного протеина С в России.

Впервые в мире в группе из 31 пациента с генетически подтвержденной первичной цилиарной дискинезией 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 первичной цилиарной дискинезией. Установлена манифестация ПЦД в неонатальном периоде у большинства пациентов.

Впервые в России обобщены данные о 10 детях с синдромом «мозг–легкие–щитовидная железа» и описана характеристика микроаномалий развития у наблюдавшихся пациентов. Впервые в России в группе пациентов с синдромом «мозг–легкие–щитовидная железа» установлены уникальные респираторные проявления, такие как бронхоэктазы 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 врожденным дефицитом сурфактантного протеина С. 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

Установлена крайне низкая доля пациентов с первичной цилиарной дискинезией и синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» в структуре госпитализаций многопрофильного стационара и распространенность, что подтверждает их статус редких заболеваний, требующих специализированных подходов к диагностике и лечению.

Выявлены генетические варианты, ответственные за развитие первичной цилиарной дискинезии, синдрома «мозг–легкие–щитовидная железа», врожденного дефицита сурфактантного протеина не описанные ранее, что обогащает базу данных о молекулярных основах редких синдромов и способствует разработке их классификации.

У пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» 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 интерстициального заболевания легких (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 некорректируемым 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 «баранных палочек», белково-энергетическая недостаточность), симптомами «матового стекла» и утолщением междольковых перегородок на компьютерных томограммах органов грудной клетки, легочным альвеолярным протеинозом по данным биопсии легких.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической практике в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». 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.

Апробация работы

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. Тюриня (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 «ОРФА-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 заболеваниями 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).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры педиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы 24 июня 2025 г., протокол № 12.

Публикации

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

Личный вклад автора

Все этапы диссертационной работы были осуществлены с активным участием автора, включая в себя обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, разработку структуры работы, а также сбор анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Автор самостоятельно проводила высокоскоростную видеомикроскопию ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта с оценкой подвижности и паттерна ресничек при диагностике первичной цилиарной дискинезии или при наличии подозрений на данное заболевание, участвовала в проведении молекулярно-генетических исследований и их анализе. Полученные данные обсуждены автором в научных публикациях и докладах и внедрены в практическую деятельность.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕМУКОВИСЦИДОЗНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)

1.1. Первичная цилиарная дискинезия

1.1.1. Эпидемиология

О дефектах латеральности впервые сообщил итальянский хирург и анатом Джироламо Фабрицио в 1600 гг. Позднее итальянский анатом и хирург Марко Аурелио Северино (1580–1656 гг.) впервые задокументировал расположение человеческого сердца на правой стороне тела в 1643 г. [61] Шотландский врач и патологоанатом Мэтью Бэйли (1761–1823 гг.) описал полное зеркальное расположение органов грудной полости и брюшной полости более века спустя, в 1788 г. [49] Первое описание пациента, который с рождения имел необычное сочетание симптомов БЭ с зеркальным расположением внутренних органов (лат. *situs inversus totalis*), сделанное в 1904 г., принадлежит киевскому врачу немецкого происхождения А.К. Зиверту [39]. В 1933 г. Манес Картагенер, врач-пульмонолог из Цюриха, сообщил о четырех пациентах с триадой синусита, БЭ и *situs inversus*, а в 1962 г. опубликовал обзор клинических наблюдений пациентов данной триады, которую он наблюдал в общей сложности у 334 пациентов [38, 90]. В 1976 г. Бьорн Афцелиус изучил четырех мужчин с неподвижными сперматозоидами и заметил, что у троих из четырех был хронический бронхит, синусит и нарушение мукоцилиарного транспорта. При проведении электронной микроскопии было обнаружено, что реснички на клетках этих пациентов не имеют динеиновых ручек [41]. Потребовалось несколько столетий исследований, чтобы понять связь между нарушениями латеральности и ролью ресничек.

ПЦД - редкое генетически гетерогенное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички и жгутики),

проявляющееся рецидивирующими и хроническими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, в 40-50% случаев зеркальным расположением внутренних органов. Поскольку реснички также присутствуют в эмбриональном узле, дефекты узловых ресничек могут привести к нарушениям латерализации в этом случае диагностируют синдром Зиверта-Картагенера (СЗК) [5, 135]. ПЦД чаще всего наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание, но также встречаются и аутосомно-доминантное и Х-сцепленное наследование [116, 149, 158]. На сегодняшний день идентифицировано более 50 генов, ответственных за развитие ПЦД, но выявить патогенный вариант удастся только в 70% случаев. Подвижность дыхательных ресничек генерируется и регулируется сложными механизмами, включающими несколько крупных мультимерных белковых комплексов. Мутации, затрагивающие многие из этих белков, могут привести к ПЦД. Примерно в 50% случаев мутации в связаны с дефектами латеральности, в то время как мутации в других генах не вызывают дефектов латерализации [2, 5, 14, 23, 32, 86, 105, 156]. Ранее сообщалось о распространенности ПЦД 1:16 000 на основе показателей *situs inversus* в норвежской популяции. Современные методы диагностики показывают удвоение распространенности ПЦД, затрагивающее не менее 1:7500 человек [122].

В Дании, Норвегии, Швейцарии и на Кипре ведутся национальные популяционные реестры, в то время как Англия и Франция проводят многоцентровые когортные исследования. На основании данных, содержащихся в этих реестрах, распространенность диагностированной ПЦД составляет 3-7 на 100 000 у детей и 0,2-6 на 100 000 у взрослых (таблица 1) [46]. В РФ исследований по изучению распространенности ПЦД у детей не проводилось [14].

Таблица 1 - Эпидемиология ПЦД среди детей [46]

Страна	Количество детей	Доля пациентов на 100 000 жителей, число детей
Датский реестр	49	3,8

Окончание таблицы 1

Кипрский реестр	14	7,4
Швейцарский реестр	53	3,1
Норвежский реестр	63	5,0

1.1.2. Молекулярно-генетические особенности первичной цилиарной дискинезии

Из-за большого количества белков, участвующих в функционировании и сборке ресничек, ПЦД генетически гетерогенна, чаще это аутосомно-рецессивное заболевание, но известны аутосомно-доминантные и X-сцепленные варианты наследования. Скорость открытия новых генов ускорилась за последнее десятилетие, приведя к обнаружению более 50 генов, патогенные варианты которых обуславливают развитие заболевания (таблица 2). Примерно у 30% пациентов с ПЦД и нарушением паттерна движения ресничек ультраструктура ресничек нормальная. Например, реснички дыхательных путей у пациентов с патогенными вариантами в гене *DNAH11*, который кодирует белок внешнего плеча динеина, выглядят структурно нормальными, но имеют учащенное биение с аномальным паттерном биения [121].

Таблица 2 - Молекулярная генетика первичной цилиарной дискинезии [22, 156]

Ген	Доля случаев, обусловленная данным геном	Клинические особенности; аномалии расположения внутренних органов	Изменения в ультраструктуре ресничек	Тип наследования	Номер OMIM
<i>BRWD1</i>	Редко	Аномалии положения описаны	Дефекты ODA + IDA	AR	620438

Продолжение таблицы 2

<i>CCDC39</i>	4-9%	Аномалии положения; снижение функции легких; малый набор веса	IDA дефекты +MTD	AP	613807
<i>CCDC40</i>	3-4%	Аномалии положения; снижение функции легких; малый набор веса	IDA дефекты +MTD	AP	613808
<i>CCDC65 (DRC2)</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	615504
<i>CCDC103 (DNAAF19)</i>	<4%	Аномалии положения описаны	Дефекты ODA + IDA	AP	614679
<i>CCNO</i>	<3%	Аномалии положения не описаны	Олигоцилия	AP	615872
<i>CFAP54</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	621125
<i>CFAP74</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	620197
<i>CFAP221</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	279000
<i>CFAP298 (C21orf59; DNAAF16)</i>	Редко	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	AP	615500
<i>CFAP300 (C11orf70; DNAAF17)</i>	≤2%	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	AP	618063
<i>CLXN (ODAD5)</i>	Редко	Аномалии положения описаны	Дистальные дефекты ODA	AP	620642

Продолжение таблицы 2

<i>DAWI</i>	Редко	Аномалии положения описаны	Ультраструктура ресничек не определена	AP	620570
<i>DNAAF1 (LRRC50)</i>	≤2%	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	AP	613193
<i>DNAAF2 (KTU)</i>	Редко	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	AP	612518
<i>DNAAF3</i>	≤2%	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	AP	606763
<i>DNAAF4 (DYX1C1)</i>	<3%	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	AP	615482
<i>DNAAF5</i>	Редко	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	AP	614874
<i>DNAAF11 (LRRC6)</i>	<4%	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	AP	614935
<i>DNAH1</i>	Редко	Аномалии положения описаны; может проявляться в виде изолированного мужского бесплодия	Ультраструктура ресничек не определена	AP	617577
<i>DNAH5</i>	15-29%	Описаны Аномалии положения описаны	ODA дефекты	AP	608644
<i>DNAH7</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Ультраструктура ресничек не определена	AP	620356
<i>DNAH9</i>	Редко	Аномалии положения описаны	Незначительные дефекты ODA	AP	618300

Продолжение таблицы 2

<i>DNAH10</i>	Редко	Аномалии положения описаны; может проявляться в виде изолированного мужского бесплодия	Дефекты IDA + MTD	AP	[150]
<i>DNAH11</i>	6-9%	Аномалии положения описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	611884
<i>DNAI1</i>	2-10%	Аномалии положения описаны	ODA дефекты	AP	244400
<i>DNAI2</i>	≤2%	Аномалии положения описаны	ODA дефекты	AP	612444
<i>DNAJB13</i>	Редко	Не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	617091
<i>DNALI</i>	Редко	Аномалии положения описаны	ODA дефекты	AP	614017
<i>DRC1</i> (<i>CCDC164</i>)	Редко	Не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	615294
<i>FOXJ1</i>	Редко	Аномалии положения описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AD	602291
<i>GAS2L2</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	618449
<i>GAS8</i> (<i>DRC4</i>)	Редко	Аномалии положения не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	616726
<i>HYDIN</i>	3%	Аномалии положения не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	608647
<i>IFT74</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Олигоцилии, короткие реснички, MTD	AP	[72]

Продолжение таблицы 2

<i>KIAA0586</i> (<i>TALPID3</i>)	Редко	Аномалии положения не описаны	Укороченные, снижение количество ресничек с утолщением на конце	AP	[142]
<i>LRRC56</i> (<i>DNAAF12</i>)	Редко	Аномалии положения описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	618254
<i>MCIDAS</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Олигоцилия	AP	618695
<i>NEK10</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек; короткие	AP	618781
<i>NME5</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Дефекты CP	AP	620032
<i>NME8</i>	Редко	Аномалии положения описаны	ODA дефекты	AP	610852
<i>ODAD1</i> (<i>CCDC114</i>)	3%	Аномалии положения описаны	ODA дефекты	AP	615067
<i>ODAD2</i> (<i>ARMC4</i>)	1%	Аномалии положения описаны	ODA дефекты	AP	615451
<i>ODAD3</i> (<i>CCDC151</i>)	Редко	Аномалии положения описаны	ODA дефекты	AP	616037
<i>ODAD4</i> (<i>TTC25</i>)	Редко	Аномалии положения описаны	ODA дефекты	AP	617092
<i>OFD1</i>	Редко	Аномалии положения описаны; дисморфические черты; гипотония; снижение функции легких; большой вес при рождении	Нормальная ультраструктура ресничек	X-сцепленный	[82, 101]

Продолжение таблицы 2

<i>RPGR</i>	Редко	Аномалии положения не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	X-сцепленный	300455
<i>PIH1D3 (DNAAF6)</i>	Редко	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	X-сцепленный	300991
<i>RSPH1</i>	1%	Аномалии положения не описаны	CP дефекты	AP	615481
<i>RSPH3</i>	Редкий	Аномалии положения не описаны	CP дефекты	AP	616481
<i>RSPH4A</i>	<4%	Аномалии положения не описаны	CP дефекты	AP	612649
<i>RSPH9</i>	≤2%	Аномалии положения не описаны	CP дефекты	AP	612650
<i>SPAG1</i>	<4%	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	AP	615505
<i>SPEF2</i>	Редкий	Не описаны; может проявляться изолированным мужским бесплодием	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	610172
<i>STK36</i>	Редкий	Аномалии положения не описаны	CP дефекты	AP	607652
<i>TP73</i>	Редкий	Лиссэнцефалия; аномалии положения не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	AP	619466
<i>TTC12</i>	Редкий	Аномалии положения описаны	Незначительные дефекты IDA ± MTD	AP	618801
<i>TUBB4B</i>	Редкий	Аномалии положения не описаны	Олигоцилии, короткие булавовидные отростки	AD	[68]

Окончание таблицы 2

<i>ZMYND10</i> (<i>DNAAF7</i>)	<2-4%	Аномалии положения описаны	ODA+IDA дефекты	AP	615444
-------------------------------------	-------	----------------------------------	--------------------	----	--------

Примечания: АД- аутосомно-доминантный; AP-аутосомно-рецессивный; CP (central pair)-центральная пара; IDA (inner dynein arm) - внутренние динеиновые ручки; MTD (microtubular disorganization) - дезорганизация микротрубочек; ODA (outer dynein arm) - наружные динеиновые ручки;

За последние десятилетия были проведены многочисленные исследования корреляции генотипа и фенотипа, которые существенно углубили понимание влияния генетических вариантов на функцию ресничек и клинические проявления у пациентов с ПЦД. Особое внимание уделяется связи генетических вариантов с тяжестью течения заболевания. Так, варианты генов *CCDC39* и *CCDC40* ассоциированы с более выраженными клиническими проявлениями, включая снижение функции легких, нарушение показателей роста и повышенную частоту бесплодия [56, 129]. И наоборот, варианты в генах *DNAH11*, *DNAH9* и *RSPH1* чаще ассоциированы с более легким проявлением респираторных симптомов [69].

Одним из генов, наиболее часто обуславливающих развитие ПЦД, является *DNAH5*. Патогенные варианты этого гена встречаются у 15-29% пациентов с ПЦД в Северной Америке и Европе, а в Китае — у 18% пациентов [67, 71, 77, 87, 94]. Ген *DNAH5* находится в хромосомной области 5p15.2 и кодирует белок, состоящий из 4624 аминокислот. Данный белок функционирует как субъединица тяжелой цепи наружных динеиновых ручек (outer dynein arm – ODA), которая вместе с другими аксонемными белками образует ODA [95] и состоит из нескольких функциональных доменов. N-концевой каргосвязывающий домен взаимодействует с промежуточными и легкими цепями ODA. Основной моторный домен включает гексамерную

аденозинтрифосфатазу (АТФазу), отвечающую за активность, зависящую от аденозинтрифосфата (АТФ). Домен стебля содержит сайт связывания микротрубочек (MTBD), который важен для их взаимодействия. Также имеются линкерный домен и С-концевой моторный домен. Линкерный домен изменяет свою форму в зависимости от наличия АТФ, что вызывает движение спиральных областей. Это движение, вместе с возможностью MTBD связываться или отделяться от микротрубочек, создает силу, необходимую для движения ресничек [129]. Примечательно, что различные генетические варианты в гене *DNAH5* показывают переменное влияние на функцию легких, что подчеркивает сложность отношений генотипа и фенотипа [137]. Исследования демонстрируют, что нонсенс-варианты в гене *DNAH5* вызывают полное отсутствие ОДА в респираторных ресничках. Однако сплайсинговый вариант, приводящий к потере экзона 75, не сопровождается полной утратой ОДА, что свидетельствует о зависимости вариабельности клинических проявлений ПЦД от типа и локализации мутаций в *DNAH5*. Эти данные подчеркивают необходимость детального анализа генетических изменений для прогнозирования фенотипических особенностей заболевания [69].

1.1.3. Клиническая картина

Заподозрить первичную цилиарную дискинезию можно уже на этапе внутриутробного развития. При ультразвуковом исследовании плода могут быть выявлены *situs inversus*, врожденные пороки сердца (ВПС) и, в ряде случаев, церебральная вентрикуломегалия. Последняя, как правило, спонтанно разрешается к моменту рождения и связана с нарушением функции эпендимальных ресничек, обеспечивающих ток цереброспинальной жидкости в желудочках и водопроводе мозга [75].

В большинстве случаев ПЦД манифестирует в неонатальном периоде в виде необъяснимой дыхательной недостаточности (ДН) у доношенных новорожденных. В отличие от РДС недоношенных, врожденной пневмонии или транзиторного тахипноэ новорожденных (ТТН) респираторные симптомы при

ПЦД манифестируют в течение первых 12-24 часов жизни, а у некоторых детей – через несколько дней и даже недель после рождения [75]. Можно предположить, что ДН при ПЦД развивается в результате нарушения эвакуации фетальной легочной жидкости из-за нарушенной подвижности ресничек.

В постнатальном периоде основу клинической картины составляет нарушение мукоцилиарного клиренса (МЦК), ведущее к застою и инфицированию респираторного секрета. Это, в свою очередь, приводит к развитию хронического бронхита, синусита и назального полипоза. Повторяющиеся эпизоды бронхитов и пневмоний создают риск формирования БЭ. Однако отсутствие в анамнезе частых бронхолегочных инфекций не исключает диагноз, так как антибактериальная терапия может проводиться по поводу рецидивирующих отитов. Хронический евстахиит и средний отит могут приводить к кондуктивной тугоухости. У детей с гетеротаксией отмечается неполное аномальное расположение внутренних органов (декстрокардия, декстрогастрия, аномально расположенная печень), иногда в сочетании с ВПС (транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки и др.) [23, 32, 62]. ВПС, возникающие из-за дефекта динеиновых ручек в ресничках эмбрионального узла, обуславливающего симметричность внутренних органов, встречаются по меньшей мере у 6% пациентов с ПЦД и, как правило, сочетаются с другими дефектами латерализации [140].

С возрастом клиническая картина ПЦД усугубляется: у подростков чаще диагностируются бронхоэктазы и полипоз носа, в тяжелых случаях — деформация пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластинок по типу «часовых стекол». В репродуктивном периоде у мужчин вследствие неподвижности сперматозоидов развивается бесплодие. У женщин аномальное строение фимбрий фаллопиевых труб повышает риск внематочной беременности, однако случаи женского бесплодия при ПЦД встречаются редко [23].

1.1.4. Диагностика

В настоящее время не существует единого метода диагностики ПЦД, что в сочетании с недостаточной осведомленностью клиницистов о данном заболевании, ведет к поздней постановке диагноза. Исторически «золотым» стандартом диагностики ПЦД считалась трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) для определения ультраструктурных дефектов реснички, но этот подход позволяет установить диагноз не более чем у 70% пациентов [73]. Вариабельность сроков манифестации классического фенотипа ПЦД, обусловленная гетерогенностью структурно-функциональных нарушений ресничек, является одной из причин поздней верификации диагноза. Хотя в большинстве случаев первые симптомы ПЦД обнаруживаются уже в неонатальном периоде и в первом полугодии жизни, в Европе медиана возраста установления диагноза составляет 5,3 года, в том числе при наличии situs inversus – 3,5 года, без обратного расположения внутренних органов – 5,8 лет [62, 139]. В России медиана возраста постановки диагноза ПЦД у детей с зеркальным расположением органов равняется 4 годам, без situs inversus – 7,6 лет [131].

Диагностика ПЦД в неонатальном периоде затруднена в связи с тем, что респираторные симптомы ассоциируют с более часто встречающимися в данном возрасте заболеваниями (РДС новорожденных, ТГН, врожденная пневмония и др.), а времени для верификации хронического кашля проходит мало. Дифференциальная диагностика ПЦД проводится с ИЗЛ новорожденных, первичными иммунодефицитами, а также другими синдромами и заболеваниями из группы цилиопатий, к примеру, с синдромом Альстрема [20, 75, 111, 123]. У детей старше года клиническая картина ПЦД нередко маскируется под другие заболевания. Сходство симптомов может приводить к ошибочной диагностике МВ, бронхиальной астмы (БА), иммунодефицитных состояний, аллергического ринита, хронической аспирации или затяжного бактериального бронхита [4, 10, 106]. Своевременная диагностика ПЦД крайне важна, так как при правильной терапевтической тактике может позволить минимизировать развитие таких

осложнений как БЭ, снижение слуха, проведение лобэктомии, а также улучшить качество жизни пациентов [5].

При установлении диагноза ПЦД учитываются характерная клиническая картина и оценка >5 баллов по предиктивной шкале PICADAR (PrImary CiliAry Dyskinesia Rule), предназначенной для выявления симптомов ПЦД у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы с раннего детского возраста (таблица 3). Шкала используется при наличии хронического влажного кашля у пациента [51].

Таблица 3 - Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии PICADAR [32]

Вопрос	Балл
Родился пациент доношенным?	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии новорожденных?	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (обратное или неопределенное)?	4
Имеется ли у пациента врожденный порок сердца?	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	1

При световой высокоскоростной видеомикроскопии следует оценивать одновременно и частоту и паттерн биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха (при одновременном исследовании частоты и паттерна биения ресничек чувствительность составляет 95-100%, специфичность 93-95%). Поскольку вторичные дефекты ультраструктуры ресничек встречаются часто, то неоднозначные или аномальные результаты требуют повторного взятия пробы или повторного анализа после культивирования клеток [104]. ТЭМ позволяет обнаружить варианты дефектов строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха [135]. Благодаря активному развитию

высокотехнологичных методов молекулярной молекулярной диагностики, генетическое тестирование стало диагностическим инструментом первой линии в некоторых странах [73]. На данный момент генетическое подтверждение возможно у 50-70% пациентов с ПЦД [64, 94]. У детей в возрасте старше 6 лет может быть проведено исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе, до 6 лет проведение данного теста затруднено. Уровень NO <77 нл/мин обладает чувствительностью и специфичностью более 98% для диагностики ПЦД у лиц с классической клинической картиной [104]. Нормальные значения уровня NO могут быть при некоторых мутациях, что не исключает диагноз ПЦД [111]. Однако ни один из существующих диагностических тестов, равно как и их комбинация, не могут полностью исключить диагноз. Диагноз ПЦД считается правомочным при наличии синдрома Зиверта-Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR более 10, даже если результаты всех остальных тестов отрицательные. [51].

Для унификации диагностических критериев ПЦД были разработаны международные согласительные документы. Ключевыми из них являются рекомендации Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS), положения которых легли в основу отечественных клинических рекомендаций, и руководство Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS). При этом подходы к диагностике в Европе и США имеют принципиальные различия, обусловленные доступностью методов и сложившейся клинической практикой. В Соединенных Штатах основным инструментом верификации диагноза служит генетическое тестирование, что связано с его широкой доступностью, наличием четких критериев отбора пациентов и обязательным расчетом претестовой вероятности заболевания. В Европе, напротив, накоплен значительный опыт диагностики с использованием скоростной видеомикроскопии и ТЭМ [15, 23, 104, 132, 136]. По данным ATS, при наличии хотя бы 2 из 4 нижеперечисленных анамнестических данных дети требуют дальнейшей диагностики с целью подтверждения/исключения ПЦД: 1) необъяснимый РДС новорожденных у доношенного ребенка; 2) круглогодичный

ежедневный кашель, манифестирующий до 6 месяцев жизни; 3) круглогодичная ежедневная заложенность носа, манифестирующая до 6 месяцев жизни; 4) дефекты латерализации [136].

1.1.5. Терапия

В настоящее время единые алгоритмы лечения пациентов с ПЦД отсутствуют. В клинической практике специалисты преимущественно руководствуются протоколами ведения больных МВ и БЭ, не связанных с МВ. Терапевтическая стратегия направлена на подавление воспалительного процесса, улучшение дренажной функции дыхательных путей и профилактику формирования БЭ [2, 23]. В 2025 г. был опубликован документ в котором излагается набор стандартов оказания специализированной медицинской помощи детям и взрослым с ПЦД, проживающим в Англии [126].

Основные компоненты терапии включают следующее.

Терапия, направленная на очистку дыхательных путей: кинезиотерапия, лечебная физкультура, массаж, дренаж с использованием специального оборудования (интрапульмональная перкуссия, флаттер-устройства) – ключевой компонент профилактики развития БЭ, данные методики должны применяться на ежедневной основе [2].

Эффективность ингаляционной гидратации дыхательных путей гипертоническим раствором натрия хлорида остается дискуссионной. Тем не менее, данный метод может использоваться как дополнение к механической очистке дыхательных путей у пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями.

Противовоспалительная терапия макролидами (трехкратно в неделю, курс не менее 6 месяцев) демонстрирует потенциальную эффективность, но нуждается в более глубоком изучении [2, 96].

Антибактериальную терапию при развитии инфекции нижних дыхательных путей необходимо начинать незамедлительно [40, 41].

При ПЦД применяют муколитические препараты различных групп, однако использование препаратов N-ацетилцистеина и дорназы-альфа (последний хорошо зарекомендовал себя при МВ) не рекомендуется [2].

При поражении ЛОР-органов (назальный полипоз, повторные синуситы) – соответствующее консервативное и при необходимости хирургическое лечение под контролем оториноларинголога (промывание носа солевыми растворами, использование интраназальных кортикостероидов, антибактериальная терапия при обострениях). При развитии хронического экссудативного среднего отита установки тимпаностомических трубок следует избегать [2, 9].

Хирургические методы используются в редких случаях – лобэктомия (локализованные БЭ с тяжелым кровохарканьем, трудноизлечимые инфекции); рассматривается возможность трансплантации легких [2, 34].

Генетическая терапия направлена на коррекцию цилиарной дисфункции на клеточном уровне, проходят доклинические испытания или испытания на ранних стадиях. В исследовании 2025 г. терапевтический подход предполагает использование с помощью ингаляций липидных наночастиц для доставки матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в клетки мерцательного эпителия у пациентов с ПЦД, вызванной патогенными мутациями в гене *DNAI1*. В результате применения липидных наночастиц частота биения ресничек выросла до 6-9 Гц (норма 5-15 Гц), а площадь биения ресничек выросла с 10 до 30% [84, 159].

2.1. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»

2.1.1. Эпидемиология

Аутосомное доминантное заболевание, вызванное патогенными вариантами в гене *NKX2-1*, который играет роль в формировании щитовидной железы, легких и головного мозга, получило название синдром "мозг–легкие–щитовидная железа" (СМЛЩЖ) или "хореоатетоз и врожденный гипотиреоз с или без нарушения функции легких" (ХВГЛД, OMIM 610978). Первые описания

пациентов с патогенными вариантами в гене *NKX2-1* (OMIM 600635) были сделаны в 2009 г Н. Krude и колл., которые наблюдали 5 больных [98], а термин «СМЛЩЖ» был впервые предложен М.А. Willemsen и соавт [152]. Позднее это заболевание стали относить к группе расстройств, связанных с геном *NKX2-1*, включая наследственную доброкачественную хорею (OMIM 118700). Распространенность расстройств, связанных с *NKX2-1*, неизвестна [118].

2.1.2. Молекулярно-генетические особенности расстройств, обусловленных патогенными вариантами гена *NKX2-1*

Ген *NKX2-1*, расположенный в хромосомной области 14q13, состоит из трех экзонов и кодирует транскрипционный фактор семейства NK-2 [78]. Во время эмбриогенеза ген экспрессируется на 32 день гестации в щитовидной железе, гормоны которой играют важную роль в раннем развитии нервной системы [60, 103], и переднем мозге, преимущественно в области базальных ганглиев и гипоталамуса, а начиная с 11 недели гестации экспрессия мРНК *NKX2-1* обнаруживается в эпителии легких, где, созревая, он регулирует экспрессию сурфактантных белков А, В, С и D [107].

На данный момент в базе данных HGMD Professional описан 171 патогенный вариант гена *NKX2-1*, 132 (77%) из которых являются точковыми мутациями и 39 (23%) протяженными делециями, зачастую включающими весь ген.

Показана высокая фенотипическая изменчивость заболеваний, обусловленных патогенными вариантами гена *NKX2-1*, однако достоверных корреляций генотипа и фенотипа не описано [97, 128]. К примеру, среди пациентов с нонсенс-мутациями в гене *NKX2-1*, были описаны, как случаи мягкого течения синдрома, так и тяжелые случаи, приводящие к летальным исходам [57, 109]. Более того, описаны случаи внутрисемейного полиморфизма, когда sibсы с одной и той же мутацией имели различную клиническую картину заболевания [80]. Высокий клинический полиморфизм пациентов, с

патогенными вариантами гена *NKX2-1* также подтверждается тем, что классическая триада симптомов поражения мозга, легких, щитовидной железы проявляется лишь у 50% пациентов [36, 144]. По данным исследования, основанного на анализе 46 пациентов из 28 семей, сообщается о 27 различных патогенных изменениях последовательности гена *NKX2-1*, которые привели к развитию синдрома. Большинство из них 20 (73%) являлись внутригенными мутациями, тогда как 7 (27%) были представлены протяженными делециями хромосомной области 14q13, затрагивающими весь ген *NKX2-1* и прилегающие области. Более чем в половине случаев мутации возникали *de novo* [128].

2.1.3. Клиническая картина

Расстройства, связанные с патогенными вариантами гена *NKX2-1*, включают доброкачественную наследственную хорею (ДНХ) и хореоатетоз, врожденный гипотиреоз и РДС новорожденных [118]. Пациенты могут иметь одно или несколько клинических проявлений, связанных с данным спектром (рисунок 1).



Рисунок 1. Фенотипический спектр *NKX2-1* расстройств [30, 119]

Примечание: РДСН - респираторный дистресс-синдром новорожденных; ИЗЛ - интерстициальные заболевания легких; СДВГ - синдром дефицита внимания с гиперактивностью; ОКС - обсессивно-компульсивный синдром

Несмотря на меньшую долю респираторных нарушений по сравнению с двумя другими проявлениями триады, именно эти нарушения имеют наибольшую тяжесть клинических проявлений, приводя к летальному исходу. Согласно данным А. Carré с соавт., у 76% пациентов поражения легких проявлялись в виде РДС, большинству из которых требовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на протяжении нескольких недель. Последующее наблюдение показало, что более чем у половины этих пациентов развивались рецидивирующие легочные инфекции, при этом смертность пациентов с мутациями в гене *NKX2-1* и поражением легких достигала 16%, тогда как летальных исходов пациентов без легочных нарушений авторами зафиксировано не было [57].

Самым частым неврологическим проявлением *NKX2-1*-ассоциированных расстройств является ДНХ [30]. Хотя эту патологию называют доброкачественной, она не всегда является таковой и может приводить к инвалидизации [117]. Как отмечается в одном из исследований, в котором были проанализированы 28 пациентов, типичные признаки хорей в рамках *NKX2-1*-ассоциированного расстройства имеют начало в младенчестве с выраженной мышечной гипотонией с последующей генерализованной хореей [76]. Большинство детей имеют задержку моторного развития. Сопутствующие неврологические особенности могут включать миоклонус, дистонию верхних конечностей, а также двигательные и голосовые тики. Хорея не прогрессирует и часто уменьшается со временем или проходит в раннем взрослом возрасте, однако у пациентов с миоклонусом и хореей на ранних стадиях заболевания иногда развивается ухудшение миоклонуса, что может приводить к инвалидности при уменьшении выраженности хорей [47]. Также встречаются когнитивные и поведенческие нарушения, чаще всего трудности в обучении,

реже синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) или умственная отсталость [76].

Дисфункция ЩЖ, которая является результатом дисгенеза, может проявляться в виде врожденного или компенсированного гипотиреоза [108]. Нарушение развития ЩЖ может проявляться в виде гипоплазии ЩЖ или ее полного отсутствия. В метаанализе, который включал 46 больных с данным синдромом, у 40 был задокументирован явный или субклинический гипотиреоз, и только у шести была нормальная функция ЩЖ [57]. Следует отметить, что врожденный гипотиреоз может быть единственным проявлением расстройства, связанного с *NKX2-1* [16].

2.1.4. Диагностика

NKX2-1-обусловленное расстройство следует заподозрить у пробанда с характерной клинической картиной в виде врожденного гипотиреоза, РДС новорожденного, неврологических расстройств (гипотония, атаксия, задержка моторного развития, судороги, хорей), ИЗЛ, отягощенном семейном анамнезе [37]. Диагноз *NKX2-1*-ассоциированного расстройства устанавливается на основании выявленного патогенного варианта гена *NKX2-1*, идентифицированного с помощью молекулярно-генетического тестирования. Подходы к проведению молекулярно-генетического тестирования могут включать таргетное тестирование (одногенное тестирование, мультигенная панель) и комплексного тестирования (секвенирование экзома, секвенирование генома) [57].

2.1.5. Терапия

Информация о лечении СМЛЩЖ остается крайне ограниченной. Публикации указывают, что, в противоположность большинству гиперкинетических двигательных расстройств, при СМЛЩЖ возможна эффективность дофаминергических препаратов. Согласно данным F. Asmus и соавт., применение леводопы у пациента с

СМЛЩЖ ассоциировалось с улучшением походки и смягчением проявлений хореи, хотя впоследствии возникла дозозависимая дискинезия как осложнение терапии [1]. Описаны данные, что после начала применения нейролептиков симптомы ухудшались, а диазепам при введении в высоких дозах вызывает выраженный и стойкий положительный эффект, но также в некоторых исследованиях все перечисленные препараты не вызывали улучшения в клинике ДНХ. При выявлении гипотиреоза необходимо назначение заместительной гормональной терапии. Лечение патологии легких симптоматическое [29].

3.1. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С

3.1.1. Эпидемиология

Сурфактант – это поверхностно-активное вещество, которое является смесью липидов и белков, покрывающей дистальные воздушные пространства и уменьшающей поверхностное натяжение в конце выдоха и синтезируется в альвеолоцитах II типа [7]. В настоящее время заболеваемость и распространенность болезни, обусловленной патогенными вариантами гена *SFTPC*, неизвестна [20].

3.1.2. Молекулярно-генетические особенности врожденного дефицита сурфактантного протеина С

Дефицит сурфактантного протеина С – расстройство, причиной которого являются патогенные варианты гена *SFTPC* [7]. Зрелый сурфактантный протеин С (SP-C) – это важнейший компонент легочного сурфактанта, чрезвычайно гидрофобный пептид, состоящий из 35 аминокислотных остатков, который кодируется одним геном (*SFTPC*), охватывающим приблизительно 3500 пар оснований в хромосоме человека 8, и содержит 6 экзонов. Альтернативный сплайсинг в начале экзона 5 приводит к образованию продуктов трансляции из 191 или 197 аминокислотных остатков. SP-C усиливает свойства липидов

сурфактанта, снижающих поверхностное натяжение [92]. Патогенные варианты гена *SFTPC* были выявлены в различных расовых и этнических группах.

Первое сообщение о ребенке с дефектом гена *SFTPC* было представлено в 2001 г. L. M. Noguee и др. Изучение наследственности ИЗЛ проводилось на протяжении трех поколений. У матери пациента была диагностирована десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП), и она проходила лечение глюкокортикостероидами (ГКС) до достижения 15-летнего возраста. При рождении у ребенка не наблюдалось нарушений со стороны дыхательной системы, однако на шестой неделе жизни появились респираторные симптомы, такие как тахипноэ и цианоз. В результате была проведена биопсия легких, которая показала морфологическую картину, соответствующую гистологическому паттерну неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП). В легочной ткани не удалось обнаружить зрелых сурфактантных протеинов С (SP-C), а генетическое исследование выявило мутацию в гене *SFTPC*. Эта же мутация была найдена у матери ребенка, которая скончалась вскоре после родов от тяжелой ДН [112]. В 2002 г. Q. Thomas и др. сообщили о большой семье с различными фенотипическими проявлениями ИЗЛ. Трое членов этой семьи ранее были описаны [70, 155], как страдающие «фиброзно-кистозной дисплазией легких», которая является проявлением легочного фиброза. В семье было 14 больных, охватывающих 6 поколений, что соответствует АД типу наследования. У шести умерших членов семьи, у которых диагноз был поставлен взрослым до 1965 г., были одышка и кашель. В патологоанатомических и рентгенографических заключениях этих пациентов упоминались легочный фиброз, фиброзно-кистозная дисплазия легких и обычная интерстициальная пневмония (ОИП). У трех взрослых, у которых заболевание было диагностировано после 1986 г., наблюдались одышка и кашель, а в патологоанатомическом заключении была указана обычная интерстициальная пневмония. У трех младенцев была диагностирована НСИП. Иммуногистохимический анализ, проведенный у 1 взрослого пациента, показал аномальную субклеточную локализацию белка-предшественника SP-C в

аномальных, пролиферирующих альвеолоцитах II типа. Электронная микроскопия, проведенная у 2 пациентов, выявила плотный фиброз и искаженную клеточную архитектуру с диспластическими альвеолоцитами II типа, содержащими аномальные пластинчатые тельца. Наличие различных патологических изменений у больных родственников, имеющих одни и те же мутации, указывает на плейотропные проявления одного и того же патогенеза [143].

На сегодняшний день нет клинических или молекулярных оценок частоты заболеваний, обусловленных патогенными вариантами гена *SFTPC*. Аутосомно-доминантный тип наследования и разнообразные клинические проявления позволяют предположить, что заболевания легких, вызванные мутациями в гене *SFTPC*, значительно более распространены, чем заболевания, вызванные мутациями в гене *SFTPВ*. На данный момент известно о более чем 35 мутациях в гене *SFTPC* с доминирующей экспрессией, которые ассоциируются с острыми и хроническими заболеваниями легких. Примерно 55% этих мутаций возникают спонтанно и приводят к спорадическим заболеваниям, в то время как остальные являются наследственными. Данные мутации происходят по всей длине гена и включают миссенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, инсерции, делеции и мутации сплайсинга. Наиболее распространенная мутация приводит к замене изолейцина на треонин в кодоне 73 (*p. I73T*) и связана с 25% случаев заболевания, обуславливающего дефицит SP-C. Данный патогенный вариант (*p. I73T*) был выявлен как при спорадическом, так и при унаследованном заболевании [81]. В 2002 г. А.К. Томас и др. обнаружили гетерозиготную мутацию в гене *SFTPC* у пациентов из одной семьи с различными ИЗЛ (ОИП, НСИП), вызванным дефицитом сурфактантного белка С и проявлявшимся вариабельной симптоматикой. Этот же патогенный вариант был выявлен у двух здоровых членов семьи, что свидетельствует о ее сниженной пенетрантности [143].

3.1.3. Клиническая картина

Мутации гена *SFTPC* являются причиной развития ИЗЛ, причем манифестация ИЗЛ, вызванных мутациями в гене *SFTPC*, может происходить в любом возрасте и проявляться как РДС или сопровождаться длительным бессимптомным течением. У пациентов при дефиците SP-C отмечаются хронические респираторные симптомы (тахипноэ, одышка, кашель, цианоз), задержка физического развития и обычно диагностируется у доношенных детей [6], которые также могут быть при мутациях гена *ABCA3* (таблица 4). В исследовании J.E. Bullard с колл. (2005), в которое вошли 195 детей с ИЗЛ неизвестной этиологии, у 28 (14,4%) была обнаружена мутация в гене *SFTPC* [53]. Мутации в гене *SFTPC* представляют собой редкую причину развития легочного фиброза у взрослых. Иногда данное состояние характеризуется лишь наличием респираторных симптомов незначительной степени тяжести [20].

Таблица 4 - Клиническая картина заболеваний, связанных с мутациями генов *SFTPC* и *ABCA3* [20]

Симптомы	SFTPC	ABCA3
Тахипноэ	+++	+++
Кашель	+++	+++
Гипоксемия	+++	+++
Задержка физического развития	+++	++
Влажные хрипы	+	++
Деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек»	+	++
Воронкообразная деформация грудной клетки	-	++

3.1.4. Диагностика

Пациентам с быстро прогрессирующим, тяжелым РДСН, который не реагирует на стандартное лечение и проявляется как у недоношенных, так и у доношенных детей, и приводит к развитию тяжелой хронической дыхательной недостаточности (ХДН), особенно в случаях, когда в семейном анамнезе

имеются случаи подобных заболеваний, рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования для выявления мутаций в гене *SFTPC*. При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости у детей с дефицитом SP-C обнаруживаются снижения прозрачности по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок, эмфизема, консолидация, кисты, признаки фиброза, «сотное легкое» [7]. При гистопатологическом исследовании легочной ткани у пациентов с мутациями в гене *SFTPC* выявляют НСИП, ДИП, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) и хронический пневмонит младенцев (ХПМ). Как и в случае дефицита сурфактантного протеина В (SP-B), эти гистопатологические данные не являются специфичными для заболевания, ассоциированного с SP-C. При ультраструктурном исследовании альвеолоцитов клеток II типа иногда можно выявить неорганизованные пластинчатые тельца, а также скопления мелких пузырьков с электронно-плотными ядрами [81].

3.1.5. Терапия

Ввиду редкости ИЗЛ, вызванных мутациями в генах, кодирующих сурфактантный протеин С, к настоящему моменту не проведено рандомизированных контролируемых исследований любых методов лечения детей с данной патологией. Терапия предусматривает применение системных ГКС, гидроксихлорохина и азитромицина, однако эффективность этих средств при заболеваниях легких, обуславливаемых мутациями гена *SFTPC*, варьирует. Значительно менее распространено назначение иммуносупрессантов (азатиоприн). Также пациентам нередко необходима длительная респираторная поддержка, включая домашнюю кислородотерапию или ИВЛ [6].

Таким образом немуковисцидозные генетически детерминированные хронические заболевания легких у детей такие как ПЦД, СМЛЦЖ, дефицит сурфактантного протеина С имеют полиморфную клиническую манифестацию и различные варианты наследования. Неизвестна их госпитальная

распространенность в нашей стране, клинико-генетические особенности, что и определило цель настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Пациенты и дизайн исследования

Диссертационное исследование выполнено в период с октября 2022 г. по январь 2025 г. на кафедре педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Д.Ю. Овсянников) медицинского института (директор – д.м.н., профессор А.Ю. Абрамов) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ (ректор – д.ю.н., д.э.н., профессор О.А. Ястребов) ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница (МДГКБ) ДЗМ» (главный врач – к.м.н. В.В. Горев) и на базе лаборатории медицинской геномики медико-генетического центра (руководитель центра и заведующий лабораторией - д.б.н. К.В. Савостьянов) ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (НМИЦЗД) Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко).

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 СМЛЩЖ, 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.

Пациенты наблюдались в период с 2009 по 2024 гг.

Дизайн исследования – многоцентровое амбиспективное открытое описательное несравнительное лонгитудинальное исследование

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.

2.2. Критерии диагнозов и терапия

Выявление немуковисцидозных генетически детерминированных хронических заболеваний легких у детей основывались на нижеперечисленных соответствующих диагностических критериях, актуальных международных и отечественных согласительных документах и клинических руководствах.

Первичная цилиарная дискинезия: характерная клиническая картина (симптомы ДН новорожденных в раннем неонатальном периоде у доношенного ребенка; ежедневный хронический влажный кашель, манифестирующий до 6 мес. жизни; круглогодичный ринит, манифестирующий на первом году жизни; дефекты латерализации внутренних органов); изменение частоты и/или паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или трахеи/бронха при

высокоскоростной световой видеомикроскопии; выявление характерных дефектов по данным ТЭМ; идентифицированные каузальные варианты в генах, ответственных за развитие ПЦД, при молекулярно-генетическом исследовании [2, 5, 14, 15, 51, 104, 135].

Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» (СМЛЩЖ): наличие неврологических (доброкачественная наследственная хорей, гиперкинезы, атаксия, задержка моторного развития, мышечная гипотония, судорожный синдром) и/или респираторных нарушений (РДС новорожденных, в том числе у доношенных детей, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), ХДН); гипотиреоз (повышение уровня тиреотропного гормона, ТТГ; снижение уровня свободного Т₄); идентифицированные каузальные варианты в гене *NKX2-1* [7, 30, 37].

Симптомокомплекс ИЗЛ у детей оценивали на основании «детского ИЗЛ-синдрома», включающего такие критерии как:

- 1) респираторные симптомы (кашель, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки);
- 2) объективные симптомы (дополнительные дыхательные шумы, затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, задержка темпов развития, «барабанные палочки»);
- 3) гипоксемия при исследовании SpO₂
- 4) диффузные изменения по данным рентгенограмм и/или КТ органов грудной полости [65].

Диагноз респираторного дистресс синдрома (РДС) в раннем неонатальном периоде верифицировали на основании ДН после рождения у недоношенных детей, симптома «воздушной бронхограммы» на обзорных рентгенограммах органов грудной полости.

Лечение наблюдавшихся нами пациентов (таблица 5) проводилось в соответствии с актуальными рекомендациями и мировыми данными [6, 23, 29].

Таблица 5 - Терапия пациентов

	Характеристика	Число детей, абс. (%)
ПЦД (n=31)	Азитромицин длительно (по схеме 1 раз в 3 дня)	15/31 (48,4)
	Ингаляционные антибиотики	11/31 (35,5)
	Ингаляционный гипертонический раствор NaCl	15/31 (48,4)
	Ингаляционные бронходилататоры	17/31 (54,8)
	Кинезиотерапия	29/31 (93,5)
	Длительная домашняя кислородотерапия	2/31 (6,5)
СМЛЦЖ (n=10)	Длительная домашняя кислородотерапия	4/10 (40)
	Системные глюкокортикостероиды	6/10 (60)
	Азитромицин	6/10 (60)
	Гидроксихлорохин	1/10 (10)
	Искусственная вентиляция легких	6/10 (60)
	Ингаляционные глюкокортикостероиды	2/10 (20)
Дефицит сурфактантного протеина С (n=7)	Длительная респираторная терапия, в т.ч. ИВЛ	7/7 (100)
	Системные глюкокортикостероиды	7/7(100)
	Гидроксихлорохин	3/7(42,9)
	Азитромицин	3/7 (42,9)

Окончание таблицы 5

	Препараты экзогенного сурфактанта	1/7(14,3)
	Трансплантация легких	1/7(14,3)

2.3. Методы

2.3.1. Эпидемиологический и клинико-anamнестический методы, объективное и лабораторное исследование

В период с 2019 г. по 2024 г. в МДГКБ ДЗМ были госпитализированы 516 607 детей, из них в пульмонологическое отделение 14 756. Был проведен анализ распространенности генетически верифицированной ПЦД и СМЛЦЖ в субъектах Российской Федерации.

С целью сбора анамнеза проводился опрос родителей, опекунов или ближайших родственников ребенка, самих пациентов, анализировалась медицинская документация детей с результатами обследования до поступления под наблюдение (амбулаторные карты, выписки из стационаров). Все пациенты с хроническим влажным кашлем оценивались по шкале PICADAR (таблица 3). При наличии более 5 баллов детям проводилась дальнейшая лабораторно-инструментальная диагностика ПЦД. Всем детям проводился физикальный осмотр, который включал пальпацию, перкуссию и аускультацию. По показаниям пациенты консультировались специалистами: неврологом, эндокринологом, кардиологом, генетиком, оториноларингологом, детским хирургом, пульмонологом, анестезиологом-реаниматологом.

Всем пациентам проводился неонатальный скрининг для диагностики врожденных заболеваний, включая муковисцидоз, гипотиреоз; общеклинические лабораторные исследования - общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, серологические исследования и полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови для исключения или подтверждения инфекционной патологии, включая ВИЧ-инфекцию. У пациентов с рецидивирующим

бронхообструктивным синдромом, с подозрением на бронхиальную астму проводилось определение уровня общего IgE и специфических IgE к ингаляционным аллергенам. У пациентов с подозрением на СМЛЩЖ определяли уровень ТТГ, трийодтиронина и тироксина свободных (n=10). Всем пациентам проводилась оценка физического развития с определением должностяющей массы тела с использованием центильных таблиц.

Всем пациентам проводилось ситуационное и мониторинговое транскутанное исследование уровня периферической сатурации (насыщение кислородом) крови SpO₂ с помощью пульсоксиметра 48 «MD300C5» (Choicemed, Китай) при физической нагрузке, во сне и в покое. 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 (ФВД) методом спирометрии. При проведении ФВД учитывались 3 сопоставимые попытки (разброс не более 5%), фиксировался наилучший результат. Исследование ФВД проводилось с проведением пробы с бронхолитиком (сальбутамол), которая при приросте объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) более 12% и 200 мл считалась положительной или без пробы. Исследования проводились по месту госпитализации пациентов.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась по показаниям пациентов с помощью УЗИ аппаратов Philips CX50 (Philips, Нидерланды), Philips Epiq 7 (Philips, Нидерланды). по стандартной методике. Систолическое давление в легочной артерии (РАPs) определяли с помощью постоянно-волнового и импульсного Доплера, по градиенту трикуспидальной регургитации (модифицированное уравнение Bernoulli): $РАPs = 4 \times V_{max}^2 + RAP$, где V_{max} – скорость потока трикуспидальной регургитации, RAP – давление в правом предсердии. Систолическое давление в легочной артерии более 35 мм рт. ст. считалось диагностическим критерием легочной гипертензии [27, 83]. ЭхоКГ проводилась по месту госпитализации пациентов.

2.3.2. Имидж-диагностика

Всем пациентам была выполнена рентгенография органов грудной полости в прямой проекции, а при необходимости — в боковой проекции. Также был проведен ретроспективный анализ рентгенограмм детей, сделанных до начала наблюдения. Помимо рентгенографии ряду пациентов была проведена КТ органов грудной полости, части в фазе физиологического или медикаментозного сна на мультиспиральных томографах «Discovery™ CT750 HD» (General Electric Healthcare, Великобритания) и «Aquilion Prime» (Toshiba, Япония). При сканировании соблюдались следующие параметры: напряжение 100 кВт, экспозиция (один срез) 120 мАс, скорость сканирования 10 мм/сек. Для более точной оценки морфологического состояния легочной паренхимы, бронхов и сосудов использовалась методика высокоразрешающей КТ. Пациентам проводились отдельные срезы с последующим измерением плотности легочной ткани по шкале Хаунсфилда. У некоторых пациентов для мониторинга динамики состояния на фоне терапии была выполнена повторная КТ органов грудной полости.

Пяти детям с СМЛЩЖ выполняли структурную МРТ головного мозга с получением T1 и T2 взвешенных изображений.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей проводилось на ультразвуковом сканере с использованием линейного мультиспирального датчика (7-15 МГц). Пациент находился в положении лежа на спине для оптимальной визуализации под плечи и шею подкладывался валик, для умеренного разгибания шейного отдела позвоночника. Переднебоковая поверхность шеи освобождалась от одежды. На кожу наносился акустический гель на водной основе. Сканирование начиналось в поперечной плоскости с оценки общего вида железы, ее положения, контуров, структуры и размеров перешейка (измерение толщины в передне-заднем направлении). Далее датчик последовательно перемещался в продольную плоскость для детальной оценки каждой доли: измерялись длина (кранио-каудальный размер), толщина (передне-задний размер) и ширина (медиально-латеральный размер) правой и левой доли.

Структура паренхимы оценивалась на предмет однородности и экзогенности. Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) применялось для оценки васкуляризации паренхимы железы и выявленных образований. Объем каждой доли (мл) рассчитывался по формуле: $V = \text{длина (см)} \times \text{ширина (см)} \times \text{толщина (см)} \times 0.479$. Общий объем щитовидной железы определялся как сумма объемов правой и левой долей, объем перешейка не учитывался. Полученные значения общего объема сравнивались с нормативными показателями для соответствующего возраста и пола ребенка.

2.3.3. Бронхоскопия, исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа

Бронхоскопия проводилась пациентам с ПЦД и 1 ребенку с СМЛЩЖ торакальными хирургами МДГКБ ДЗМ и Детской городской больницы святой Ольги города Санкт-Петербург с помощью видеобронхоскопа «Pentax EB-1170K» («PENTAX Corporation», Япония) с целью оценки воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве, посредством бронхоскопии проводилась биопсия слизистой оболочки бронхов/трахеи с целью проведения высокоскоростной видеомикроскопии и ТЭМ (для диагностики ПЦД), получения жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) для микробиологического и цитологического исследования. Пациентам по показаниям при обострении БЭ также проводилась санационная бронхоскопия, у ряда детей бронхоскопия проводилась повторно.

2.3.4. Микробиологический метод

Пациентам проводили бактериологическое исследование мокроты и/или аспиратов трахеобронхеального дерева, полученных с помощью бронхоскопии. Данные исследования выполнялись в микробиологических лабораториях медицинских учреждений, где пациенты проходили стационарное лечение. Бактериологические анализы проводились в соответствии с приказом Минздрава России № 64н от 21.02.2020 "Об утверждении правил проведения

микробиологических исследований (анализов) и требований к организации проведения микробиологических исследований (анализов)". Степень роста бактерий определялась в расчете на 1 мл отделяемого (КОЕ/мл), а количество бактерий выражалось в десятичных логарифмах. Этиологически значимым считался возбудитель, выделяемый в титре более 10^4 КОЕ/мл. Для *P. aeruginosa* любое количество колоний, выявленное в ходе микробиологического исследования, считалось положительным результатом анализа.

2.3.5. Исследование ресничек респираторного эпителия

Исследование двигательной активности ресничек цилиарного эпителия проводили 21 пациенту с ПЦД методом цифровой высокоскоростной видеомикроскопии с помощью видеокомплекса, состоящего из микроскопа ZEISS Axio Imager 2, цифровой высокоскоростной видеокамеры BMR-0440HC-UF с возможностью съемки со скоростью до 200 кадров в секунду (ЕС-Экспертс, Россия), персонального компьютера с программным обеспечением ММС MultiMeter (ММСSoft, Россия). Соскоб назального эпителия выполняли при передней риноскопии без применения анестезии: со средней и/или нижней носовой раковины, отступая 1–1,5 см от края раковины. При проведении трахеобронхоскопии проводилась биопсия слизистой оболочки трахеи/bronхов. Полученные образцы эпителия незамедлительно помещали в пробирку с 0,9% раствором натрия хлорида. Исследование нативного неокрашенного эпителия проводили в течение первых 15–30 мин. после забора материала при комнатной температуре (22–24 °С). Микроскопию проводили при увеличении $\times 400$ и $\times 1000$ (с масляной иммерсией). Видеофиксацию проводили с помощью высокоскоростной цифровой видеокамеры и программного обеспечения ММС MultiMeter (ММСSoft, Россия). Для каждого образца эпителия проводили запись 10–15 видеороликов длительностью по 2 сек. При среднем увеличении ($\times 400$) оценивали целостность пласта эпителия, количество слущенных клеток с неподвижными ресничками, проводили комплексную оценку паттерна биения ресничек (синхронность биения ресничек на соседних клетках и в пределах

одной клетки, характер движения и амплитуду биения ресничек). При увеличении $\times 1000$ оценивали синхронность биения ресничек, подсчитывали частоту биения ресничек в Гц.

У 9 пациентов с ПЦД проводилось исследование ультраструктуры ресничек методом ТЭМ. Для ТЭМ у детей в период ремиссии ПЦД проводилась браш-биопсия слизистой оболочки бронхов и/или соскоб назального эпителия при передней риноскопии без применения анестезии: со средней и/или нижней носовой раковины, отступая 1–1,5 см от края раковины. При проведении электронной микроскопии материал фиксировался 2%-ным глутаровым альдегидом на 0,1 М какодилатном буфере (pH – 7,2) в течение 1–24 ч, затем проводилась дофиксация 1%-ным раствором четырехоксида осмия в течение 1 ч. После дегидратации в серии спиртов возрастающей концентрации (50–96 %) и ацетоне материал помещался в специальные капсулы для заливки в трансмиссионный электронный микроскоп, осуществлялась пропитка жидкой эпоксидной смолой (Epon 812, DDSA, MNA и DMP, смешанные по прописи производителя) и проводилась полимеризация при 37 (24 ч) и 60 °C (24 ч). Ультратонкие срезы получались на ультрамикротоме Reichert Jung, Ultracut E с помощью ножа с алмазным напылением (Diatome, Швейцария), монтировались на медные сетки 200 меш (mesh), покрытые формваровой пленкой, контрастировались 1%-ным водным раствором уранилацетата и раствором цитрата свинца. Образцы исследовались с помощью электронного микроскопа JEM-1011 (JEOL, Акишима, Япония), оборудованного камерой Orius SC1000 W (Gatan Inc., Плезантон, Калифорния, США) при 80 кВ. Оценка препаратов была в соответствии с Международным согласованным руководством по представлению результатов ТЭМ в диагностике ПЦД [135].

Исследования проведены в отделении МДГКБ ДЗМ (зав. отд., к.м.н. Деева Е.В.), на кафедре детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)» (асс., к.м.н. Озерская И.В.), федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.

Ломоносова» Правительства Российской Федерации (д. б. н. Брагина Е.Е.). Выражаем благодарность за сотрудничество и проведение высокотехнологических методов исследования.

2.3.6. Морфологическая оценка фенотипа

Пациентам с СМЛЩЖ была проведена оценка черепно-лицевых дизморфий и других малых аномалии развития (голова, лицо, лоб, глаза, фильтр, нос, губы, рот, ушных раковины, кисти рук). Описание проводилось на основании данных клинического осмотра врача-генетика (зав. отделением медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» к.м.н. Кондакова О.Б.) или фотографий пациентов, предоставленных родителями или иными законными представителями пациентов.

2.3.7. Молекулярно-генетическое исследование

Для проведения молекулярно-генетической диагностики геномную ДНК выделяли из венозной крови пациентов с использованием набора реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на автоматизированной станции для выделения нуклеиновых кислот QIAcube (QIAGEN, Германия). Оценку качества и количества, выделенной ДНК проводили при помощи спектрофотомера NanoPhotometer N60 (Implen, Германия), а также флуориметрически с использованием флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Библиотеки для секвенирования были приготовлены при помощи набора КАРА HyperPlus Kit (Roche, США), согласно рекомендациям фирмы производителя. Время фрагментации ДНК составляло 15 минут для достижения средней длины фрагментов 350 нуклеотидов. Обогащение библиотек целевыми областями панелей клинического и полного экзома проводили при помощи гибридизационных проб КАРА HyperCap (Roche, США). Секвенирование осуществлялось на генетических анализаторах NextSeq2000 (Illumina, Сан-Диего, Калифорния, США). Биоинформатический анализ данных осуществлялся

в соответствии с рекомендациями GATK Best Practices (<https://gatk.broadinstitute.org/>). Оценка патогенности генетических вариантов проводилась в соответствии с Национальным руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования, а также рекомендациями ACMG с использованием базы данных мутаций генома человека HGMD Professional.

Для ряда образцов проводилось секвенирование белок кодирующих и прилегающих интронных участков генов *NKX2-1* и *SFTPC* методом Сэнгера. Последовательности праймеров подбирались с помощью программы Primer3 с последующей валидацией специфичности через интернет-ресурс Primer-BLAST. Для проведения исследования геномную ДНК амплифицировали на амплификаторе ProFlex™ PCR System (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием ПЦР смеси 5X ScreenMix-HS (Евроген, Россия). На следующем этапе проводили очистку амплификата с использованием ферментов SAP и EXO1 (Thermo Fisher Scientific, США). Далее осуществляли реакцию секвенирования с использованием набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) с последующей очисткой набором BigDye XTerminator™ Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколом фирмы производителя. Дальнейшее секвенирование проводилось на генетическом анализаторе ABI 3500xl Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Полученные секвенограммы картировались на референсные нуклеотидные последовательности из базы данных RefSeq (Национальный центр биотехнологической информации, Бетесда, Роквилл, Массачусетс, США) и анализировались в программе SeqMan Pro (DNASTAR, США). Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории медицинской геномики медико-генетического центра НМИЦЗД Министерства здравоохранения Российской Федерации (начальник центра и заведующий лабораторией - д.б.н. К.В. Савостьянов; директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко). У пятерых детей молекулярно-генетические исследования были выполнены в других учреждениях: у троих пациентов с ПЦД - в ФГБНУ

«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; у одного пациента патогенный вариант гена *SFTPC* был выявлен в лаборатории ООО «Генотек»; патогенный вариант гена *NKX2-1* был выявлен у одного ребенка в лаборатории ООО «Геномед». Выражаем благодарность коллективам лабораторий, в которых были выполнены молекулярно-генетические исследования.

2.3.8. Патологоанатомический метод

Патологоанатомическое исследование (аутопсия легких и биопсия легких) проведено у 3 пациентов с СМЛЦЖ и врожденным дефицитом сурфактантного протеина С. Биопсия у 1 ребенка с СМЛЦЖ и у 1 ребенка с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С, у которого впоследствии была выполнена аутопсия. Аутопсия включала общее макроскопическое обследование, водную пробу для определения наличия пневмоторакса и плавательную пробу небольших фрагментов легких для проверки на воздушность паренхимы. Для гистологического исследования, при проведении аутопсии, ткань органов бралась в соответствии с «Инструкцией по унификации микроскопических методов исследования секционного и биопсийного материала для патологоанатомов педиатрического профиля» Минздрава СССР от 1980 г. [12]. Для обычной световой микроскопии парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином в соответствии со стандартной методикой. Для выявления избыточного скопления соединительной ткани (перивазального и фиброза межальвеолярных перегородок) использовалось окрашивание пикрофуксином по ВанГизону.

Гистологическими критериями для верификации ХПМ явились диффузное утолщение альвеолярных перегородок, гиперплазия альвеолоцитов II типа и наличие примитивных мезенхимальных клеток внутри альвеолярных перегородок [91]. Микроскопические изменения при ЛАП включали альвеолярные пространства и респираторные бронхиолы, заполненные

гранулярным ацидофильным содержимым, гиперплазия альвеолоцитов II типа [11].

Исследования были выполнены в патологоанатомических отделениях МДГКБ ДЗМ (Москва), НМИЦЗД (Москва), ГБУЗ Московской области "Щелковский перинатальный центр" (Московская область), таблица 6.

Таблица 6 - Лабораторно-инструментальные методы, применяемые у наблюдавшихся пациентов

Нозология/синдром	Метод	Число детей, абс
ПЦД (n=31)	Компьютерная томограмма органов грудной полости	27
	Трансмиссивная электронная микроскопия	9
	Световая видеомикроскопия	20
	Трахеобронхоскопия	26
	Эхо-КГ	31
	Микробиологическое исследование мокроты/ трахеобронхиального аспирата	29
	Полноэкзомное секвенирование	31
СМЛЦЖ (n=10)	УЗИ щитовидной железы	10
	Компьютерная/магнитно-резонансная томография головного мозга	5
	Патоморфология легких	1
	Секвенирования по Сэнгеру	10
Дефицит сурфактантного протеина С (n=7)	Компьютерная томограмма органов грудной полости	7
	Патоморфология легких	2
	Секвенирования по Сэнгеру	7

2.3.9. Статистическая обработка данных

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 [127]. 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.

С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s), для дихотомических переменных – коэффициент корреляции Мэтьюса (R_m). Интерпретация полученных значений корреляции производится по Шкале Чеддока: слабая — от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0 [58].

Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, использовали двусторонний p -уровень значимости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ. ПЕРВИЧНАЯ ЦИЛИАРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ

3.1. Эпидемиология пациентов с генетически верифицированной первичной цилиарной дискинезией в структуре госпитализированных пациентов в многопрофильный стационар

Была проанализирована частота пациентов с ПЦД, госпитализированных в МДГКБ ДЗМ. Всего с 2019г по 2024гг 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% (таблица 7).

Таблица 7 - Доля детей с ПЦД среди госпитализированных в МДГКБ ДЗМ

Год	Число госпитализированных больных, абс.	Число больных с ПЦД, абс. (%)	Число пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение МДГКБ ДЗМ	Число больных с ПЦД, абс. (%)
2019	112995	2 (0,002%)	2171	2 (0,092%)
2020	74844	1 (0,001%)	1798	1 (0,056%)
2021	86337	1 (0,001%)	2628	1 (0,038%)
2022	84033	5 (0,006%)	2575	5 (0,194%)
2023	80672	1 (0,001%)	2711	1 (0,037%)
2024	77726	4 (0,005%)	2873	4 (0,139%)

3.2. Эпидемиология пациентов с генетически верифицированной первичной цилиарной дискинезией в субъектах Российской Федерации

За период проведения исследования общее число пациентов с генетически верифицированным диагнозом ПЦД составило 31. Распределение пациентов, выявленных в результате исследования, по субъектам Российской Федерации показано в таблице 8. Все изученные случаи пациентов с ПЦД распределились в 11 субъектах РФ с преобладанием в Москве (15; 48,4%).

Таблица 8 - Распределение обследованных пациентов с ПЦД в различных субъектах РФ

Субъект Российской Федерации	Численность населения	Число случаев, абс. (%)	Распространенность (%)
Москва	13 274 285	15 (48,4)	0,00011
Московская область	8 775 735	3 (9,7)	0,00003
Санкт-Петербург	5 652 922	4 (12,9)	0,00007
Республика Дагестан	3 259 890	2 (6,5)	0,00006
Республика Ингушетия	534 491	1 (3,2)	0,00019
Республика Хакасия	525 557	1 (3,2)	0,00019
Алтайский край	2 099 186	1 (3,2)	0,00005
Ставропольский край	2 884 363	1 (3,2)	0,00003
Кировская область	1 120 412	1 (3,2)	0,00009
Кемеровская область	2 527 219	1 (3,2)	0,00004
Томская область	1 039 728	1 (3,2)	0,0001
Всего:	41 693 788	31 (100)	0,00096

3.3. Демографическая и возрастная характеристики пациентов

Среди обследованных пациентов ПЦД чаще встречалось у мальчиков (таблица 9). В нашей выборке преобладали доношенные дети, только один

ребенок родился раньше 37 недель гестации. Средний возраст дебюта симптомов составил 1 [1; 1] недель с колебаниями от первых дней жизни до 4 лет. У одного ребенка зеркальное расположение органов диагностировали внутриутробно по данным УЗИ плода. Средний возраст установления диагноза составил 6 [2,5; 8] лет, при этом минимальный возраст составлял 1 неделю, максимальный – 15 лет.

Таблица 9 - Демографическая и возрастная характеристики пациентов с ПЦД

Характеристика		Число детей, абс. (%)
Пол (n=31)	Мужской	18/31 (58)
	Женский	13/31 (41,9)
Доношенный/ недоношенный (n=31)	Доношенные	30/31 (96,8)
	Недоношенные	1/31 (3,2)
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)

3.4. Клиническая характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией

Оценка по шкале PICADAR варьировала от 3 до 12 баллов, только 2 (6,5%) из 31 пациентов получили оценку по данной шкале менее 5 баллов (у данных детей отсутствовали situs inversus и респираторные симптомы после рождения). До установления диагноза ПЦД у пациентов фигурировали такие диагнозы как муковисцидоз, облитерирующий бронхолит, бронхолегочная дисплазия, хронический бронхит, бронхиальная астма, затяжной бактериальный бронхит.

Аномальное расположение внутренних органов было выявлено у 15 детей (48%), причем гетеротаксия (неполное аномальное расположение внутренних органов, situs ambiguus) встречалась у 3 пациентов, а situs inversus у 12 (рисунок 2).



Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной полости девочки 8 лет: декстрокардия, газовый пузырь желудка расположен справа, печень – слева (синдром Зиверта-Картагенера). Генотип: *DNAH5 c.10815del, p.P3606Hfs*23; DNAH5 c.8440_8447del, p.E2814**. Гетерозигота

В исследовании было установлено, что уже в раннем неонатальном периоде у 87,1% детей наблюдались респираторные симптомы, а более половины (58,1%) требовали госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных, что свидетельствует о тяжести состояния в первые дни жизни. ВПС встречались у 9,7% пациентов, включая дефект межжелудочковой перегородки (3,2%), стеноз легочной артерии (3,2%) и коарктацию аорты (3,2%). Поражение ЛОР-органов включали круглогодичный ринит (83,9% детей), тугоухость и отиты (64,5%). Наиболее выраженными были симптомы со стороны нижних дыхательных путей: бронхиты в анамнезе имели 90,3% детей, пневмонии - 83,9%, а у 16,1% наблюдались характерные изменения дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», отражающие хронический характер заболевания (таблица 10).

Таблица 10 - Клиническая характеристика детей с ПЦД

Характеристика		Число детей, абс. (%)
Ранний неонатальный период (n=31)	Респираторные симптомы	27/31 (87,1)
	Респираторная терапия в неонатальном периоде	19/31 (61,3)
	Госпитализация в отделение реанимации интенсивной терапии новорожденных	18/31 (58,1)
Аномальное расположение внутренних органов (n=15)	Всего	15/31 (48,4)
	Situs ambiguus	3/31 (9,7)
	Situs inversus	12/31 (38,7)
Врожденный порок сердца (n=3)	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)

3.5. Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией

Ателектазы и/или БЭ на КТ органов грудной полости обнаруживались преимущественно в средней доле правого легкого, язычковых сегментах левого легкого (таблица 11; рисунок 3; 4).

Таблица 11 - Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с ПЦД

Характеристика		Число детей, абс. (%)
Компьютерная томограмма 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 (10)
	Частота движения ресничек, 6-8 Гц	5/20 (25)

Окончание таблицы 11

Трахеобронхоскопия (n=26)	Без признаков воспаления	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)

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 ($p=0,028$) (рисунок 7).

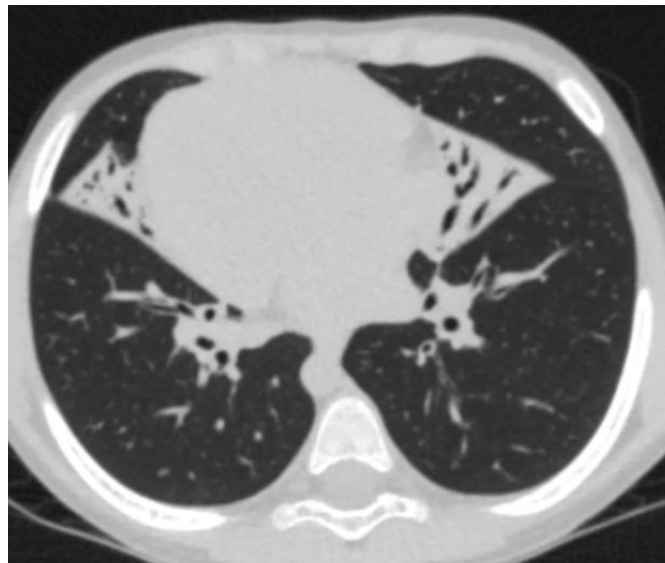


Рисунок 3. Тракционные двусторонние бронхоэктазы в средней доле и язычковых сегментах по данным КТ органов грудной полости у мальчика 6 лет с ПЦД (аксиальная проекция). Генотип: *DNAAF4* с.123+2T>G. Гомозигота

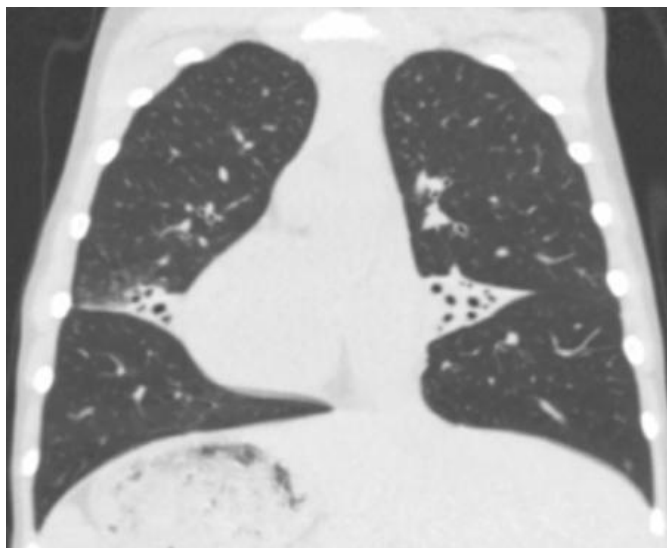


Рисунок 4. Тракционные двусторонние бронхоэктазы в средней доле и язычковых сегментах по данным КТ органов грудной полости у мальчика 6 лет с ПЦД (коронарная проекция). Генотип: *DNAAF4* с.123+2T>G. Гомозигота

При выполнении высокоскоростной видеомикроскопии мерцательного эпителия в большинстве случаев движение ресничек отсутствовало (таблица 11; рисунок 5), однако также встречалось разнонаправленное движение, у одного пациента с патогенным вариантом в гене *OFD1* движение было ундулирующее [25].

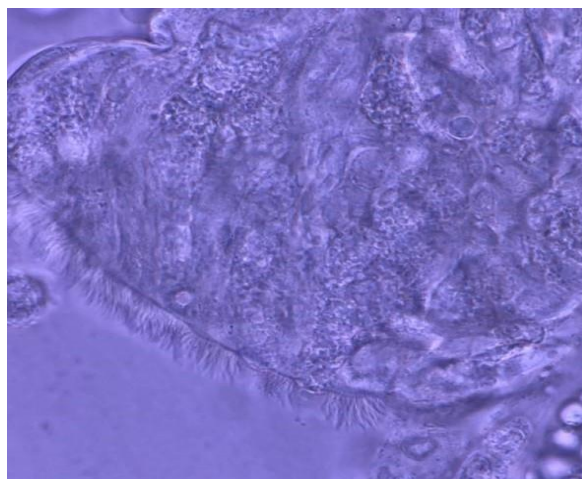


Рисунок 5. Неподвижный мерцательный эпителий нижней носовой раковины у девочки 3 лет с ПЦД. Генотип: *SPAG1* с.2014C>T (p.Q672*). Гомозигота

По данным ТЭМ чаще всего наблюдалось отсутствие внутренних динеиновых ручек (таблица 11; рисунок 6), у двоих пациентов также были смещены центральные пары микротрубочек (MT).

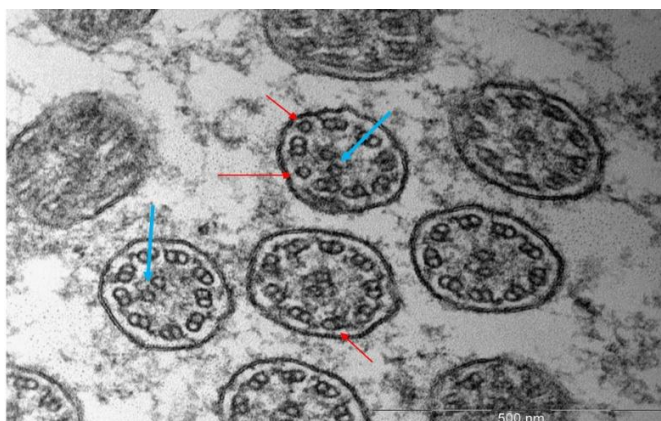


Рисунок 6. Результаты ТЭМ мальчика 6 лет с ПЦД. Тотальное отсутствие внутренних динеиновых ручек. В 12 из 43 ресничек, просмотренных на строго поперечных срезах, нарушена структура периферических дуплетов МТ (отсутствие одной из МТ дуплета, сдвиг дуплета, красные стрелки). В 8 из 43 ресничек сдвинута центральная пара МТ, или присутствует только одна МТ (голубые стрелки). Генотип: *DRC1 c.155+4A>G*. Гомозигота

Основными возбудителями хронической респираторной инфекции при ПЦД являются *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, (таблица 11). 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 ($p=0,031$) (рисунок 7).

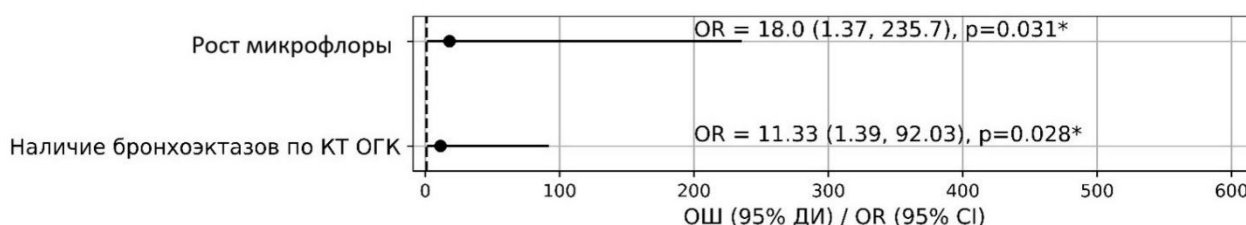


Рисунок 7. Отношение шансов роста микрофлоры и верификации БЭ у пациентов с ателектазами

3.6. Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов с первичной цилиарной дискинезией

В общей сложности было выявлено 42 различных нуклеотидных варианта у 31 обследованного ребенка (таблица 12), при этом 25 (60%) вариантов не были описаны ранее. 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* (рисунок 8).

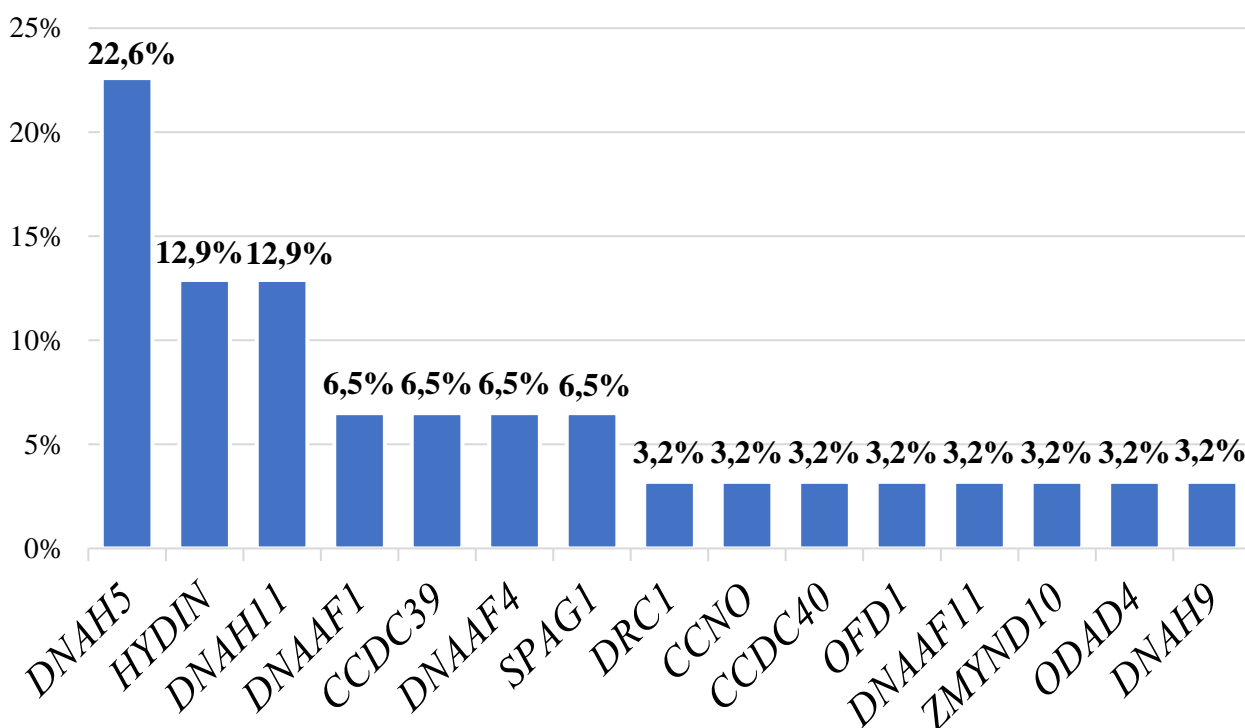


Рисунок 8. Относительные частоты генов, мутации которых обусловили развитие ПЦД у обследованных российских детей

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 (рисунок 9).

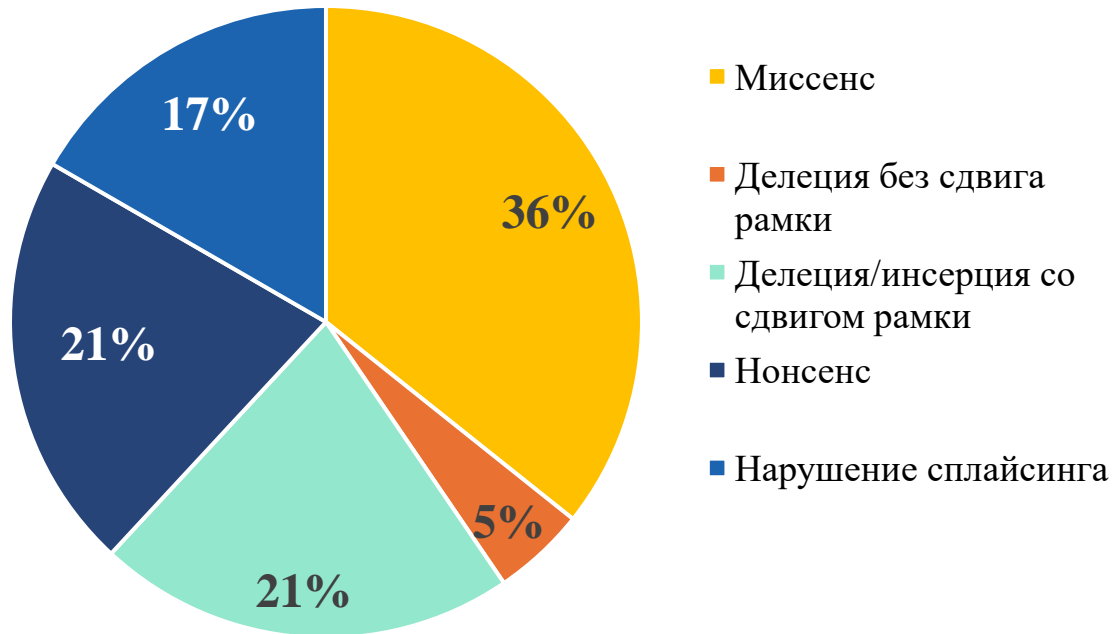


Рисунок 9. Доли различных типов мутаций у пациентов с ПЦД

Таблица 12 – Спектр и относительные частоты генетических вариантов, выявленных у пациентов с первичной цилиарной дискинезией

№ варианта	Ген, транскрипт	Кодирующие белки [99]	Геномная координата (GRCh38)	Тип наследования заболевания	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Частота, gnomAD v.4.1.0	Описание в литературе	Тип мутации	Класс патогенности	Относительные частоты аллелей в выборке пациентов (n=31)
1	<i>CCDC39</i> , NM_181426.2	белки центральной пары микротрубочек	chr3:180641993C>A	AP	<i>c.1874G>T</i>	<i>p.S625I</i>	0,005%	[54, 151]	Миссенс	Патогенный	6,5%
2	<i>CCDC40</i> , NM_001243342.2	белки центральной пары микротрубочек	chr17:80090157C>T	AP	<i>c.2851C>T</i>	<i>p.Q951*</i>	0,007%	не описан	Нонсенс	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	3,2%
3	<i>CCNO</i> , NM_021147.5	белки процесса сборки цилии	chr5:55233256C>CGGGCT	AP	<i>c.263_267dup</i>	<i>p.V90Sfs*6</i>	0,003%	[44, 154]	Инсерция со сдвигом рамки	Патогенный	3,2%
4	<i>DNAAF1</i> , NM_178452.6	белки процесса сборки цилии	chr16:84159681C>CTGAA	AP	<i>c.750_753dup</i>	<i>p.L252Efs*13</i>	0,0001%	не описан	Инсерция со сдвигом рамки	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	3,2%

Продолжение таблицы 12

5			chr16:84165928C AGAG>C		<i>c.1016_1019del</i>	<i>p.E339Vfs*7</i>	0,0003%	не опи- сан	Делеция со сдвигом рамки	Патогенный (PVS1+PM2 +PP4)	3,2%
6	<i>DNAAF4</i> , <i>NM_130810.4</i>	белки процесса сборки цилии	chr15:55498205A >C	AP	<i>c.123+2T>G</i>	-	0,00006 %	не опи- сан	Сайт сплай- синга	Патогенный (PVS1+PM2 +PP4)	6,5%
7	<i>DNAAF11</i> , <i>NM_012472.6</i>	белки процесса сборки цилии	chr8:132632957C >G	AP	<i>c.436G>C</i>	<i>p.D146H</i>	0,01%	[85]	Миссенс	Патогенный	3,2%
8	<i>DNAH5</i> , <i>NM_001369.3</i>	белки динеино- вых ручек	chr5:13735239G> A	AP	<i>c.11653C>T</i>	<i>p.R3885*</i>	0,001%	[113, 146]	Нонсенс	Патогенный	1,6%
9			chr5:13700753CC ATAGA>C		<i>c.13604_13609d el</i>	<i>p.V4535_Y4 536del</i>	0,0003%	не опи- сан	Делеция без сдвига рамки	ВНК3 (PM2+PM4 +PP4)	1,6%
10			chr5:13871004T> C		<i>c.3599-2A>G</i>	-	н/д	не опи- сан	Сайт сплай- синга	Патогенный (PVS1+PM2 +PP4)	1,6%
11			chr5:13754340T> C		<i>c.10420-2A>G</i>	-	н/д	не опи- сан	Сайт сплай- синга	Патогенный (PVS1+PM2 +PP4)	3,2%

Продолжение таблицы 12

12			chr5:13865675G> A		<i>c.4348C>T</i>	<i>p.Q1450*</i>	0,0007%	[74, 102]	Нонсенс	Патогенный	1,6%
13			chr5:13840967C> G		<i>c.5648G>C</i>	<i>p.R1883P</i>	0,0001%	не опи- сан	Миссенс	Вероятно патогенный (PM2+PM3 +PP3 +PP4)	1,6%
14			chr5:13768956G> A		<i>c.9897+4C>T</i>	-	0,0002%	не опи- сан	Инtron- ный ва- риант	Вероятно патогенный (PM2+PM3 +PP3 +PP4)	1,6%
15			chr5:13753289GA >G		<i>c.10815del</i>	<i>p.P3606Hfs* 23</i>	0,04%	[74, 134]	Делеция со сдви- гом рамки	Патогенный	3,2%
16			chr5:13791994AT TTGGTTC>A		<i>c.8440_8447del</i>	<i>p.E2814*</i>	0,002%	[88, 134]	Нонсенс	Патогенный	1,6%
17			chr5:13701316T> TA		<i>c.13458dup</i>	<i>p.N4487*</i>	0,002%	[124, 134]	Инсер- ция со сдвигом рамки	Патогенный	1,6%

Продолжение таблицы 12

18			chr5:13737499T> C		<i>c.11212-4A>G</i>	-	н/д	не опи- сан	Инtron- ный ва- риант	Вероятно патогенный (PM2+PM3 +PP3 +PP4)	1,6%
19			chr5:13820456T> A		<i>c.6731A>T</i>	<i>p.K2244M</i>	0,02	не опи- сан	Миссенс	ВНКЗ (PM2+PP4)	1,6%
20			chr5:13864633G> A		<i>c.4360C>T</i>	<i>p.R1454*</i>	0,008%	[134]	Миссенс	Патогенный	1,6%
21	<i>DNAH9,</i> <i>NM_001372.4</i>	белки динеино- вых ручек	chr17:11647117G >C	AP	<i>c.2016G>C</i>	<i>p.E672D</i>	н/д	не опи- сан	Миссенс	ВНКЗ (PM2+BP4)	1,6%
22	chr17:11932126A >C		<i>c.12218A>C</i>		<i>p.N4073T</i>	0,002%	не опи- сан	Миссенс	ВНКЗ (PM2)	1,6%	
23	<i>DNAH11,</i> <i>NM_001277115.2</i>	белки динеино- вых ручек	chr7:21619205GA >TT	AP	<i>c.4360_4361deli nsTT</i>	<i>p.E1454L</i>	н/д	не опи- сан	Миссенс	ВНКЗ (PM2+PP4)	1,6%
24			chr7:21745054T> C		<i>c.8501T>C</i>	<i>p.M2834T</i>	0,0002%	не опи- сан	Миссенс	ВНКЗ (PM2+PP4)	1,6%

Продолжение таблицы 12

25			chr7:21690855A>AC		<i>c.6017dup</i>	<i>p.E2007Gfs*16</i>	н/д	не описан	Инсерция со сдвигом рамки	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1,6%
26			chr7:21710697TAAC>T		<i>c.6831_6833del</i>	<i>p.N2277del</i>	0,00006%	не описан	Делеция без сдвига рамки	ВНКЗ (PM2+PM4+PP4)	1,6%
27			chr7:21601395G>A		<i>c.3426-1G>A</i>	-	0,0009	[59, 153]	Сайт сплайсинга	Патогенный	1,6%
28			chr7:21866588G>A		<i>c.11615G>A</i>	<i>p.W3872*</i>	н/д	не описан	Нонсенс	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1,6%
29			chr7:21600085G>A		<i>c.2966G>A</i>	<i>p.R989Q</i>	0,0004%	[24]	Миссенс	Патогенный	1,6%
30			chr7:21599943C>A		<i>c.2824C>A</i>	<i>p.P942T</i>	0,02%	[24]	Миссенс	Патогенный	1,6%
31	<i>DRC1, NM_145038.5</i>	белки центральной пары микротрубочек	chr2:26402148A>G	AP	<i>c.155+4A>G</i>	-	н/д	не описан	Интронный вариант	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	3,2%

Продолжение таблицы 12

32	<i>HYDIN</i> , <i>NM_001270974.2</i>	белки центральной пары микротрубочек	chr16:70862112G A>G	AP	<i>c.11712del</i>	<i>p.Q3905Rfs*</i> 5	н/д	[42]	Делеция со сдви- гом рамки	Патогенный	1,6%
33			chr16:71064746T >C		<i>c.2170A>G</i>	<i>p.N724D</i>	н/д	не опи- сан	Миссенс	ВНКЗ (PM2+BP6)	1,6%
34			chr16:71093820A >C		<i>c.1443T>G</i>	<i>p.Y481*</i>	0,00006 %	[35]	Нонсенс	Патогенный	3,2%
35			chr16:70903679G >A		<i>c.8795C>T</i>	<i>p.P293L</i>	0,02%	[113]	Миссенс	ВНКЗ (PM2+BP6)	1,6%
36			chr16:70920893C >T		<i>c.7483G>A</i>	<i>p.D2495N</i>	0,02%	[35]	Миссенс	ВНКЗ (PM2+BP6)	1,6%
37			chr16:71069444G >C		<i>c.1797C>G</i>	<i>p.Y599*</i>	0,02%	[55]	Нонсенс	Патогенный	3,2%
38	<i>ODAD4</i> , <i>NM_031421.5</i>	белки динеино- вых ручек	chr17:41938634C >CA	AP	<i>c.704dup</i>	<i>p.H235Qfs*</i> 48	н/д	не опи- сан	Инсер- ция со сдвигом рамки	Патогенный (PVS1+PM2 +PP4)	3,2%

Окончание таблицы 12

39	<i>OFD1</i> , <i>NM_003611.3</i>	белки базального тела / центриолей	chrX:13767201C>T	X-сцепленный рецессивный	<i>c.2674C>T</i>	<i>p.Q892*</i>	н/д	не описан	Нонсенс	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1,6%
40	<i>SPAG1</i> , <i>NM_003114</i>	белки радиальных спиц	chr8:102257936C>T	AP	<i>c.2014C>T</i>	<i>p.Q672*</i>	0,008%	[63, 130]	Нонсенс	Патогенный	3,2%
41			chr8:100213211G>GGGCCAGACC CCGGA		<i>c.1223_1236dup</i>	<i>p.G413Rfs*41</i>	-	не описан	Инсерция со сдвигом рамки	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	3,2%
42	<i>ZMYND10</i> , <i>NM_015896.4</i>	белки процесса сборки цилии	chr3:50345533A>C	AP	<i>c.47T>G</i>	<i>p.V16G</i>	0,02%	[157]	Миссенс	Патогенный	3,2%

Примечание: ВНКЗ – вариант с неизвестной клинической значимостью

3.7. Генотип-фенотипический корреляционный анализ

Для выявления и оценки генотип-фенотипических корреляций был проведен анализ взаимосвязи каузальных вариантов генов, обуславливающих развитие ПЦД с рядом клинических проявлений. Анализ проводился на основе различных схем стратификации пациентов, включая группировки по типу мутаций, функциональным классам генов и отдельным генам (таблица 13).

Таблица 13- Итоговое распределение по 4 основным функциональным классам [99]

№	Категория	Гены
I	Факторы сборки динеиновых ручек	<i>DNAAF1, DNAAF4, DNAAF11, SPAG1, ZMYND10</i>
II	Моторные белки аксонемы	<i>DNAH5, DNAH9, DNAH11</i>
III	Структурные компоненты аксонемы	<i>CCDC39, DRC1, HYDIN, ODAD4</i>
IV	Регуляторы цилиогенеза	<i>CCNO, OFD1</i>

Стратификация по типу генетического варианта выявила, что наличие хотя бы одного гетерозиготного варианта с потерей функции белка (Loss of Function, LOF-вариант) было ассоциировано с отсутствием двигательной активности ресничек по сравнению с группой без LOF-варианта ($p=0,015$; таблица 14).

Таблица 14 - Сравнение двигательной активности ресничек между группами без LOF-варианта и с одним LOF-вариантом, число детей, абс. (%)

Отсутствие двигательной активности ресничек	Нет LOF-варианта	1 LOF- вариант	Точный тест Фишера
	n = 6	n = 5	
Да	1 (16,7)	5 (100)	p = 0,015
Нет	5 (83,3)	0 (0)	

При этом группа с двумя гетерозиготными LOF-вариантами значимо чаще требовала дополнительной оксигенации в неонатальном периоде по

сравнению с группой с одним гетерозиготным LOF-вариантом ($p=0,023$; таблица 15).

Таблица 15 - Сравнение потребности в дополнении кислорода в неонатальном периоде между группами с одним LOF-вариантом и двумя LOF-вариантами, число детей, абс. (%)

Потребность в оксигенации в неонатальном периоде	1 LOF-вариант	2 LOF-варианта	Точный тест Фишера $p = 0,023$
	n = 6	n = 16	
Да	1 (16,7)	12 (75)	
Нет	5 (83,3)	4 (25)	

Группа также демонстрировала отсутствие двигательной активности ресничек по сравнению с группой без LOF-вариантов ($p=0,041$; таблица 16).

Таблица 16 - Сравнение двигательной активности ресничек между группой без LOF- варианта и группой с двумя гетерозиготными LOF-вариантами, число детей, абс. (%)

Отсутствие двигательной активности ресничек	Нет LOF-варианта	2 LOF-варианта	Точный тест Фишера $p = 0,041$
	n = 6	n = 9	
Да	1 (16,7)	7 (77,8)	
Нет	5 (83,3)	2 (22,2)	

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 ($p=0,017$; таблица 17).

Таблица 17 - Сравнение частоты пневмонии в анамнезе между группой факторов сборки динеиновых ручек и остальными функциональными группами, число детей, абс. (%)

Наличие пневмонии в анамнезе	Факторы сборки динеиновых ручек	Остальные функциональные группы	Точный тест Фишера
	n = 9	n = 22	
Да	5 (55,6)	21 (95,5)	p = 0,017
Нет	4 (44,4)	1 (4,5)	

Для группы моторных белков аксонемы (*DNAH5*, *DNAH9*, *DNAH11*) была выявлена ассоциация с аномальным расположением внутренних органов (p=0,029; таблица 18).

Таблица 18 - Сравнение частоты аномального расположения внутренних органов между группой моторных белков аксонемы и остальными функциональными группами, число детей, абс. (%)

Аномальное расположение внутренних органов	Моторные белки аксонемы	Остальные функциональные группы	Точный тест Фишера
	n = 12	n = 19	
Да	9 (75)	6 (31,6)	p = 0,029
Нет	3 (25)	13 (68,4)	

Возраст постановки диагноза в этой группе был статистически достоверно ниже (p=0,031; таблица 19).

Таблица 19 - Сравнение возраста постановки диагноза между группой моторных белков аксонемы и остальными функциональными группами, Me [Q₁; Q₃]

Возраст постановки диагноза, годы	Моторные белки аксонемы	Остальные функциональные группы	Тест Манна-Уитни
	n = 12	n = 19	
	0,6 [0,17—4,25]	6,5 [3—8]	

В группе структурных и регуляторных компонентов аксонемы (*CCDC39*, *DRCL*, *HYDIN*, *ODAD4*), напротив, наблюдалась меньшая

вероятность аномального расположения внутренних органов ($p=0,037$; таблица 20).

Таблица 20 - Сравнение частот аномального расположения внутренних органов между группой структурных и регуляторных компонентов аксонемы и остальными функциональными группами, число детей, абс. (%)

Аномальное расположение внутренних органов	Структурные и регуляторные компоненты аксонемы	Остальные функциональные группы	Точный тест Фишера
	n = 8	n = 23	
Да	1 (12,5)	14 (60,9)	p = 0,037
Нет	7 (87,5)	9 (39,1)	

Значимо чаще регистрировались хронические симптомы со стороны органов слуха ($p=0,028$; таблица 21).

Таблица 21 - Сравнение частоты хронических симптомов со стороны органов слуха между группой структурных и регуляторных компонентов аксонемы и остальными функциональными группами, число детей, абс. (%)

Хронические симптомы со стороны органов слуха	Структурные и регуляторные компоненты аксонемы	Остальные функциональные группы	Точный тест Фишера
	n = 8	n = 23	
Да	8 (100)	12 (52,2)	p = 0,028
Нет	0 (0)	11 (47,8)	

Наиболее выраженные ассоциации были выявлены при анализе группы детей с вариантами в гене *DNAH11*. У данных пациентов значимо реже встречался бронхит в анамнезе ($p=0,0009$; таблица 22).

Таблица 22 - Сравнение частоты бронхита в анамнезе между группой пациентов с каузальными вариантами гена *DNAH11* и остальными генами, число детей, абс. (%)

Эпизоды бронхита в анамнезе	<i>DNAH11</i>	Остальные гены	Точный тест Фишера
	n = 4	n = 27	
Да	1 (25)	27 (100)	p = 0,0009
Нет	3 (75)	0 (40)	

Достоверно чаще отмечалось зеркальное расположение внутренних органов ($p=0,016$; таблица 23).

Таблица 23 - Сравнение частоты situs inversus между группой пациентов с каузальными вариантами гена *DNAH11* и остальными генами, число детей, абс. (%)

Зеркальное расположение внутренних органов (situs inversus)	<i>DNAH11</i>	Остальные гены	Точный тест Фишера $p = 0,016$
	n = 4	n = 27	
Да	4 (100)	8 (29,6)	
Нет	0 (0)	19 (70,4)	

Возраст постановки диагноза был значимо ниже ($p=0,023$; таблица 24).

По остальным генам анализ не выявил статистически значимых корреляций.

Таблица 24 - Сравнение возраста постановки диагноза между группой пациентов с каузальными вариантами гена *DNAH11* и остальными генами, Ме [Q₁; Q₃]

Возраст постановки диагноза, годы	<i>DNAH11</i>	Остальные гены	Тест Манна-Уитни $p = 0,023$
	n = 4	n = 27	
	0,34 [0,15—0,55]	5 [2,5—8]	

3.8. Клиническое наблюдение № 1

Пациент С. поступил в МДГКБ ДЗМ в возрасте 15 лет с жалобами на продуктивный кашель с желтой мокротой, госпитализирован в пульмонологическое отделение.

Анамнез жизни и заболевания. Ребенок от матери 28 лет, беременность 1-я, наступила на фоне гормонального лечения, протекала с анемией (гемоглобин 90 г/л), патологической прибавкой массы тела (18 кг), вульвовагинитом. Роды срочные с использованием выходных акушерских щипцов. При рождении масса тела 4187 грамм, длина тела 53 см, оценка по

шкале Апгар 1 балл. Состояние после рождения крайне тяжелое за счет ДН (была диагностирована врожденная пневмония), неврологической симптоматики (синдром угнетения ЦНС, неонатальные клонические судороги). После рождения находился на ИВЛ в течение 9 суток. Церебральная и двигательная активность стала нарастать с 4-х суток. На 16-е сутки жизни мальчик был переведен в отделение патологии новорожденных в тяжелом состоянии за счет гипоксически-ишемического поражения ЦНС II степени, отмечались спонтанный рефлекс Моро, горизонтальный нистагм, сходящееся косоглазие, симптом Грефе, отсутствие сосательного рефлекса. В возрасте 10 мес. находился на стационарном лечении по поводу пневмонии. С тех пор наблюдается ежедневный влажный/продуктивный кашель, круглогодичное затруднение носового дыхания, неоднократно находился на лечении в стационаре с диагнозом «внебольничная пневмония» и в связи с хроническим бронхолегочным процессом. Моторное развитие с задержкой: голову держит с 2 мес., переворачивается с 7 мес., сел в 10 мес., пошел в 2 года 1 мес. Речевое развитие с задержкой: слоги, звукоподражание с 4-5 лет, фразовая речь с 6-7 лет. Также наблюдались стереотипные движения головой и плечевым поясом со второго полугодия первого года жизни, после 2-х лет - неуверенная походка с элементами лобной атаксии, нарушение мелкой моторики.

Мальчик был неоднократно консультирован неврологом, генетиком, проведено исследование кариотипа (нормальный кариотип - 46,XY), при генетическом обследовании были исключены синдромы Прадера-Вилли, Смит-Магениса, Мартина-Белл. В 3 года ребенку был установлен диагноз «детский церебральный паралич, атаксическая форма, задержка психоречевого развития, спастико-атактическая дизартрия, бульбарно-псевдобульбарный синдром, парез голосовых связок», установлена инвалидность. Ребенок повторно проходил курсы нейрометаболической терапии, массажа, физиотерапии. В возрасте 5 лет по результатам МРТ головного мозга была выявлена субатрофия гиппокампа, гипоплазия

медиальных отделов гемисфер мозжечка с формированием экстрацеребеллярной псевдокисты. В неврологическом статусе в этом возрасте отмечались следующие признаки: диффузная мышечная гипотония, ходьба на широкой базе, активный словарь ограничен, использует жесты, навыки самообслуживания сформированы частично. Ортопедом диагностирована плоско-вальгусная деформация стоп.

За время предыдущих госпитализаций обнаружены гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (эзофагогастродуоденоскопия), двусторонний диффузный гнойный эндобронхит (бронхоскопия). При проведении КТ легких в возрасте 7 лет впервые были верифицированы множественные двусторонние БЭ, ателектазы. После консультации генетика было назначено секвенирование экзома, в результате которого выявлен гемизиготный нуклеотидный вариант chrX:13785320C>T в экзоне 20 гена *OFD1*, не описанный ранее, приводящий к преждевременной терминации трансляции в положении *p.(Gln892*)*, NM_003611.2. В соответствии с российским руководством по интерпретации данных генетических исследований, этот вариант следует считать патогенным [106]. У ребенка был диагностирован синдром Симпсона-Голаби-Бемеля II типа. Последующее обследование ребенка и его биологической матери методом секвенирования по Сэнгеру позволило валидировать и установить семейную сегрегацию обнаруженного нуклеотидного варианта, унаследованного от матери.

При госпитализациях в стационары Москвы у ребенка была заподозрена ПЦД, в связи с чем в возрасте 9 лет был исследован биоптат мерцательного эпителия слизистой оболочки носа методом световой микроскопии, было выявлено активное движение ресничек в динамике при различном увеличении, процент клеток с подвижными ресничками в целых пластах более 90% (норма более 90%), характер движения ресничек – ундулирующий (норма - ундулирующий), частота движения 7,5 Гц (норма 6,5-8,0 Гц). Морфологических особенностей клеток цилиарного эпителия также не было обнаружено. При проведении повторного микробиологического исследования

мокроты в посевах определялась *H. influenzae*. При проведении аудиометрии была определена двусторонняя кондуктивная тугоухость, в связи с которой позднее была проведена установка тимпаностомической трубки справа и слева. В том же возрасте находился на лечении и обследовании в Германии, где за период госпитализации ребенку была проведена комплексная лабораторно-инструментальная диагностика, был повторно исследован биоптат мерцательного эпителия методом высокоскоростной видеомикроскопии, были исключены ПЦД, муковисцидоз, туберкулез. Признаков иммунодефицита также не было обнаружено. Таким образом, на основании проведенного обследования, как в России, так и в Германии, причина существующих БЭ у ребенка не была выяснена. С 11-летнего возраста мальчик 4 раза был госпитализирован в различные стационары Москвы с жалобами на кровохарканье с последующим проведением ангиографии и селективной катетеризацией и эмболизацией сосудов. В 13 лет был консультирован ортопедом, диагностированы груднопоясничный сколиоз I степени, кифотическая осанка, genu valgum с двух сторон, плоско-вальгусные стопы. Также в 13 лет сохранялись жалобы на стереотипные движения головой, неловкость в руках, нарушения речи и походки, трудности в общении со сверстниками, недостаточную ориентацию в пространстве.

На основании полученных данных анамнеза ребенок был оценен по предиктивной шкале диагностики ПЦД PICADAR. Сумма баллов составила 8 баллов: пациент родился доношенным (2 балла), у пациента были респираторные симптомы (тахипноэ, кашель, пневмония) в раннем неонатальном периоде (2 балла), пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии новорожденных (2 балла), у пациента имеется круглогодичный ринит (1 балл), хронические симптомы со стороны органа слуха (1 балл).

При поступлении ребенка беспокоил ежедневный продуктивный кашель с обильной желтой мокротой. При осмотре была выявлена деформация

пальцев по типу «барабанных палочек», ногтевых пластин по типу «часовых стекол» (рисунок 10).



Рисунок 10. Деформация пальцев по типу «барабанных палочек», ногтевых пластин по типу «часовых стекол». Генотип: *OFD1 c.2674C>T (p.Gln892*)*. Гемизигота

При аускультации легких определялись диффузные влажные мелкопузырчатые хрипы, ослабление дыхания слева; при пальпации органов брюшной полости – гепатомегалия (печень определялась на 2 см ниже края реберной дуги). Насыщение крови кислородом (сатурация, SpO₂) по данным пульсоксиметрии 90-93%. Физическое развитие – с опережением (рост соответствует 90 перцентилю, масса тела превышает 97 перцентиль, ожирение, ИМТ 30,5), экспрессивная речь представлена нечеткими фразами, понимание обращенной речи хорошее, имеются особенности поведения (стереотипии), походка с элементами атаксии, неуклюжесть, трудности с бегом, приседаниями, недостаточность мелкой моторики, мышечная гипотония. При клинико-морфологическом осмотре врачом-генетиком верифицированы макроцефалия, долихоцефалия, грубоватые черты лица, выступающий лоб, гипоплазия средней трети лица, глубоко посаженные глаза, монголоидный разрез глазных щелей, широкое запавшее переносье, широкий кончик носа, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, длинный фильтр, тонкая верхняя губа, полная нижняя губа, прогения, макроотия, асимметричные оттопыренные ротированные диспластичные ушные

раковины с приросшими мочками и деформированным завитком слева, конические пальцы рук, расходящееся косоглазие, миопия, сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника, плоско-вальгусные стопы.

На рентгенограммах органов грудной полости в прямой и боковой проекциях визуализировались обширные участки затенения со сгущением легочного рисунка (справа на уровне средней и нижней долей, слева в нижней доле) - зоны бронхоэктатических изменений, в верхних отделах очаговоподобные уплотнения, фиброзные тяжистые тени. По данным КТ органов грудной полости визуализировались крупные тракционные и нетракционные БЭ (рисунок 11).

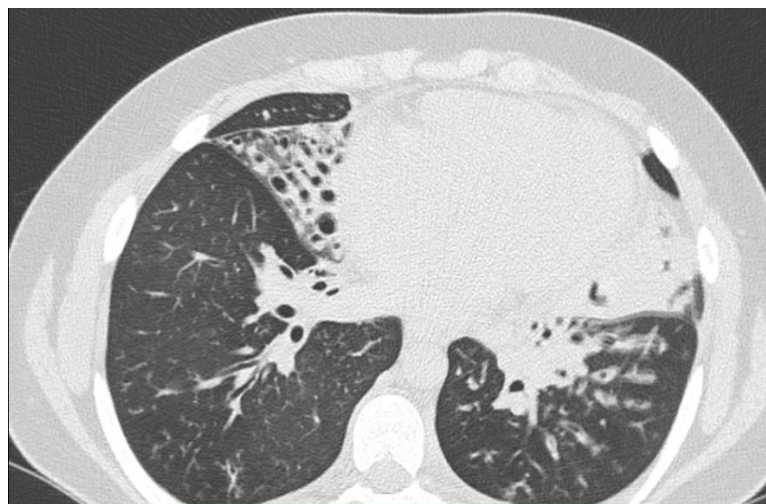


Рисунок 11. Бронхоэктазы в средней доле правого легкого, верхней и нижней доле левого легкого по данным компьютерной томографии легких. Генотип: *OFD1 c.2674C>T (p.Gln892*)*. Гемизигота

При оценке функции внешнего дыхания было выявлено снижение показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ, 54%, 2,43 л), объема форсированного выдоха за 1 сек. (45%, 1,7 л), индекса Тиффно (69%), максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25%, 50% и 75% форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ, 60%, 3,88 л/с; 37%, 1,7 л/с; 19%, 0,44 л/с соответственно), средней объемной скорости выдоха, определяемой в процессе выдоха от 25% до 75% ФЖЕЛ (1,05 л/с), пиковой объемной скорости

выдоха (60%, 4,53 л/с). Ребенку повторно была выполнена трахеобронхоскопия, эндоскопическая картина соответствовала гнойному бронхиту, проведена биопсия слизистой оболочки трахеи для проведения ТЭМ. Анализ структурных изменений в ресничках респираторного эпителия по результатам ТЭМ, проведенный в соответствии с согласительным документом по электронно-микроскопической диагностике ПЦД [135], выявил отсутствие внутренних динеиновых ручек, в некоторых ресничках внутренние динеиновые ручки выявлялись в единичных дуплетах (рисунок 12), что позволило подтвердить диагноз ПЦД.

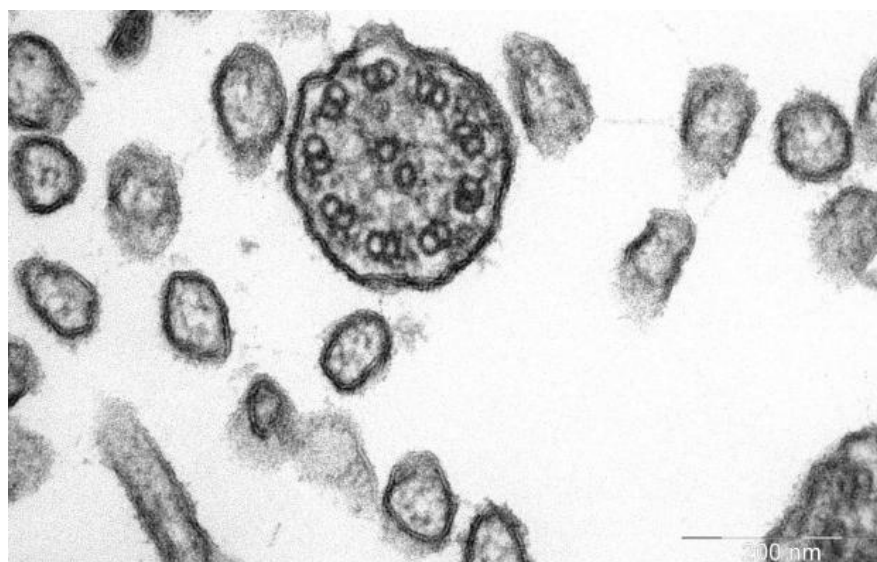


Рисунок 12. Трансмиссионная электронная микроскопия ресничек респираторного эпителия. Отсутствие внутренних динеиновых ручек. Генотип: *OFD1 C.2674C>T (p.Gln892*)*. Гемизигота

При посеве мокроты повторно была обнаружена *H. influenzae*, чувствительная к левофлоксацину, в связи с чем была назначена внутривенная антибактериальная терапия данным антибиотиком, направленная на эрадикацию гемофильной палочки, курсом на 21 день. Кроме того, проводились сеансы интрапультмональной перкуссионной вентиляции легких, ингаляции с фенотеролом гидробромидом + ипратропия бромидом, была начата длительная терапия азитромицином (1 раз в три дня) с

противовоспалительной целью. Эффективность данной комплексной терапии БЭ была показана ранее у пациентов с БЭ, не связанными с муковисцидозом [5]. На фоне назначенной терапии была достигнута положительная динамика в виде отсутствия акроцианоза, улучшения показателя SpO₂, которая составила стойко не ниже 92%, ребенок был выписан из стационара. Была рекомендована домашняя кислородотерапия в ночное время. При дальнейших периодических консультациях с целью динамического наблюдения, со слов родителей, у ребенка улучшилась переносимость физической нагрузки, повысились когнитивные способности, при кашле мокрота отходила слизистая в небольшом количестве. Через месяц ребенок вновь поступил в отделение пульмонологии МДГКБ с жалобами на отхождение гнойной мокроты, при посеве мокроты были обнаружены *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa*, была инициирована ингаляционная терапия колестиметатом натрия (по результатам антибиотикочувствительности).

При оценке функции внешнего дыхания в динамике было выявлено ухудшение показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ, 46%, 2,37 л), объема форсированного выдоха за 1 сек. (39%, 1,61 л), индекса Тиффно (67,8%), максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25%, 50% и 75% (0,36; 1,0; 3,22 л/с соответственно), средней объемной скорости выдоха, определяемой в процессе выдоха от 25% до 75% ФЖЕЛ (1,05 л/с), пиковой объемной скорости выдоха (60%, 4,53 л/с). В настоящее время наблюдение за пациентом продолжается.

Представленное клиническое наблюдение № 1 за пациентом с сочетанием ССГБ II типа и ПЦД – яркая иллюстрация перекреста цилиопатий. Принимая во внимание данные анамнеза (показатели массы и длины тела при рождении – крупный плод, задержка моторного и психоречевого развития, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей), клинической картины заболевания (опережение физического развития, ожирение, гепатомегалия, макроцефалия, лицевые дизморфии, сколиоз, рецидивирующие бронхиты, пневмонии, наличие БЭ), данные молекулярно-

генетического исследования (выявленный патогенный вариант в гене *OFD1*), диагноз ССГБ II типа не вызывает сомнений. Наличие у пациента БЭ, 8-балльная оценка по предиктивной шкале диагностики ПЦД PICADAR, патогенный вариант в гене *OFD1*, ответственном по современным представлениям за развитие ПЦД, отсутствие внутренних динеиновых ручек по данным ТЭМ и ресничек мерцательного респираторного эпителия позволили установить диагноз ПЦД. Случаи изолированной ПЦД, обусловленной патогенными вариантами гена *OFD1*, расположенными в 20-м и 21-м экзонах, приводящими к преждевременной терминации трансляции, описаны ранее [52], однако для рассматриваемого клинического наблюдения характерно сочетание клинических признаков моногенного дизморфологического ССГБ II типа с ПЦД, при которых значительно ухудшается качество жизни пациента.

Данное клиническое наблюдение является показательной иллюстрацией долгого и трудного пути к установлению диагноза ПЦД. Применение всего арсенала имеющихся методов диагностики ПЦД, включая генетическое исследование, ТЭМ, позволило верифицировать диагноз, назначить терапию с учетом степени тяжести БЭ, при которой состояние пациента улучшилось. Основанием для продолжения поиска в качестве причины БЭ ПЦД у пациента явилась клиническая картина заболевания, сочетание БЭ с тугоухостью, затруднением носового дыхания, локализация БЭ в средней доле, повторное определение в мокроте свойственной для детей с ПЦД микрофлоры (*H. influenzae*), высокая оценка по шкале PICADAR, сведения об ассоциации ПЦД с мутациями в гене *OFD1*.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ. СИНДРОМ «МОЗГ-ЛЕГКИЕ-ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА»

4.1. Эпидемиология пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» в структуре госпитализированных пациентов в многопрофильный стационар

Была проанализирована частота пациентов с СМЛЩЖ, госпитализированных в МДГКБ ДЗМ. Всего с 2014г. по 2024г. было зафиксировано 4 случая СМЛЩЖ у детей из 1060677 госпитализаций, из которых пациенты с СМЛЩЖ составили 0,00038% (таблица 25).

Таблица 25 - Доля детей с СМЛЩЖ среди госпитализированных в МДГКБ ДЗМ

Год	Число госпитализированных больных, абс.	Число больных с СМЛЩЖ, абс. (%)
2014	81837	1 (0,001)
2015	102082	1 (0,001)
2016	106902	0
2017	126662	0
2018	126587	0
2019	112995	0
2020	74844	0
2021	86337	0
2022	84033	0
2023	80672	2 (0,002)
2024	77726	0

4.2. Эпидемиология пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа» в различных субъектах Российской Федерации

За период проведения исследования общее число пациентов с верифицированным диагнозом СМЛЦЖ составило 10. Распределение пациентов, выявленных в результате исследования, по субъектам Российской Федерации показано в таблице 26. Все наблюдавшиеся нами пациенты с СМЛЦЖ распределились в 5 субъектах РФ с преобладанием в Москве (6; 60%), в остальных 4 субъектах проживали по одному (10%) пациенту.

Таблица 26 - Распределение обследованных нами пациентов с СМЛЦЖ в различных субъектах РФ

Субъект Российской Федерации	Численность населения	Число случаев, абс. (%)	Распространенность (%)
Москва	13 274 285	6 (60)	0,00005
Санкт-Петербург	5 652 922	1 (10)	0,00002
Вологодская область	1 115 371	1 (10)	0,00009
Хабаровский край	1 273 488	1 (10)	0,00008
Камчатский край	288 200	1 (10)	0,00035
Всего:	21 604 266	10 (100)	0,00059

4.3. Демографическая и возрастная характеристика пациентов

Среди пациентов с СМЛЦЖ чаще встречались мальчики, чем девочки. Возраст манифестации варьировал от 1 суток жизни до 2 месяцев (таблица 27).

Таблица 27 - Демографическая характеристика пациентов с СМЛЦЖ

Характеристика		Число, 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)

При сочетании поражения легких, мозга и щитовидной железы возраст манифестации заболевания был наиболее ранним ($p=0,011$; таблица 28).

Таблица 28 - Характеристика возраста манифестации заболевания в зависимости от вариантов поражения органов, число детей, абс. (%)

Возраст манифестации	Все	Сочетание неврологической патологии и гипотиреоза	Поражение центральной нервной системы, щитовидной железы, легких	p
	n=9	n=1	n=8	
1-е сутки	7 (78)	0 (0)	7 (88)	p=0,011
2–28-е сутки	1 (11)	0 (0)	1 (12)	
1–12 мес	1 (11)	1 (100)	0 (0)	

4.4. Клиническая характеристика пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа»

В ходе исследования были проанализированы клинические характеристики пациентов. Клиническая картина характеризовалась преимущественным поражением центральной нервной системы, щитовидной

железы и легких. У 90% пациентов отмечалось поражение трех систем, при этом только в 10% случаев наблюдалось сочетание неврологической патологии и гипотиреоза. Неврологические нарушения были представлены широким спектром симптомов (рисунок 13).



Рисунок 13. Неврологическая патология пациентов с СМЛЦЖ, частота (n=10)

У большинства пациентов диагностирована задержка моторного развития, в 70% случаев наблюдалась мышечная гипотония. Атаксия выявлена у 50% пациентов, гиперкинезы - у 30%. Реже встречались доброкачественная наследственная хорей (20%), хореоатетоз, клонусы и судорожный синдром (по 10% соответственно). Частота респираторной патологии представлена на рисунке 14.



Рисунок 14. Респираторная патология детей с СМЛЩЖ, частота (n=10)

РДС новорожденных и ИЗЛ отмечены в 67% случаев, ХДН - в 56%. Бронхиальная астма диагностирована в 11% случаев. Эндокринные нарушения были представлены гипотиреозом, который наблюдался у 100% пациентов (таблица 29).

Таблица 29 - Клиническая характеристика пациентов с СМЛЩЖ и исходы

Характеристики		Число, абс. (%)
Клиническая манифестация (n=10)	Поражение ЦНС, щитовидной железы, легких	9/10 (90)
	Сочетание неврологической патологии и гипотиреоза	1/10 (10)

Окончание таблицы 29

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)

Один из пациентов наряду с СМЛЦЖ, страдает бронхиальной астмой и ювенильным анкилозирующим спондилитом, HLA-B27 не ассоциированным, двусторонним сакроилеитом с поражением периферических суставов (полиартрит), хроническим небактериальным многоочаговым остеомиелитом. Ребенок получал генно-инженерные биологические препараты дупилумаб по поводу тяжелой бронхиальной астмы и тофацитиниб по поводу ревматологического заболевания. При наблюдении в катамнезе дупилумаб был отменен без ухудшения контроля астмы. Из анамнеза известно, что биологическая мать данного пациента наблюдалась в психоневрологическом диспансере, ее психический статус не нарушен.

4.5. Лабораторно-инструментальная диагностика пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа»

При компьютерной томографии легких в 67% случаев выявлен симптом матового стекла, в 56% - консолидация. Реже определялись утолщение междольковых перегородок (22%), кисты и фиброз (по 11% соответственно, рисунок 15).



Рисунок 15. Изменения на компьютерных томограммах органов грудной полости у пациентов с СМЛЦЖ, частота (n=9)

Нейровизуализационные исследования выявили структурные изменения головного мозга. В 40% случаев обнаружены кисты и агенезия/гипоплазия мозолистого тела, в 20% - пустое турецкое седло и расширение желудочков (рисунок 16).

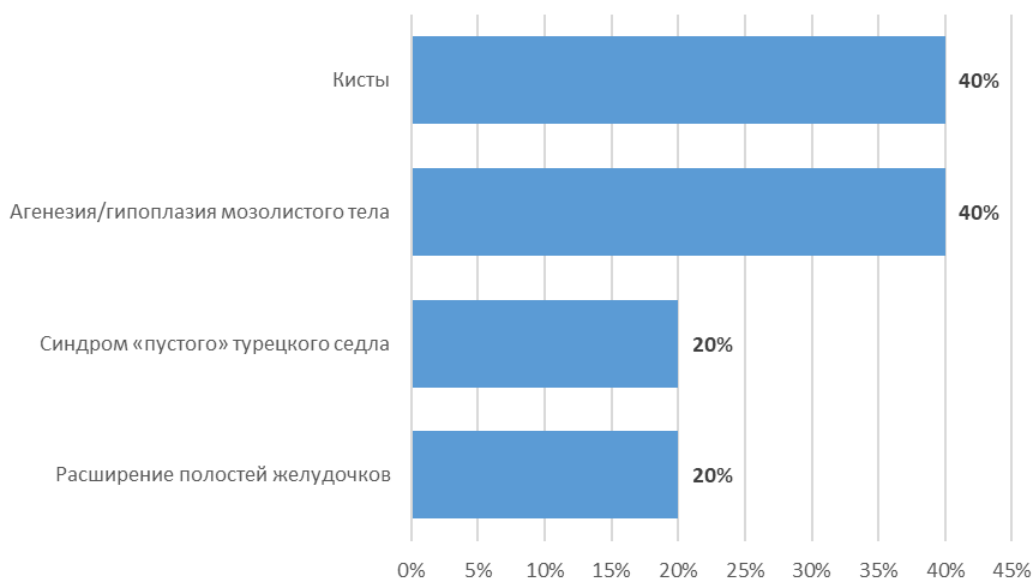


Рисунок 16. Изменения при проведении компьютерной/магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с СМЛЦЖ, частота (n=5)

Патоморфологическое исследование (биопсия) легких в единичном случае выявило ХПМ (таблица 30).

Таблица 30 - Лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с СМЛЦЖ

Характеристики		Число, абс. (%)
Компьютерная томограмма органов грудной полости (n=9)	Симптом «матового стекла»	6/9 (67)
	Консолидация	5/9 (56)
	Кисты	1/9 (11)

Окончание таблицы 30

	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)

4.6. Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа»

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. Результаты молекулярно-генетического анализа, семейного анамнеза, возраста манифестации и установления диагноза, а также исходы представлены в таблице 31. 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*. Выявленные генетические варианты демонстрируют значительную гетерогенность по типу мутации, включая делеции (например, *c.344del* у пациента 1, таблица 31), миссенс (*c.584G>A* у пациента 2, таблица 31), и дупликации (*c.221dup* у пациента 4, таблица 31). Большинство мутаций приводят к сдвигу рамки считывания, что обуславливает синтез усеченных белков с потенциальной потерей функциональности. Стоит отметить, что интронный вариант *c.463+5G>A* (пациенты 5 и 6, таблица 31), затрагивающий сайт сплайсинга, унаследован по материнской линии, что указывает на АД тип наследования. Уникальный случай *de novo* мутации *c.313dup* (пациент 7, таблица 31) привел к летальному исходу. Стоит добавить, что отец ребенка № 8 (таблица 31) с патогенным вариантом в гене *NKX2-1* в детстве наблюдался у невролога с детским центральным параличом, имеет гипоплазию щитовидной железы. Также у отца пациента выявлен патогенный вариант в гене *PKD1*, ответственный за развитие поликистоза почек (АД тип наследования). Таким образом, у отца ребенка диагностированы два моногенных заболевания, вызванные патогенными вариантами в генах *NKX2-1* и *PKD1*.

Таблица 31- Результаты молекулярно-генетического обследования, семейного сегрегационного анализа, возраст манифестации и установления диагноза, исходы

№ пациента	Геномная координата (GRCh38)	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Частота, gnomAD v.4.1.0, %	Описание в литературе	Тип мутации	Класс патогенности	Семейный анамнез	Исход
1	chr14-36519103 GC>G	<i>c.344del</i>	<i>p.Gly115Alafs*10</i>	н/д	[117]	Делеция со сдвигом рамки	Патогенный	Нет данных	Нет данных
2	chr14-36517900 C>T	<i>c.584G>A</i>	<i>p.Arg195Gln</i>	н/д	Не описан	Миссенс	Патогенный (PS2+PM1+PM2+PM5+PP4+PP5)	Нет данных	Нет данных
3	chr14-36517504 GCGGCCT GCGCCTG GTGCTGCG CCTGCTGC TGCGCGTG >TAGGCTG CA	<i>c.943_980delinsT</i> <i>GCAGCCTA</i>	<i>p.His315Cysfs*114</i>	н/д	[7]	Делеция/инсерция со сдвигом рамки	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	Нет данных	Жив

Окончание таблицы 31

4	chr14- 36519226 G>GC	<i>c.221dup</i>	<i>p.Gln75Profs*364</i>	н/д	[7]	Инсерция со сдвигом рамки	Патогенный (PVS1+PM2 +PP4)	Нет данных	Жив
5	chr14- 36518980 C>T	<i>c.463+5G>A</i>	-	н/д	[37]	Сплайсинг овый вариант	Патогенный	Материнская линия	Жив
6	chr14- 36518980 C>T	<i>c.463+5G>A</i>	-	н/д	[37]	Сплайсинг овый вариант	Патогенный	Материнская линия	Жив
7	chr14- 36519134 A>AC	<i>c.313dup</i>	<i>p.Val105Glyfs*334</i>	н/д	[7]	Инсерция со сдвигом рамки	Патогенный (PVS1+PS2+PM2 +PP4)	De novo	Умер
8	chr14- 36519139 CG>C	<i>c.308del</i>	<i>p.Ala103Glyfs*22</i>	н/д	[7]	Делеция со сдвигом рамки	Патогенный (PVS1+PM2 +PP4)	Отцовская линия	Жив
9	chr14- 36517683 CCCCG>C	<i>c.798_800del</i>	<i>p.Gly271del</i>	0,001	Не описан	Делеция без сдвига рамки	ВНК3 (PM2+PP4)	Нет данных	Жив
10	chr14- 36517894 A>G	<i>c.590T>C</i>	<i>p.Leu197Pro</i>	н/д	[48]	Миссенс	Патогенный	Нет данных	Жива

4.7. Фенотипические характеристики пациентов с синдромом «мозг-легкие-щитовидная железа»

При СМЛЩЖ у пациентов отсутствуют характерные лицевые дизморфии. Кроме того, описанные в литературе случаи СМЛЩЖ были обусловлены не только точковыми мутациями гена *NKX2-1*, но и протяженными делециями с захватом близлежащих генов, что также могло оказать влияние на особенности фенотипа этих пациентов. В мировой литературе имеются единичные описания стигм у пациентов с СМЛЩЖ: микроцефалия, круглое лицо, гипертелоризм глаз, микрогнатия, высокое дугообразное небо, олигодонтия, луковичный кончик носа, выдающийся лоб, маленький рот, полидактилия, синдактилии, нарушение дерматоглифики, фетальные подушечки пальцев рук [50, 89, 93]. Поскольку вывод о наличии специфических дисморфий при СМЛЩЖ с учетом неполных описаний фенотипа пациентов сделать затруднительно, мы провели анализ малых аномалий развития в анализируемой группе больных с СМЛЩЖ (таблица 32).

Полученные нами данные (рисунок 17; 18) совпадают по отдельным признакам с фенотипом пациентов с данным расстройством, описанным в литературе [29, 50, 89, 93].



Рисунок 17. Фенотип пациента № 9. Описание см. таблицу 32



Рисунок 18. Фенотип пациента № 7. Описание см. таблицу 32

Таблица 32- Характеристика микроаномалий развития у наблюдавшихся пациентов с СМЛЦЖ

Локализация	№ пациента						
	3	5	6	7	8	9	10
Голова	-	Долихоцефалия	Долихоцефалия	-	Долихоцефалия	-	-
Лицо	-	-	-	-	-	Крупные черты лица	-
Лоб	Выступающий высокий	Выступающий высокий	Выступающий высокий	-	Выступающий	Скошенный	-
Глаза	Удлиненные узкие глазные щели, монголоидный разрез глаз	Антимонголоидный разрез глаз, эпикант, глубокопосаженные глаза	Антимонголоидный разрез глаз, нижний эпикант, глубокопосаженные глаза	Удлиненные глазные щели, глубокопосаженные глаза, нависающие веки	Удлиненные узкие глазные щели, нависающие веки	Удлиненные глазные щели, гипертелоризм, глубокопосаженные глаза	Монголоидный разрез глаз
Нос	Широкая спинка и кончик носа	Широкое переносье и спинка носа	Широкое переносье и спинка носа	Широкая спинка и кончик носа	Широкая спинка носа	Широкая спинка и кончик носа	Широкая спинка носа
Фильтр	Длинный уплощенный	Узкий	Узкий	Короткий широкий	Длинный уплощенный	Короткий широкий	Узкий
Губы, рот	Тонкая верхняя губа	Полная нижняя губа	Полная нижняя губа	Рот с опущенными уголками	Полная нижняя губа	Полные губы	-

Окончание таблицы 32

Ушные раковины	Крупные, диспластичные, низкорасположенные	Крупные, ротированные, низкорасположенные	Крупные, ротированные, низкорасположенные	Крупные ротированные с крупной деформированной мочкой	Ротированные диспластичные с приросшей мочкой	Крупные, ротированные, низкорасположенные	Крупные, ротированные, низкорасположенные
Кисти рук	Тенденция к арахнодактилии	Конические пальцы, фетальные подушечки	Конические пальцы, фетальные подушечки	Арахнодактилия, конические пальцы	Тенденция к арахнодактилии, конические пальцы	Тенденция к арахнодактилии, конические пальцы, широкие I пальцы кистей (D>S)	-

4.8. Клинические наблюдения № 2, 3.

Приводим клиническое наблюдение двух детей.

Мальчик, второй из двойни (пациент № 5 таблица 32; рисунок 19).



Рисунок 19. Фенотип пациента № 5. Описание см. таблицу 32

Масса тела при рождении 2200 г, длина тела 46 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Через 30 минут после рождения отмечалось ухудшение состояния, появление ДН, потребовавшей проведение респираторной поддержки (СРАР). По данным рентгенографии легких – очаговые тени с двух сторон. Ухудшение состояния на 3-и сутки – за счет нарастания ДН, потребовался перевод на ИВЛ, в течение 7 суток требовалась высокочастотная осцилляционная ИВЛ. Ребенку был исследован уровень гормонов ЩЖ: Т3 - 6,3 пМоль/л (норма 3,54-10,16 пМоль/л); Т4 - 11,3 пМоль/л (норма 9-22 пМоль/л); ТТГ-12,5 мМЕ/л (норма 0,6 - 7,0 мМЕ/л). Учитывая отрицательный результат неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз результаты были

расценены как транзиторная гипотироксинемия недоношенных, назначен левотироксин натрия в дозе 6,25 мкг/сут. В неврологическом статусе сохранялся синдром угнетения. Со стороны дыхательной системы отмечалась положительная динамика, с ИВЛ ребенок был переведен на СРАР, далее подача дополнительного кислорода проводилась через биназальные канюли с потоком 7 л/мин. Клинический анализ крови и биохимические островоспалительные показатели в пределах возрастной нормы, посев крови стерилен, ПЦР на инфекции (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, хламидии, пневмоцисту) - отрицательно. На фоне лечения левотироксином натрия в дозе 6,25 мкг в сутки отмечалась отрицательная динамика, показатели ТТГ увеличились до 43,6 мМЕ/л. Выполнено УЗИ ЩЖ: суммарный объем 0,45 см³ (при нижней границе нормы для массы тела 3562 г на момент проведения УЗИ ЩЖ 0,49см³), структурно не изменена. Был диагностирован первичный гипотиреоз, увеличена доза левотироксина натрия до 25 мкг, в динамике на данной дозировке уровни гормонов ЩЖ нормализовались. По данным КТ органов грудной полости в левом легком визуализировались полисегментарно расположенные участки консолидации, в дорсальных отделах правого легкого отмечались участки тяжелой консолидации. По данным МРТ головного мозга была выявлена гипоплазия мозолистого тела (рисунки 20; 21).

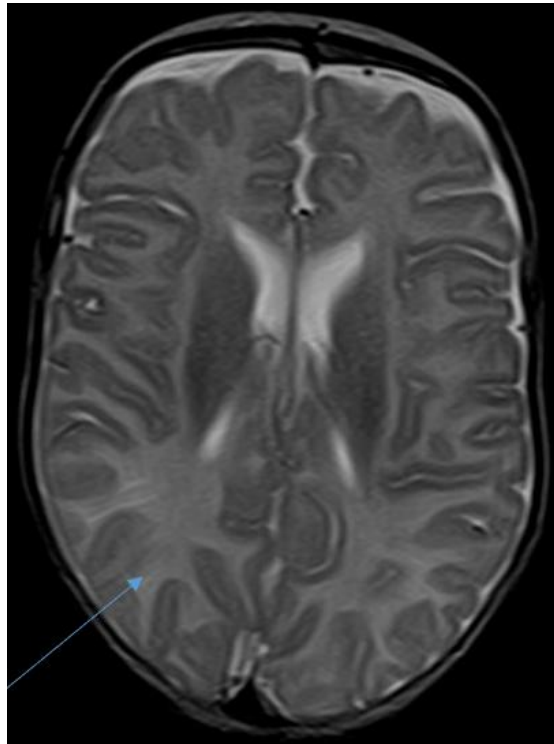


Рисунок 20. МРТ головного мозга. Аксиально, T2. Повышение интенсивности сигнала T2-ВИ в перивентрикулярных зонах в затылочных отделах

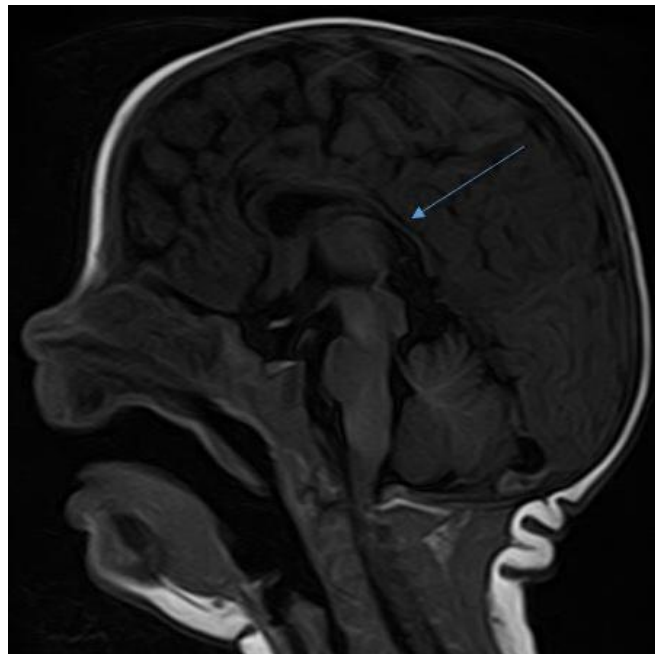


Рисунок 21. МРТ головного мозга. Сагиттальный срез (Sg T1). Гипоплазия мозолистого тела в задних отделах

Пациент № 6 (таблица 32) первый ребенок из двойни мальчик, при рождении масса тела 2190 г, длина тела 46 см, оценка по шкале Апгар 7/8

баллов, проявления ДН, дважды вводился Курсурф, с рождения на СРАР (рисунок 22).



Рисунок 22. Фенотип пациента № 6. Описание см. таблицу 32

На вторые сутки жизни ухудшение состояния, переведен на ИВЛ, также в течение 7 суток находился на высокочастотной осцилляторной ИВЛ. Состояние новорожденного расценивалось как более тяжелое, чем у брата. По данным рентгенограммы органов грудной полости выраженный интерстициальный отек, сосудистое полнокровие, в нижних долях легких инфильтративные тени средней интенсивности. Через 3 дня мальчик был переведен на СРАР, затем подача дополнительного кислорода осуществлялась через кислородную палатку. Через 15 дней ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных. Состояние при переводе тяжелое за счет ДН, сохранялась зависимость от дополнительной дотации кислорода, при попытке отлучения от кислорода снижение SpO_2 до 70-82%. По данным КТ органов грудной полости в дорсальных отделах обоих легких, визуализировались участки консолидации. Несмотря на полученный отрицательный

неонатальный скрининг на гипотиреоз, были также исследованы уровни гормонов ЩЖ, уровень ТТГ был значительно выше, чем у брата, был назначен левотироксина натрия (12,5 мкг). В неврологическом статусе синдром угнетения, сосательный рефлекс отсутствовал. По данным нейросонографии (НСГ) перивентрикулярные зоны повышенной эхогенности, область подкорковых ядер повышенной эхогенности. При проведении МРТ головного мозга также выявлена гипоплазия мозолистого тела. У мальчиков, как и у их биологической матери, в гене *NKX2-1* был выявлен не описанный ранее нуклеотидный вариант *c.463+5G>A* (NM_001079668.3) в гетерозиготном состоянии.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ. ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ СУРФАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА С

5.1. Демографическая и возрастная характеристика пациентов

Анализ полового состава пациентов в нашей выборке выявил выраженный гендерный дисбаланс с преобладанием пациентов мужского пола (5 случаев, 71,4%) над женским (2 случая, 28,6%). Анализ возрастных характеристик манифестации патологии выявил три отчетливых временных периода с различной частотой встречаемости. Грудной постнеонатальный возраст является доминирующим временным интервалом дебюта заболевания, составляя 57,1% всех случаев (4 из 7 пациентов). Ранний неонатальный период занимает второе место по частоте встречаемости – 28,6% случаев (2 пациента), в позднем неонатальном возрасте 14,3% (таблица 33).

Таблица 33- Половозрастная характеристики наблюдавшихся пациентов с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С

Характеристика		Число, абс. (%)
Пол (n=7)	Мужской	5/7 (71,4)
	Женский	2/7 (28,6)
Доношенный/ Недоношенный (n=7)	Доношенные	7/7 (100)
Возраст манифестации (n=7)	1-е сутки	2/7 (28,6)
	2 сутки – 1 мес.	1/7 (14,3)
	1-12 мес.	4/7 (57,1)

5.2. Клиническая характеристика пациентов с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С

Проведенный анализ клинической картины заболевания выявил характерные проявления (рисунок 23).



Рисунок 23. Клинические характеристики пациентов с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С, частота (n=7)

Одышка/тахипноэ зарегистрированы у 100% пациентов, кашель наблюдался в 43% случаев (3 пациента). Хрипы в легких выявлены у 27% больных (2 случая). РДСН диагностирован у 27% обследованных (2 пациента). Белково-энергетическая недостаточность выявлена у 71% больных (5 случаев). Данный показатель отражает значительные метаболические нарушения, характерные для тяжелых ИЗЛ (таблица 34).

Таблица 34 - Клинические характеристики наблюдавшихся пациентов с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С, (n=7)

Клинические проявления	Число, абс. (%)
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)

5.3. Лабораторно-инструментальная диагностика пациентов с дефицитом сурфактантного протеина С

Наиболее частым КТ признаком являлся симптом «матового стекла» (83,3% случаев), отражающий альвеолярное уплотнение. У 33% пациентов выявлены фиброзные изменения и утолщение междольковых перегородок, что свидетельствует о прогрессирующем ремоделировании легочной ткани. Кистозные образования обнаружены у 33% больных, консолидация (16,7%) встречалась редко (таблица 35).

Гистологическая картина изучена у 2 пациентов: у одного интерстициальная пневмония и неклассифицируемые изменения (биопсия), у другого легочный альвеолярный протеиноз (аутопсия; таблица 35).

Таблица 35- Лабораторно-инструментальные характеристики наблюдавшихся пациентов с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С

Характеристика	Число, абс. (%)	
Компьютерная томограмма органов грудной клетки (n=6)	Консолидация	1/6 (16,7)
	Кисты	2/6 (33,3)
	Фиброз	2/6 (33,3)

Окончание таблицы 35

	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)

5.4. Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов с дефицитом сурфактантного протеина С

При сопоставлении результатов молекулярной диагностики наблюдавшихся нами пациентов с данными литературы можно видеть, 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 (таблица 36) [40, 145]. Сравнение течения в неонатальном периоде и исходов заболевания у этих двух пациентов с указанным выше патогенным вариантом доказывает клинический полиморфизм врожденного дефицита SP-C 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.

Заслуживает внимания и семейный анамнез двух детей с врожденным дефицитом SP-C. У пациента № 2 (таблица 36) бабушка по материнской линии наблюдалась с диагнозом «саркоидоз», в возрасте 27 лет у нее развилась кислородозависимость, в возрасте 28 лет наступил летальный исход. У матери

данного больного при биопсии легких обнаружена неспецифическая интерстициальная пневмония и при дальнейшем генетическом обследовании — мутация в гене *SFTPC*. У ребенка № 3 (таблица 36) отец страдал от ИЗЛ, один брат отца умер в возрасте 4 месяцев (диагноз «пневмония», вскрытие не проводилось), другой брат умер во взрослом возрасте от ИЗЛ, сестра отца умерла в возрасте 2 лет (диагноз «пневмония», вскрытие не проводилось). У отца ребенка также выявлена мутация в гене *SFTPC*. Обследование родителей проводилось после манифестации заболевания у детей.

Таблица 36 - Результаты молекулярно-генетического обследования, семейного сегрегационного анализа, сведения о течении неонатального периода и исходах

№ пациента	Пол	Геномная координата (GRCh38)	Нуклеотидный вариант	Аминокислотный вариант	Частота, gnomAD v.4.1.0, %	Описание в литературе	Тип мутации	Класс патогенности	Семейный анамнез	Исход
1	М	chr8:221634 34A>C	<i>c.325-2A>C</i>	-	н/д	Не описан	Сайт сплайсинга	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	Нет данных	Летальный исход
2	М	chr8:221631 88T>C	<i>c.310T>C</i>	<i>p.Tyr104His</i>	н/д	[141]	Миссенс	Патогенный	Материнская линия	Жив
3	Ж	chr8:221630 96T>C	<i>c.218T>C</i>	<i>p.Ile73Thr</i>	0,0002	[147]	Миссенс	Патогенный	Отцовская линия	Летальный исход
4	Ж	chr8:221640 28T>C	<i>c.563T>C</i>	<i>p.Leu188Pro</i>	н/д	[110]	Миссенс	Патогенный	Нет данных	Жив
5	М	chr8:221630 96T>C	<i>c.218T>C</i>	<i>p.Ile73Thr</i>	0,0002	[147]	Миссенс	Патогенный	Нет данных	Жив
6	М	chr8:221639 29T>TGG	<i>c.465_466dup</i>	<i>p.Val156Glufs*31</i>	н/д	Не описан	Инсерция со сдвигом рамки	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	Нет данных	Летальный исход
7	М	chr8:221630 80G>T	<i>c.202G>T</i>	<i>p.Val68Phe</i>	н/д	Не описан	Миссенс	Патогенный (PS2+PM2+PP3+PP4+PP5)	De novo	Жив

5.5. Клиническое наблюдение №4.

Мальчик Д. от 4-й беременности, 2-х родов. Беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита (в стадии ремиссии) и хронического тонзиллита. Роды в срок (август 2016 г.), с однократным тугом обвитием пуповины. Масса тела при рождении 3300 г, длина тела 51 см. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. До 5 месяцев жизни рос и развивался без особенностей. В 5 месяцев жизни перенес ОРВИ, тяжелый острый бронхолит, впоследствии были отмечены рецидивы обструктивного бронхита, развитие ХДН, кислородозависимости. В возрасте 7 месяцев на фоне прорезывания зубов у ребенка отмечалось незначительное повышение температуры и появление кашля, лечение проводилось симптоматически. В июне 2017 года во время ОРВИ развилась одышка и свистящее дыхание, что потребовало госпитализации с диагнозом острый обструктивный бронхит. Терапия включала ингаляции будесонида и ипратропий бромида с фенотеролом, внутримышечное введение цефтриаксона. В октябре 2017 года ребенок проходил стационарное лечение по поводу тяжелой внебольничной очаговой пневмонии с ДН 2 степени. Впоследствии был экстренно направлен в ОРИТ с диагнозом «пневмофиброз легких» и кислородозависимость.

При осмотре выявлена деформация пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол», рисунок. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо (рисунок 24).



Рисунок 24. Мальчик Д. 1г 3 мес. Признаки БЭН, кислородозависимость

Грудная клетка деформирована, выступала левая половина. При аускультации дыхание диффузно ослабленное, крепитация, свистящие хрипы. Исследование газов крови выявило гипоксемию и гиперкапнию. По данным ЭХО-КГ расчетное значение систолического давления в легочной артерии (рСДЛА) 34 мм.рт.ст. Компьютерная томография органов грудной полости выявила диффузные интерстициальные изменения в обоих легких - снижение пневматизации, симптом «матового стекла», утолщение внутри- и междольковых перегородок (рисунок 25).

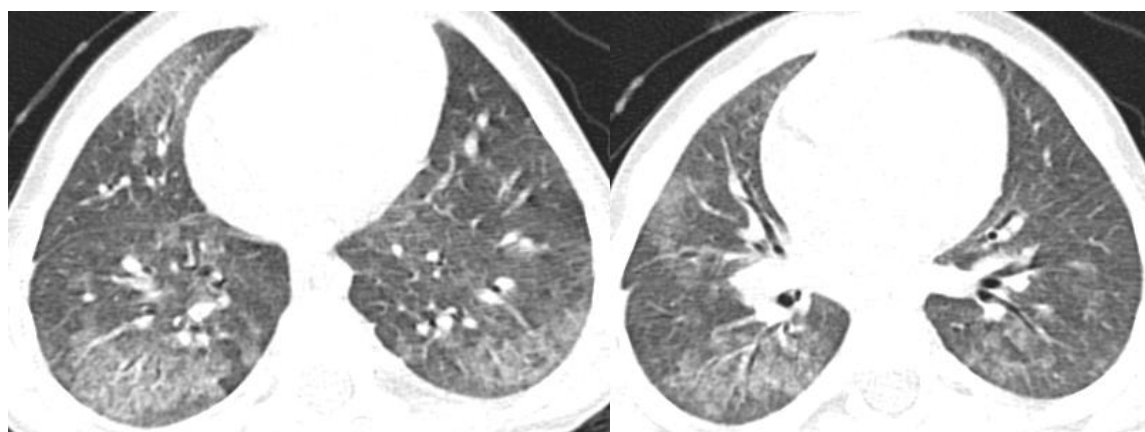


Рисунок 25. КТ органов грудной полости. Описание в тексте

На основе представленных данных был установлен клинический диагноз без гистологического подтверждения: интерстициальная болезнь легких неуточненная, ДН 2 степени. БЭН, дефицит массы тела 1 степени. На фоне выраженных респираторных нарушений (тахипноэ, одышка, потребность в кислороде) с противовоспалительной целью была назначена терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – пульс-терапия преднизолоном с последующим переходом на пероральный прием.

В ходе лечения наблюдалась положительная динамика: улучшились прибавки в весе, снизилась выраженность одышки. При кислородотерапии через назальные канюли (1–2 л/мин) сатурация поддерживалась на уровне 95–99%, а без кислородной поддержки составляла 91%. Кровь ребенка была направлена на молекулярно-генетическое исследование.

В результате молекулярно-генетического анализа на хромосоме 8 в гене *SFTPC* выявлен патогенный вариант *c.218T>C (p.Ile73Thr)* в гетерозиготном состоянии (миссенс вариант в 3-м экзоне).

Ребенок длительно находился на противовоспалительной терапии (ГКС, азитромицин, гидроксихлорохин) с положительной динамикой: отмечалась хорошая прибавка массы тела, респираторная симптоматика (одышка, тахипноэ) в покое и при нагрузке отсутствует, кислородная поддержка не требуется. Наблюдается положительная динамика в изменении дистальных фаланг пальцев по типу «барабанные палочки» и «часовые стекла» (рисунок 26). Возвращения к кислородотерапии не отмечалось.



Рисунок 26. Положительная динамика в изменении дистальных фаланг пальцев по типу «барабанные палочки» и «часовые стекла»

По данным контрольной КТ органов грудной полости зафиксировано снижение выраженности интерстициальных изменений (рисунок 27). Наблюдение за пациентом продолжается.

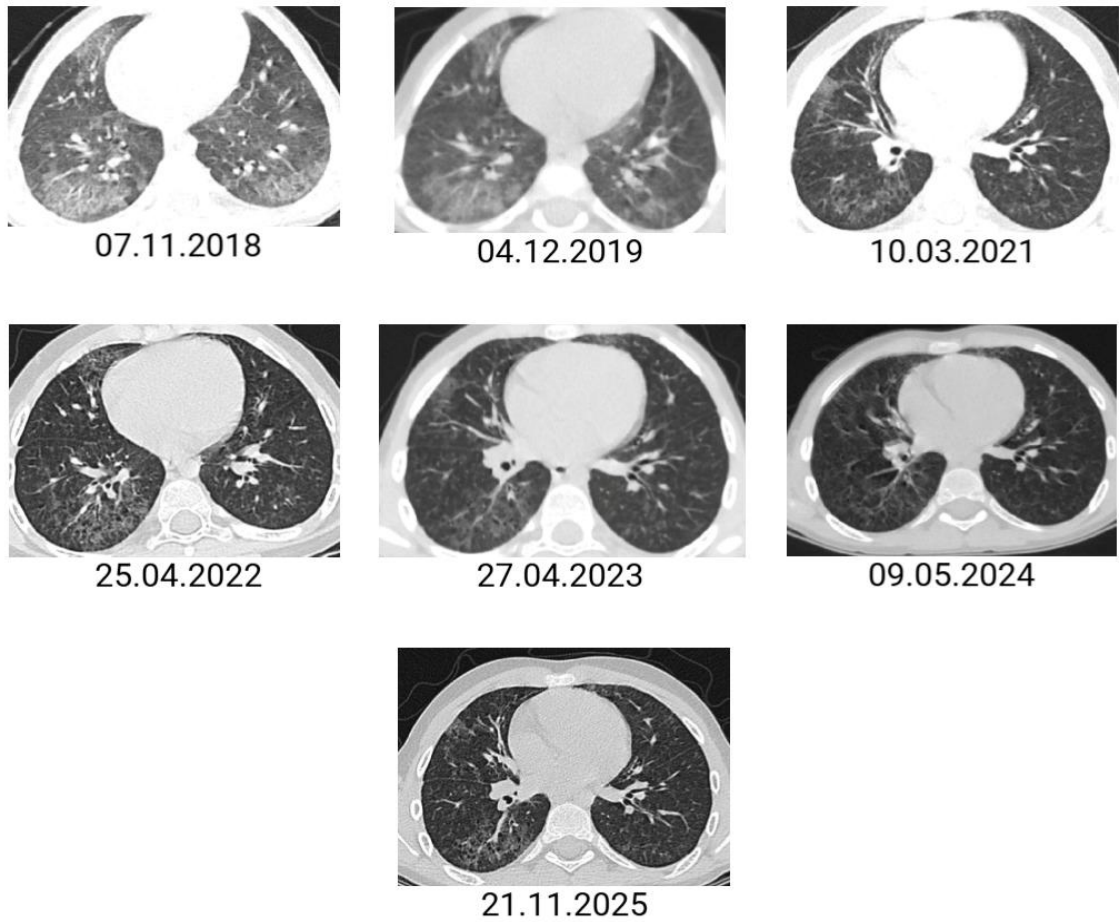


Рисунок 27. КТ органов грудной полости в динамике

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование посвящено трем немуковисцидозным хроническим заболеваниям легких - ПЦД, СМЛЦЖ и врожденному дефициту сурфактантного протеина С у детей.

Первичная цилиарная дискинезия. Постановка диагноза ПЦД является трудной междисциплинарной задачей, предусматривающей консультации больных такими специалистами как анестезиолог-реаниматолог, кардиолог, пульмонолог, генетик, оториноларинголог, хирург. Одной из главных задач является применение у пациентов для установления диагноза ПЦД максимально возможного числа диагностических тестов, что было реализовано при проведении данного исследования, концентрация больных в центрах, имеющих опыт диагностики и лечения ПЦД, стандартизация подходов к лечению и профилактике осложнений, создание регистра пациентов [35, 122]. Каждый год выявляются новые гены, мутации в которых служат причиной развития ПЦД, поэтому используя для молекулярно-генетической диагностики панели, включающие таргетные области генов, мутации которых описаны у пациентов с ПЦД, с небольшой вероятностью можно пропустить пациента с патогенным вариантом в новом гене, поэтому рекомендуется проведение секвенирования клинического или полного экзона или генома. Высокоскоростная видеомикроскопия является скрининговым тестом и может выполняться из биопсийного материала как из носовой полости, так и из бронхов и/или трахеи, но следует строго выполнять подготовку пациента (отсутствие данных за перенесенную ОРВИ последние 4 недели, микоплазменную инфекцию за последние 4-6 месяцев, не использовать деконгестанты минимум за сутки до исследования). С целью стандартизации подходов к диагностике и лечению ПЦД были разработаны согласительный документ Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) [104], основные положения которого нашли отражение в отечественных рекомендациях по диагностике ПЦД [23], и

рекомендации Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) [132].

В нашем исследовании впервые в отечественной литературе получены данные о том, что ПЦД манифестирует у большинства (90%) детей в грудном возрасте, а именно с респираторных симптомов в неонатальном периоде. Это сопровождается высокой (>5 баллов) оценкой по предиктивной шкале PICADAR, имеющей важное диагностическое значение. В отношении остальных признаков (таблицы 10, 11) клиническая манифестация ПЦД у наблюдавшихся детей и их лабораторно-инструментальная характеристика оказались в целом сопоставимы с наблюдениями других авторов [21].

Микробный пейзаж у наблюдавшихся детей схож с зарубежными данными, где доминирующим микроорганизмом является *H. influenzae* [43], хотя по данным других исследований, проведенных в нашей стране есть данные о преобладании *S. aureus* у детей [18].

Как показали результаты ранее проведенного исследования на кафедре педиатрии РУДН им. П. Лумумбы ПЦД – вторая после пневмонии причина БЭ, не связанных с МВ, у детей [3, 26]. Данные о возрасте манифестации и возрасте верификации диагноза являются показательной иллюстрацией долгого и трудного пути к установлению диагноза ПЦД (таблица 9). Причинами поздней диагностики у некоторых пациентов можно считать повторное выявление нормальной подвижности и морфологии ресничек в биоптате мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей методом световой микроскопии, низкие баллы по шкале PICADAR, нетипичной клинической картины (клиническое наблюдение 1). Всем перечисленным определяется предпочтительность молекулярно-генетического исследования для постановки диагноза. Разнообразие спектра выявленных нуклеотидных вариантов в различных генах, явившихся причиной развития ПЦД у 31 пациента, представленного в таблице 12, в свою очередь свидетельствует о значительном генетическом полиморфизме этого заболевания у российских детей, а также подтверждает эффективность

применения метода высокопроизводительного секвенирования для молекулярно-генетической диагностики ПЦД, как и в случае других генетически гетерогенных болезней [28].

При сравнительном анализе мировых данных (таблица 2) и собственных данных (таблица 12) в отношении корреляций фенотипа и генотипа при ПЦД, выявлены как согласующиеся закономерности, так и различия, затрагивающие относительные частоты генетических вариантов и их связь с аномалиями развития органов. В крупнейшем исследовании данных 1236 пациентов из 34 центров из 19 стран: 15 из Европы, два из Азии (Израиль, Палестина) и два из Южной Америки (Бразилия, Аргентина) было выявлено 908 различных вариантов, вызывающих заболевание, в 46 генах, из которых 687 (56 %) были гомозиготными, а 528 (43 %) — сложными гетерозиготными вариантами, у 20 человек (2 %) были гемизиготные X-сцепленные варианты (*OFD1*, *DNAAF6* и *RPGR*), у одного человека был аутосомно-доминантный вариант в гене *FOXJ1*. Наиболее часто поражаемыми генами у людей с биаллельными патогенными вариантами были гены *DNAH5* (n = 275; 22 %), *DNAH11* (n = 142; 11 %), *CCDC40* (n = 115; 9 %), *DNAI1* (n = 74; 6 %), *CCDC39* (n = 66; 5 %) и *SPAG1* (n = 51; 4 %), рисунок 28 [125].

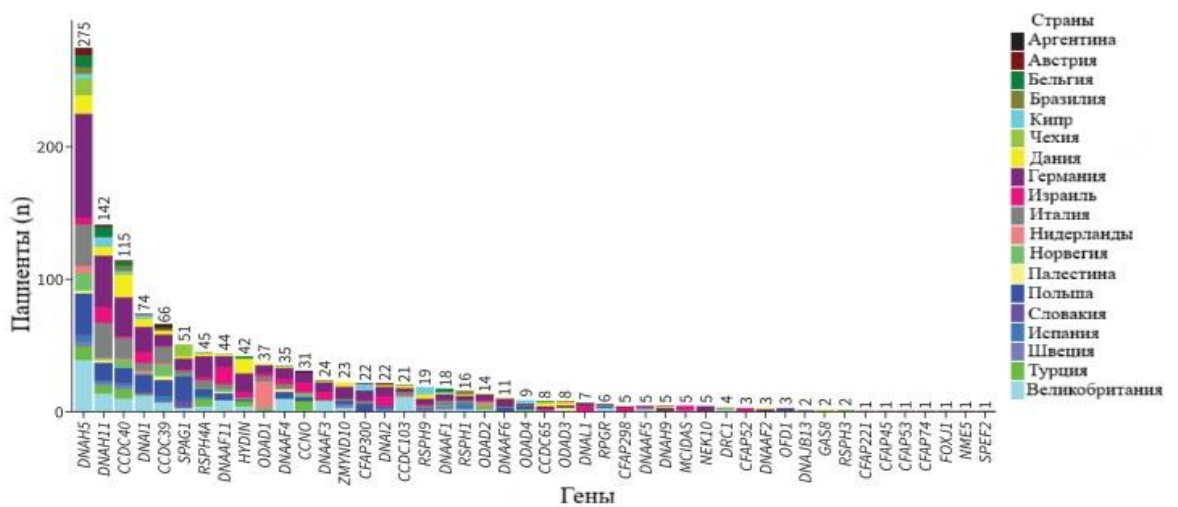


Рисунок 28. Региональное распределение и количество пациентов с выявленными патогенными вариантами в генах, связанных с первичной цилиарной дискинезией, в 34 центрах из 19 разных стран [125]

Большинство выявленных случаев ПЦД в нашем исследовании также обусловлены вариантами гена *DNAH5* (22,6%). Доля случаев ПЦД, вызванных вариантами гена *DNAH11* также велика (12,9%). Гены, патологические варианты которых обуславливают низкую частоту, такие как *CCNO*, *DRC1* и *OFD1*, демонстрируют схожие показатели ($\leq 2\%$) случаев ПЦД и среди обследованных нами детей. Значительные расхождения с литературными данными демонстрируют случаи ПЦД, обусловленные вариантами в гене *HYDIN*, описанные менее, чем в 2%, тогда как в собственных наблюдениях эти случаи составляют 12,9%, но также без связи с аномальным расположением внутренних органов. По данным одноцентрового исследования, патогенные варианты в гене *HYDIN* ответственны за значительную долю случаев ПЦД в популяции Квебека [133]. На их долю приходится 6 из 69 (8,7%) проанализированных случаев, что представляет собой существенный вклад данного гена в этиологию заболевания в этом регионе, как и в нашем исследовании.

В исследовании для ПЦД описаны 42 варианта в генах, связанных с функцией цилий, включая *DNAH5*, *DNAH11*, *CCDC40*, *DNAAF1*, *DNAAF4*, *DNAAF11*, *SPAG1*, *CCDC39*, *CCNO*, *DNAH9*, *DRC1*, *HYDIN*, *ODAD4*, *OFD1*, *ZMYND10*. Большинство этих вариантов являются редкими, с частотой менее 0,02% в популяции, и большая часть из них (60%) ранее не была описана в литературе. Среди них были миссенс-мутации (15; 35,7%), нонсенс мутации (9; 21,4%), инсерции со сдвигом рамки считывания (6; 14,3%), изменения сплайс-сайтов (4; 9,5%), интронные варианты (3; 7,1%), делеции со сдвигом рамки считывания (3; 7,1%) и без сдвига (2; 4,8%) которые могут нарушать структуру и функцию белков, критически важных для работы ресничек. Согласно данным зарубежных исследований, более половины всех выявленных мутаций составляют именно нонсенс-варианты и мутации со сдвигом рамки считывания [45, 120], что показывает, что варианты, приводящие к преждевременной терминации трансляции (42,8%), в нашей выборке соответствуют общемировым данным.

При сравнении аномалий расположения органов выявлено, что причины ПЦД, обусловленные вариантами в 9 из 15 генов, демонстрируют полное соответствие между собственными данными и данными литературы. Так гены *DNAH5*, *DNAH11*, *SPAG1* и *ZMYND10* обозначены, как ассоциированные с аномалиями, тогда как гены *CCNO*, *DRC1*, *OFD1* и *HYDIN* в обоих наборах данных не связаны с аномалиями расположений органов (таблица 2).

Исследование показало, что различные функциональные классы генов ассоциированы с различными клиническими проявлениями. Отсутствие функционального двигательного аппарата ресничек создает предпосылки для развития тяжелых и рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей с дебютом в раннем возрасте. Ассоциация мутаций в моторных белках с зеркальным расположением внутренних органов имеет важное значение в создании направленного потока, задающего ось эмбриональной симметрии, обуславливает высокую частоту обратного расположения органов при их поломке. Именно этот яркий фенотипический маркер зачастую становится отправной точкой для целенаправленного обследования, приводя к более ранней постановке диагноза ПЦД. Наличие биаллельных LOF-вариантов коррелирует с более тяжелыми клиническими проявлениями, такими как неонатальная кислородозависимость и полная неподвижность ресничек. В то же время, комбинация одного LOF-варианта с любым другим вариантом, по всей видимости, приводит к развитию более мягкого фенотипа. Результаты анализа подчеркивают уникальность ПЦД, ассоциированной с вариантами в гене *DNAH11*, для которой характерен диссоциированный фенотип: доминирование эмбриональных нарушений (*situs inversus*) над постнатальными респираторными проявлениями (бронхит). Данное кажущееся несоответствие патогенетически обосновано: мутации в *DNAH11* часто приводят не к полной неподвижности, а к гиперкинетическому или дисритмичному биению ресничек [15]. Такой дефект может быть достаточен для нарушения ламинарного потока, определяющего латеральность эмбриона,

но частично может сохранять функцию МЦК. Меньший возраст диагностики, вероятно, связан с высокой частотой зеркального расположения внутренних органов, который является ярким диагностическим маркером.

Своевременная диагностика ПЦД представляет собой трудную задачу, что связано с генетической и клинической гетерогенностью заболевания, наличием дефектов латерализации менее чем в 40% случаев, возможностью выявления активного движения ресничек (без определение паттерна) или их нормальной ультраструктуры по данным ТЭМ. Помощь в диагностике ПЦД оказывает учет респираторных симптомов в неонатальном периоде, использование шкалы PICADAR. Диагностика ПЦД должна быть основана на применении максимального числа диагностических тестов.

Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа». В данном исследовании впервые в нашей стране обобщены данные о 10 детях с СМЛЦЖ. Предыдущие отечественные публикации содержали описания клинических наблюдений отдельных пациентов [16, 29, 30]. У наблюдавшихся пациентов имели место как унаследованные мутации гена *NKX2-1*, так и возникшие *de novo*. В нашем исследовании *de novo* мутации составили 10% случаев. В одном из обзоров литературы представлены данные о 77 вариантах в гене *NKX2-1* [148], 34 (44%) из которых были *de novo*.

Для СМЛЦЖ перечислены 10 вариантов в гене *NKX2-1*. У троих пациентов вариант унаследован от родителей (30%), у одного возник *de novo* (10%), у остальных 6 пациентов обследование родителей не проводилось в связи с недоступностью биоматериала (таблица 31). Клинические исходы варьируются от выживания до летальных случаев, что подчеркивает важность ранней генетической диагностики для прогнозирования течения заболевания.

В одном из случаев диагноз СМЛЦЖ у родителей был установлен после установления диагноза ребенку. Обращает на себя внимание манифестация заболевания в неонатальном периоде (клинические наблюдения 2,3) и в первом полугодии жизни, при этом диагноз был установлен в 6 из 10 случаев в возрасте 1-17 лет, у некоторых детей явившись неожиданным. Обследование

детей проводилось в связи с наличием респираторных заболеваний, ХДН в сочетании с гипотиреозом. Сопоставление результатов наблюдения и обследования пациентов с результатами обзора литературы, включающего данные о 168 пациентах с СМЛЩЖ, опубликованными в мировой литературе (таблица 37).

Таблица 37 - Характеристики пациентов с патогенными вариантами в гене *NKX2-1* в сравнении с данными обзора литературы [30], число детей, абс. (%)

Характеристики		Группа исследования	Обзор литературы [30]
Пол	Мужской	9/10 (90)	72/15 (45,9)
	Женский	1/10 (10)	85/157 (54,1)
Доношенный/ недоношенный	Доношенные	7/9 (77,8)	49/58 (84,5)
	Недоношенные	2/9 (22,2)	9/58 (15,5)
Возраст манифестации	1-е сутки	7/9 (77,8)	61/119 (51,3)
	2–28-е сутки	1/9 (11,1)	3/119 (2,5)
	1–12 мес	1/9 (11,1)	14/119 (11,8)
	1–6 лет	0/9 (0)	31/119 (26)
	7–18 лет	0/9 (0)	5/119 (4,2)
	> 18 лет	0/9 (0)	5/119 (4,2)
Клиническая манифестация	Поражение ЦНС, щитовидной железы, легких	9/10 (90)	70/168 (41,7)
	Сочетание респираторной патологии и гипотиреоза	0/10 (0)	8/168 (4,8)
	Сочетание неврологической патологии и гипотиреоза	1/10 (10)	39/168 (23,2)

Продолжение таблицы 37

Неврологическая патология	Доброкачественная наследственная хорей	2/10 (20)	109/154 (70,8)
	Задержка моторного развития	8/10 (80)	62/154 (40,3)
	Мышечная гипотония	7/10 (70)	57/154 (37)
	Атаксия	5/10 (50)	30/154 (19,5)
	Хореоатетоз	1/10 (10)	18/154 (11,7)
	Клонусы	1/10 (10)	14/154 (9,1)
	Судорожный синдром	1/10 (10)	6/154 (3,9)
	Гиперкинезы	3/10 (30)	6/154 (3,9)
Респираторная патология	Респираторный дистресс-синдром новорожденных	6/9 (66,7)	51/113 (45,1)
	Хроническая дыхательная недостаточность	5/9 (55,6)	34/113 (30,1)
	Интерстициальное заболевание легких	6/9 (66,7)	15/113 (13,3)
	Бронхиальная астма	1/9 (11,1)	15/113 (13,3)
	Пневмоторакс	0/9 (0)	1/113 (0,9)
Патология щитовидной железы	Гипотиреоз	10/10 (100)	118/168 (70,2)
Признаки компьютерных томограммах легких	на Симптом «матового стекла»	6/9 (66,7)	13/16 (81,3)
	Консолидация	5/9 (55,6)	7/16 (43,8)
	Гиперинфляция	0/9 (0)	3/16 (18,8)
	Кисты	1/9 (11,1)	2/16 (12,5)
	Утолщение междольковых перегородок	2/9 (22,2)	2/16 (12,5)
	Фиброз	1/9 (11,1)	1/16 (6,3)
	Бронхоэктазы	1/9 (11,1)	0/16 (0)

Окончание таблицы 37

Признаки при проведении компьютерной/магнитно-резонансной томографии головного мозга	Норма	0/5 (0)	18/31 (58,1)
	Пустое турецкое седло	1/5 (20)	2/31 (6,5)
	Гипоплазия гипофиза	0/4 (0)	2/31 (6,5)
	Кисты	2/5 (40)	2/31 (6,5)
	Агенезия/ гипоплазия мозолистого тела	2/5 (40)	1/31 (3,2)
	Расширение полостей желудочков	1/5 (20)	1/31 (3,2)
	Дисгенезия коркового вещества	0/5 (0)	1/31 (3,2)
	Атрофия мозжечка	0/5 (0)	1/31 (3,2)
Патоморфология легких	Легочный альвеолярный протеиноз	0/1 (0)	1/10 (10)
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	0/1 (0)	1/10 (10)
	Хронический пневмонит младенцев	1/1 (100)	0/10 (0)
Исходы	Живы	7/8 (87,5)	155/168 (92,3)
	Летальный исход	1/8 (12,5)	13/168 (7,7)

В представленной таблице 37 приведены результаты сравнительного анализа клинико-демографических, лабораторных и инструментальных характеристик пациентов в исследуемой группе и обзоре литературы. Данные охватывают широкий спектр параметров, включая демографические особенности, возраст манифестации, клинические проявления, неврологическую и респираторную симптоматику, патологию щитовидной железы, результаты визуализирующих исследований и исходы заболевания. В

исследуемой группе отмечается выраженное преобладание мужского пола (90% пациентов), что контрастирует с данными обзора литературы, где гендерное распределение было более сбалансированным (46% мальчиков и 54% девочек), что может указывать на небольшой объем выборки наблюдавшихся пациентов.

Гестационный возраст пациентов незначительно различался между группами. В исследуемой когорте доля доношенных детей составила 78%, тогда как в обзоре этот показатель достигал 85%. Недоношенные дети встречались реже (22% против 16% в обзоре). Возраст дебюта в исследуемой группе характеризовался более ранним началом: у 78% пациентов клинические проявления возникали уже в первые сутки жизни, что значительно выше, чем в обзоре (51%). Поздние формы заболевания (дебют после 1 года) в исследуемой группе отсутствовали, в то время как в обзоре они составляли до 34% случаев. Доминирующими проявлениями синдрома в исследуемой группе было сочетанное поражение центральной нервной системы, щитовидной железы и легких, которое наблюдалось у 90% пациентов (в обзоре — лишь у 42%). Изолированные сочетания респираторной патологии и гипотиреоза в исследуемой группе не регистрировались (0% против 5% в обзоре).

Неврологическая симптоматика в исследуемой группе отличалась высокой частотой и разнообразием. Задержка моторного развития отмечалась у большинства пациентов (80%), что значительно превышало данные обзора (40%). Мышечная гипотония (70% против 37%) и атаксия (50% против 20%) также встречались существенно чаще. Респираторные нарушения были представлены преимущественно РДСН (67% против 45% в обзоре) и ИЗЛ (67% против 13%). ХДН встречалась в 56% случаев (в обзоре — 30%). Эндокринная патология в виде гипотиреоза диагностировалась у всех пациентов исследуемой группы (100%), тогда как в обзоре этот показатель составлял 70%. При проведении КТ органов грудной полости в исследуемой группе наиболее часто выявлялся симптом «матового стекла» (67% против 81% в

обзоре). Консолидация легочной ткани отмечалась в 56% случаев (в обзоре — 44%), а кисты — в 11% (против 13%). Утолщение междольковых перегородок (22%) и фиброз (11%) встречались реже. Нейровизуализация (КТ/МРТ головного мозга) выявила значимые различия между группами. В исследуемой когорте нормальная структура мозга не регистрировалась (0% против 58% в обзоре). Наиболее частыми находками были агенезия/гипоплазия мозолистого тела (40% против 3%) и кисты (40% против 7%). Пустое турецкое седло встречалось в 20% случаев (в обзоре — 7%). Эти данные указывают на тяжелое и распространенное поражение ЦНС в исследуемой группе. Выживаемость в исследуемой группе составила 88% (в обзоре — 92%). Летальность была несколько выше (12% против 8%), что может быть связано с более тяжелым течением заболевания в данной когорте.

Различия могут быть связаны разным числом и составом пациентов в группах. У всех наблюдавшихся нами пациентов имел место гипотиреоз, в связи с чем и проводилось молекулярно-генетическое обследование. Очевидно, заподозрить СМЛЩЖ без гипотиреоза сложнее. Неврологические проявления синдрома нельзя объяснить неврологическими симптомами неконтролируемого врожденного гипотиреоза. Уникальными в нашей группе пациентов явились респираторные проявления СМЛЩЖ – БЭ и верифицированный при биопсии легких ХПМ, типичный для дисфункции сурфактантных протеинов, имеющей место при данном синдроме [13].

С пациентами с СМЛЩЖ могут встретиться неонатологи, неврологи, пульмонологи, эндокринологи. Данный синдром следует заподозрить при наличии характерных клинических данных в виде врожденного гипотиреоза, РДС новорожденного, ИЗЛ с ХДН, неврологических расстройств (гипотония, атаксия, задержка моторного развития, судороги, хорей), семейном анамнезе, наличии черепно-лицевых дизморфий.

Проведенный впервые в отечественной и мировой литературе анализ фенотипа пациентов позволил выявить некоторые общие черепно-лицевые дизморфии и особенности кистей рук, которые были характерны для

пациентов с СМЛЩЖ. Наиболее часто встречающимися микроаномалиями развития можно считать 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. По данным литературы, развитие лицевых структур в эмбриогенезе на молекулярном уровне в основном контролируется посредством сигнального пути SHH, который в свою очередь инициирует экспрессию гена *NKX2-1*, необходимую для развития вентрального отдела переднего мозга. Особое значение данная сигнальная система имеет при формировании верхней и средней частей лица. Нарушения этого процесса в эмбриогенезе приводят к гипо- и гипертелоризму и аномалиям срединных структур лица [87, 97]. В этой связи следует подчеркнуть, что большинство микроаномалий развития (стигм дизэмбриогенеза), которые мы выявили у пациентов с СМЛЩЖ, как раз локализовано в верхней и средней третях лица: выступающий лоб, широкая спинка носа и кончик носа, гипертелоризм глаз, удлинённые узкие глазные щели.

Диагноз *NKX2-1*-ассоциированного расстройства устанавливается на основании выявленного патогенного варианта гена *NKX2-1*, идентифицированного с помощью молекулярно-генетического тестирования. При наличии ИЗЛ генетическое обследование может позволить установить диагноз, не прибегая к выполнению биопсии легких у детей. Фенотипический спектр *NKX2-1*-ассоциированных расстройств может проявляться в виде поражения одного органа или в виде любой комбинации поражения мозга, ЩЖ и легких, в связи с чем необходимо осуществлять междисциплинарный подход к диагностике и дальнейшему ведению пациентов, проводить как можно более раннее генетическое обследование. Например, наблюдаются значимые различия в фенотипических проявлениях патогенных вариантов *c.344del (p.Gly115Alafs*10*; пациент №1, таблица 32) и *c.590T>C (p.Leu197Pro*; пациент №10, таблица 32). Если на момент постановки диагноза у всех

обследованных нами детей отмечалось поражение всех трех систем органов, то в опубликованных зарубежных данных представлены пациенты с патологией исключительно нервной системы и легких [48, 117], что может указывать на раннюю молекулярно-генетическую диагностику СМЛЦЖ в западных странах. Для постановки диагноза СМЛЦЖ важно учитывать наличие гипотиреоза по данным неонатального скрининга и/или верифицировать его позднее.

Врожденный дефицит сурфактантного протеина С. Еще недавно считалось возможным проводить избирательное обследование пациентов с подозрением на генетические дисфункции системы сурфактанта на основании анамнестических данных [100]. При неонатальной манифестации рекомендовалось начинать обследование с определения мутаций гена *SFTPB*, затем переходя к определению мутаций генов *SFTPC*, *ABCA3*. По нашим данным, у 50% детей с дефицитом SP-C заболевание манифестировало в неонатальном периоде, явившись у некоторых из них неожиданной находкой, поскольку при неонатальной манифестации предполагали выявить мутации гена *SFTPB*. Поэтому при подозрении на врожденный дефицит SP определение мутаций гена *SFTPC* должно, как показывают данные исследования, быть обязательным. Вместе с тем заболевания, обусловленные мутациями гена *SFTPC*, могут проявляться не только у детей, но и у взрослых, о чем свидетельствуют результаты систематического обзора и выявление заболевания у родителей наших пациентов, до этого скрывавшегося под «масками» ИЗЛ неидентифицированной этиологии или других диагнозов (таблица 38). У одного из 7 (14%) наших пациентов мутация была *de novo*. В одном из крупнейших исследований ИЗЛ, ассоциированных с мутациями в гене *SFTPC* был обследован 121 ребенок на наличие распространенной мутации *p.Ile73Thr (I73T)*. Было выявлено, что десять неродственных пациентов являются носителями данной мутации, в шести случаях унаследованная и в четырех случаях возникла *de novo* [79].

Таблица 38 - Характеристики наблюдавшихся пациентов с генетическими вариантами *SFTPC* в сравнении с данными обзора литературы [6], n (%) из числа детей с имеющейся информацией в отношении того или иного признака

Характеристика		Группа исследования	Обзор литературы [6]
Пол	Мужской	5/7 (71,4)	43/93 (46,2)
	Женский	2/7 (28,6)	50/93 (53,8)
Доношенный/ недоношенный	Доношенные	7/7 (100)	25/29 (86,2)
	Недоношенные	0/7 (0)	4/29 (13,8)
Возраст манифестации	1-е сутки	2/7 (28,6)	13/70 (18,6)
	2 сутки – 1 мес.	1/7 (14,3)	4/70 (5,7)
	1-12 мес.	4/7 (57,1)	33/70 (47,1)
	1-3 года	0/7 (0)	9/70 (12,9)
	7-18 лет	0/7 (0)	2/70 (2,9)
	>18лет	0/7 (0)	6/70 (8,6)
Клинические проявления	Кашель	3/7 (42,9)	19/43 (44,2)
	Одышка/тахипноэ	7/7 (100)	22/43 (51,2)
	Хрипы в легких	2/7 (28,6)	5/43 (11,7)
	Изменение дистальных фаланг пальцев («барабанные палочки»)	4/7(57,1)	6/43 (14)
	Респираторный-дистресс синдром новорожденных	2/7(28,6)	8/43 (18,6)
	Инфекции нижних дыхательных путей	3/7(42,9)	10/43 (23,3)
	Пневмоторакс	0/7 (0)	4/43 (9,3)
	Белково-энергетическая недостаточность	5/7 (71,4)	15/43 (34,9)
	КТ-признаки	Консолидация	1/6 (16,7)
Кисты		2/6 (33,3)	13/66 (19,7)
Фиброз		2/6 (33,3)	6/66 (9)
Симптом «матового стекла»		5/6(83,3)	27/66 (40,9)
Утолщение междольковых перегородок		3/6 (50)	7/66 (10,6)

Окончание таблицы 38

	Эмфизема	0/6 (0)	5/66 (7,6)
	«Сотовое легкое»	0/6 (0)	14/66 (21,2)
	Неклассифицируемые изменения	0/6 (0)	8/66 (12,1)
Гистологическая картина	Интерстициальная пневмония/ неклассифицируемые изменения	1/2 (50)	28/42 (66,7)
	Десквамативная интерстициальная пневмония	0/2 (0)	6/42 (14,3)
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	0/0 (0)	5/42 (11,9)
	Легочный альвеолярный протеиноз	1/2 (50)	2/42 (4,8)
	Хронический пневмонит младенцев	0/2 (0)	2/42 (4,8)
	Обычная интерстициальная пневмония	0/2 (0)	1/42 (2,4)
	Лечение	Длительная респираторная терапия, в т.ч. ИВЛ	7/7 (100)
Системные глюкокортикостероиды		7/7(100)	52/62 (83,9)
Гидроксихлорохин		3/7(42,9)	37/62 (59,7)
Азатиоприн		0/7 (0)	3/62 (4,8)
Азитромицин		3/7 (42,9)	12/62 (35,5)
Препараты экзогенного сурфактанта		1/7(14,3)	3/62 (4,8)
Трансплантация легких		1/7(14,3)	8/62 (12,9)
Исходы	Живы	3/7 (42,9)	74/93 (79,6)
	Летальный исход	4/7(57,1)	19/93 (20,4)

Представленная таблица 38 содержит сравнительный анализ клинико-демографических, инструментальных, гистологических и терапевтических характеристик пациентов с дефицитом сурфактантного протеина С в исследуемой группе и обзоре литературы.

В исследуемой группе наблюдается выраженное преобладание мужского пола (71,4% пациентов), что контрастирует с данными обзора, в котором гендерное распределение было более равномерным (46,2% мальчиков и 53,8% девочек). Гестационный возраст пациентов был схожим в обеих группах: доля доношенных детей составила 100% в исследуемой группе и 86,2% в обзоре. Особого внимания заслуживает вопрос о возможности врожденной дисфункции сурфактанта у недоношенных детей, для которых типичен РДСН в результате низкого пула сурфактанта при рождении [20, 138].

Возраст манифестации заболевания в исследуемой группе варьировал: у 28,6% пациентов симптомы появлялись в первые сутки жизни (в обзоре — 18,6%), у 14,3% — на 2-е сутки — 1 месяц (в обзоре — 5,7%), а у 57,1% — в возрасте 1-12 месяцев (в обзоре — 47,1%). Поздние формы заболевания (дебют после 1 года) в исследуемой группе отсутствовали, тогда как в обзоре они составляли до 24,4% случаев.

Одышка/тахипноэ наблюдалась у 100% пациентов (в обзоре — 51,2%). Кашель встречался реже (42,9% против 44,2% в обзоре), а хрипы в легких — у 28,6% пациентов (в обзоре — 11,7%). У половины пациентов исследуемой группы отмечались изменения дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» (57,1% против 14% в обзоре). РДСН регистрировался у 28,6% пациентов (в обзоре — 18,6%), а инфекции нижних дыхательных путей — у 42,9% (в обзоре — 23,3%). Важно отметить, что БЭН встречалась значительно чаще в исследуемой группе (71,4% против 34,9% в обзоре), что может быть связано с более тяжелым течением заболевания и повышенными метаболическими потребностями.

КТ органов грудной полости выявила значимые различия между группами. Симптом «матового стекла» отмечался у 83,3% пациентов

исследуемой группы (в обзоре — 40,9%), что является типичным признаком интерстициального поражения легких. Фиброз и утолщение междольковых перегородок встречались значительно чаще в исследуемой группе (33,3% против 9% и 50% против 10,6% соответственно). Кисты в легких наблюдались у 33,3% пациентов (в обзоре — 19,7%). «Сотовое легкое», эмфизема и неклассифицируемые изменения в исследуемой группе не регистрировались, тогда как в обзоре они встречались в 21,2%, 7,6% и 12,1% случаев соответственно. Эти данные указывают на преобладание фиброзных и интерстициальных изменений в исследуемой группе.

Гистологическое исследование легких в исследуемой группе проводилось у двух пациентов. В 50% случаев выявлялась интерстициальная пневмония/неклассифицируемые изменения (в обзоре — 66,7%), а в 50% — легочный альвеолярный протеиноз (в обзоре — 4,8%). ДИП, НСИП и ХПМ в исследуемой группе не обнаруживались, что может быть связано с ограниченным количеством гистологических исследований.

Все пациенты исследуемой группы получали длительную респираторную терапию, включая ИВЛ (100% против 45,2% в обзоре). Системные ГКС применялись у всех пациентов (100% против 83,9% в обзоре). Гидроксихлорохин использовался реже (42,9% против 59,7%). Азитромицин назначался почти половине пациентов (42,9% против 35,5% в обзоре). Препараты экзогенного сурфактанта применялись у 14,3% пациентов (в обзоре — 4,8%), что может отражать попытки патогенетической терапии. Трансплантация легких была выполнена у 14,3% пациентов (в обзоре — 12,9%). Выживаемость в исследуемой группе составила 42,9% (в обзоре — 79,6%). Летальность была значительно выше (57,1% против 20,4%), что может быть связано с более тяжелым течением заболевания.

Описание врожденного дефицита сурфактантного протеина С связаны с мутациями в гене *SFTPC* на хромосоме 8. В исследовании приведены 7 вариантов. Эти мутации обуславливают как тяжелые летальные исходы, так и относительно благоприятное течение заболевания.

Для улучшения диагностики и прогнозирования исходов рекомендуется проводить генетическое консультирование семей учитывая типы наследования и высокий процент *de novo* мутаций. Кроме того, важно продолжать накопление данных о корреляции между генетическими вариантами и клиническими проявлениями. В целом, представленные данные подчеркивают сложность генетической архитектуры редких заболеваний и необходимость персонализированного подхода к их диагностике и лечению.

По итогам исследования был создан алгоритм, который помогает выявлять генетически детерминированные хронические заболевания легких у детей, рисунок 29.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ

Респираторные симптомы (ДН,
тахипноэ, снижение SpO₂)

Манифестация преимущественно в неонатальном
периоде

Манифестация в любом возрасте

- ДН у доношенного новорожденного
- Другие респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде
- Влажный/продуктивный кашель
- Наличие дефектов латерализации
- Оценка >5 баллов по шкале PICADAR

- Тяжелый, не отвечающий на стандартную терапию РДСН
- Симптомокомплекс ИЗЛ с тяжелой ХДН
- Отягощенный семейный анамнез по ИЗЛ

- Гипотиреоз
- Сопутствующая неврологическая симптоматика
- Отягощенный неврологический семейный анамнез

- Высокоскоростная видеомикроскопия мерцательного эпителия
- ТЭМ
- Полноэкзомное/полногеномное секвенирование

Молекулярно-генетическое исследование гена *SFTPC* методом секвенирования по Сэнгеру

Молекулярно-генетическое исследование гена *NKX2-1* методом секвенирования по Сэнгеру

Первичная цилиарная дискинезия

Врожденный дефицит сурфактантного протеина С

Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»

Рисунок 29. 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). Видеоэндоскопия 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 29.

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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

1. Продолжение изучения эпидемиологии, клинико-лабораторной характеристик, молекулярно-генетических особенностей и исходов у немуковисцидозных генетически детерминированных хронических заболеваний легких у детей в рамках многоцентрового исследования в Российской Федерации с увеличением числа центров и пациентов.
2. Изучение катамнеза пациентов с немуковисцидозными генетически детерминированными хроническими заболеваниями легких у детей.
3. Разработка шкалы диагностики для синдрома «мозг-легкие-щитовидная железа».
4. Создание регистров немуковисцидозных генетически детерминированных хронических заболеваний легких у детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД- аутосомно-доминантный
- АПЛ - альвеолярный протеиноз легких
- АР-аутосомно-рецессивный
- АТФ- аденозинтрифосфат
- АТФаза - аденозинтрифосфатаза
- БА - бронхиальная астма
- БЭ - бронхоэктазы
- БЭН- белково-энергетическая недостаточность
- ВНКЗ – вариант с неизвестной клинической значимостью
- ВПС - врожденный порок сердца
- ГКС - глюкокортикостероиды
- ДИП - десквамативная интерстициальная пневмония
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДНХ - доброкачественная наследственная хорей
- ЖБАЛ - жидкость бронхоальвеолярного лаважа
- ИВЛ - искусственная вентиляция легких
- ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких
- ИФЛ - идиопатический фиброз легких
- КТ - компьютерная томография
- ЛАП -легочный альвеолярный протеиноз
- МВ – муковисцидоз
- мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота
- МЦК - мукоцилиарный клиренс
- НСГ - нейросонография
- НСИП - неспецифическая интерстициальная пневмония
- ОИП - обычная интерстициальная пневмония
- ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПЩД - первичная цилиарная дискинезия

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РДС - респираторный дистресс синдром

РДСН - респираторный дистресс синдром новорожденных

рСДЛА- расчетное значение систолического давления в легочной артерии

СДВГ - синдром дефицита внимания и гиперактивности

СЗК- синдром Зиверта-Картагенера

СМЛЩЖ - синдром «мозг-легкие--щитовидная железа»

ТТН - транзиторное тахипноэ новорожденного

ТЭМ - трансмиссионная электронная микроскопия

ФВД - функция внешнего дыхания

ХВГЛД - хореоатетоз и врожденный гипотиреоз с или без легочной дисфункции

ХДН - Хроническая дыхательная недостаточность

ХПМ - хронический пневмонит младенцев

ЦНС - центральная нервная система

ЩЖ - щитовидная железа

ATS - American Thoracic Society

CP (central pair) - центральная пара

ERS - European Respiratory Society

IDA (inner dynein arm) - внутренние динеиновые ручки

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

MTBD - сайт связывания микротрубочек

MTD (microtubular disorganization) - дезорганизация микротрубочек

NO - оксид азота

ODA (outer dynein arm) - наружные динеиновые ручки

PAPs - систолическое давление в легочной артерии

SpO₂ - сатурация (насыщение кислородом) крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляшова, М. А. Синдром мозг-легкие-щитовидная железа / М. А. Беляшова, Д. Ю. Овсянников // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 6. – С. 56-61
2. Богорад, А. Е. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии / А. Е. Богорад, С. Э. Дьякова, Ю. Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 123-133.
3. Бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом, у детей: этиологическая структура, клиничко-лабораторная и компьютерно-томографическая характеристика / П. А. Фролов, М. А. Жесткова, Д. Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 2. – С. 166-173.
4. Ведение детей с хроническим влажным кашлем и затяжным бактериальным бронхитом по материалам рекомендаций экспертной группы CHEST 2017 года / Е. Г. Фурман, Д. Ю. Овсянников, Е. В. Бойцова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 157-162.
5. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии / П. А. Фролов, Н. И. Колганова, Д. Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 1. – С. 107-114.
6. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С: обзор литературы и первые клинические наблюдения в Российской Федерации / М. А. Жесткова, Д. Ю. Овсянников, А. А. Кузнецова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 265-273. – DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-3-265-273.
7. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования / Д. Ю. Овсянников, М. А. Жесткова, В. А. Стрельникова [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 22-31.
8. Глава 3. Первичная цилиарная дискинезия / Е. И. Кондратьева, С. Н. Авдеев, Т. Е. Гембицкая [и др.] // Респираторная медицина : руководство: в 5 томах. – Издание

третье, дополненное и переработанное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «ПУЛЬМОМЕДИА», 2024. – С. 325-341. – EDN EJEQBD.

9. Зайцева, С. В. Рациональный выбор антибактериальной терапии у детей с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей / С. В. Зайцева, О. В. Зайцева, Э. Э. Локшина // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 63-72.

10. Затяжной бактериальный бронхит у детей -"новая" «старая» болезнь / Е. Г. Фурман, Е. С. Мазунина, Е. В. Бойцова, Д. Ю. Овсянников // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 136-144.

11. Илькович, М. М. Глава 7. Легочный альвеолярный протеиноз / М. М. Илькович, Л. Н. Новикова, Н. А. Ходорик // Респираторная медицина : руководство: в 5 томах. – Издание третье, дополненное и переработанное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «ПУЛЬМОМЕДИА», 2024. – С. 380-393.

12. Инструкция по унификации микроскопических методов исследования секционного и биопсийного материала для патологоанатомов педиатрического профиля (утв. Минздравом СССР 02.07.1980 N 11-53/6).

13. Интерстициальные заболевания легких у детей: современная классификация, алгоритм диагностики, общие подходы к терапии / М. А. Жесткова, Д. Ю. Овсянников, В. А. Стрельникова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 5. – С. 103-115.

14. Классификация первичной цилиарной дискинезии / Е. И. Кондратьева, С. Н. Авдеев, Т. А. Киян, Ю. Л. Мизерницкий // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 6. – С. 731-738.

15. Клинические рекомендации по диагностике первичной цилиарной дискинезии // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 705-731.

16. Клинический случай врожденного гипотиреоза, обусловленного дефектом гена NKX2-1 / Н. А. Макрецкая, Н. Ю. Калинин, Е. В. Васильев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 21-24.
17. Кондратьева Е.И. [и др.] Муковисцидоз. Диагностика и лечение : учебно-методическое пособие / Е.И. Кондратьева [и др.]. – Москва : Триумф, 2023. – 94 с. – ISBN 978-5-94472-157-0.
18. Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с первичной цилиарной дискинезией: пилотное исследование / М. Ю. Чернуха, Е. И. Кондратьева, Э. А. Домблидес [и др.] // Пульмонология. – 2025. – Т. 35, № 3. – С. 351-358.
19. Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики / С. Н. Авдеев, Е. И. Кондратьева, Л. С. Намазова-Баранова, С. И. Куцеев // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 151-170.
20. Неонатальная пульмонология : Монография / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, М.А. Жесткова [и др.] ; под ред. Д.Ю. Овсянникова. – Москва, 2022. – 168 с.
21. Новак, А. А. Клинико-генетические параллели у детей с первичной цилиарной дискинезией / А. А. Новак, Ю. Л. Мизерницкий // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 176-183.
22. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года / Е. И. Кондратьева, С. Н. Авдеев, Ю. Л. Мизерницкий [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 517-538
23. Первичная цилиарная дискинезия у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 20-31.
24. Первичная цилиарная дискинезия у детей: клиническая, лабораторно-инструментальная и генетическая характеристика / В. А. Стрельникова, Д. Ю.

Овсянников, А. А. Пушков [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2024. – № 3. – С. 280-288.

25. Первичная цилиарная дискинезия у ребенка с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля II типа вследствие мутации гена OFD1 / В. А. Стрельникова, А. Г. Цверава, Д. Ю. Овсянников [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 259-265.

26. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России / А. А. Баранов, Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 6. – С. 16-23.

27. Руководство по легочной гипертензии у детей / Под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевский, М.А. Школьникова. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. – 416 с.

28. Савостьянов, К. В. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов : Информационные материалы. Научное издание / К. В. Савостьянов. – Москва : ООО «Полиграфист и издатель», 2022. – 452 с. – ISBN 978-5-6047928-7-2. – EDN RDUZGH

29. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» / М. А. Беяшова, Д. Ю. Овсянников, Т. В. Казюкова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 86-92.

30. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений / М. А. Жесткова, Д. Ю. Овсянников, Т. Г. Васильева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 5. – С. 85-93

31. Случай поздней манифестации первичного врожденного гипотиреоза в составе синдрома «мозг - легкие - щитовидная железа» вследствие мутации в гене Nkx2-1 / Е. А. Калинина, О. Л. Зобикова, И. В. Жевнеронок, А. В. Солнцева // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2023. – № 16. – С. 541-548.

32. Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера / Е. И. Кондратьева, С. Н. Авдеев, Т. А. Киян [и др.] // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 194-205.
33. Стоимость терапии пациентов с муковисцидозом в разных возрастных группах с учетом инфекции дыхательного тракта и осложнений / Е. Г. Фурман, В. В. Шадрин, Т. Ю. Максимычева [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 2. – С. 238-249.
34. Фролов, П. А. Современные представления о бронхоэктазах у детей / П. А. Фролов, М. А. Жесткова, Д. Ю. Овсянников // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 59-66.
35. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией / Е. Д. Николаева, Д. Ю. Овсянников, В. А. Стрельникова [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 198-209.
36. Balicza, P. NKX2-1 New Mutation Associated With Myoclonus, Dystonia, and Pituitary Involvement / P. Balicza, Z. Grosz, V. Molnár [и др.] // Frontiers in Genetics. – 2018. – Т. 9. – С. 335
37. NKX2-1-обусловленное расстройство - синдром «мозг-лёгкие-щитовидная железа»: результаты многоцентрового исследования / В. А. Стрельникова, Д. Ю. Овсянников, О. Б. Кондакова [и др.] // Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. – 2024. – Т. 5, № 1. – С. 14-28. – DOI 10.46563/2686-8997-2024-5-1-14-28.
38. Kartagener, M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien / M. Kartagener // Beiträge zur Klinik der Tuberkulose und spezifischen Tuberkulose-Forschung. – 1933. – Т. 83. – № 4. – С. 489-501
39. Siewert A. Über einen Fall von Bronchiektasie bei einem Patienten mit situs inversus viscerum // Berl. Klin. Wochenschr. – 1904. – Vol. 41. – P. 139–141

40. Abou Taam, R. Familial interstitial disease with I73T mutation: A mid- and long-term study / R. Abou Taam, F. Jaubert, S. Emond [и др.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2009. – Т. 44. – Familial interstitial disease with I73T mutation. – № 2. – С. 167-175
41. Afzelius, B. A. A human syndrome caused by immotile cilia / B. A. Afzelius // *Science (New York, N.Y.)*. – 1976. – Т. 193. – № 4250. – С. 317-319
42. Aghamir, S. M. K. Whole Exome Sequencing to Find Candidate Variants for the Prediction of Kidney Transplantation Efficacy / S. M. K. Aghamir, H. Roudgari, H. Heidari [и др.] // *Genes*. – 2023. – Т. 14. – № 6. – С. 1251
43. Alanin, M. C. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia / M. C. Alanin, K. G. Nielsen, C. Von Buchwald [и др.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2015. – Т. 21. – № 12. – С. 1093.e1-1093.e7
44. Alhalabi, O. The First Case of a Homozygous CCNO NM 021147.4 Mutation Associated With Primary Ciliary Dyskinesia in Two Indian Siblings / O. Alhalabi, A. Abdulwahab, M. Thomas. – Текст: электронный // *Cureus*. – 2024. – URL: <https://www.cureus.com/articles/185130-the-first-case-of-a-homozygous-ccno-nm-0211474-mutation-associated-with-primary-ciliary-dyskinesia-in-two-indian-siblings> (дата обращения: 05.06.2025)
45. Alsamri, M. T. A Study on the Genetics of Primary Ciliary Dyskinesia / M. T. Alsamri, A. Alabdouli, D. Iram [и др.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Т. 10. – № 21. – С. 5102
46. Ardura-Garcia, C. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe / C. Ardura-Garcia, M. Goutaki, S. B. Carr [и др.] // *ERJ open research*. – 2020. – Т. 6. – № 2. – С. 00005-02020
47. Armstrong, M. J. Expanding the phenomenology of benign hereditary chorea: Evolution from chorea to myoclonus and dystonia / M. J. Armstrong, B. B. Shah, R. Chen

[и др.] // *Movement Disorders*. – 2011. – Т. 26. – Expanding the phenomenology of benign hereditary chorea. – № 12. – С. 2296-2297

48. Attarian, S. J. Mutations in the thyroid transcription factor gene *NKX2-1* result in decreased expression of *SFTPB* and *SFTPC* / S. J. Attarian, S. L. Leibel, P. Yang [и др.] // *Pediatric Research*. – 2018. – Т. 84. – № 3. – С. 419-425

49. Baillie, M. An Account of a Remarkable Transposition of the Viscera in the Human Body / M. Baillie // *The London Medical Journal*. – 1789. – Т. 10. – № Pt 2. – С. 178-197

50. Barnett, C. P. Choreoathetosis, congenital hypothyroidism and neonatal respiratory distress syndrome with intact *NKX2-1* / C. P. Barnett, J. J. Mencil, J. Gecz [и др.] // *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2012. – Т. 158A. – № 12. – С. 3168-3173

51. Behan, L. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia / L. Behan, B. D. Dimitrov, C. E. Kuehni [и др.] // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Т. 47. – PICADAR. – № 4. – С. 1103-1112

52. Bukowy-Bieryllo, Z. Truncating mutations in exons 20 and 21 of *OFD1* can cause primary ciliary dyskinesia without associated syndromic symptoms / Z. Bukowy-Bieryllo, A. Rabiasz, M. Dabrowski [и др.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2019. – Т. 56. – № 11. – С. 769-777

53. Bullard, J. E. *ABCA3* Mutations Associated with Pediatric Interstitial Lung Disease / J. E. Bullard, S. E. Wert, J. A. Whitsett [и др.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – Т. 172. – № 8. – С. 1026-1031

54. Buratti, E. Aberrant 5' splice sites in human disease genes: mutation pattern, nucleotide structure and comparison of computational tools that predict their utilization / E. Buratti, M. Chivers, J. Královičová [и др.] // *Nucleic Acids Research*. – 2007. – Т. 35. – Aberrant 5' splice sites in human disease genes. – № 13. – С. 4250-4263

55. Burgoyne, T. *HYDIN* variants cause primary ciliary dyskinesia in the Finnish population / T. Burgoyne, M. R. Fassad, R. Schultz [и др.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2024. – Т. 59. – № 12. – С. 3601-3609
56. Canty, J. T. Structure and Mechanics of Dynein Motors / J. T. Canty, R. Tan, E. Kusakci [и др.] // *Annual Review of Biophysics*. – 2021. – Т. 50. – № 1. – С. 549-574
57. Carre, A. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case / A. Carre, G. Szinnai, M. Castanet [и др.] // *Human Molecular Genetics*. – 2009. – Т. 18. – Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome. – № 12. – С. 2266-2276
58. Chaddock R. E. Principles and methods of statistics / R. E. Chaddock. — Boston, New York : [б. и.], 1925. — 471 p.
59. Chau, J. F. T. Functional Evaluation and Genetic Landscape of Children and Young Adults Referred for Assessment of Bronchiectasis / J. F. T. Chau, M. Lee, M. M. C. Chui [и др.] // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – Т. 13. – С. 933381
60. Chistyakov, D. A. Genetic Determinants of Graves Disease / D. A. Chistyakov, K. V. Savost'anov, R. I. Turakulov, V. V. Nosikov // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2000. – Т. 71. – № 1-2. – С. 66-69
61. Cleveland M. Situs inversus viscerum: an anatomic study // *Arch. Surg*. – 1926. – Vol. 13, № 3. – P. 343–368.
62. Coren, M. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history / M. Coren, M. Meeks, I. Morrison [и др.] // *Acta Paediatrica*. – 2002. – Т. 91. – Primary ciliary dyskinesia. – № 6. – С. 667-669
63. Dabrowski, M. Properties of Non-Aminoglycoside Compounds Used to Stimulate Translational Readthrough of PTC Mutations in Primary Ciliary Dyskinesia / M. Dabrowski, Z. Bukowy-Bieryllo, C. L. Jackson, E. Zietkiewicz // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Т. 22. – № 9. – С. 4923

64. Davis, S. D. Clinical Features of Childhood Primary Ciliary Dyskinesia by Genotype and Ultrastructural Phenotype / S. D. Davis, T. W. Ferkol, M. Rosenfeld [и др.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – Т. 191. – № 3. – С. 316-324
65. Deterding, R. R. Infants and Young Children with Children's Interstitial Lung Disease / R. R. Deterding // *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. – 2010. – Т. 23. – № 1. – С. 25-31
66. Devriendt, K. Deletion of Thyroid Transcription Factor-1 Gene in an Infant with Neonatal Thyroid Dysfunction and Respiratory Failure / K. Devriendt, C. Vanhole, G. Matthijs, F. De Zegher // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Т. 338. – № 18. – С. 1317-1318
67. Djakow, J. Effectiveness of sequencing selected exons of *DNAH5* and *DNAI1* in diagnosis of primary ciliary dyskinesia / J. Djakow, T. Svobodová, K. Hrach [и др.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2012. – Т. 47. – № 9. – С. 864-875
68. Dodd, D. O. Ciliopathy patient variants reveal organelle-specific functions for TUBB4B in axonemal microtubules / D. O. Dodd, S. Mechaussier, P. L. Yeyati [и др.] // *Science*. – 2024. – Т. 384. – № 6694. – С. eadf5489
69. Dong, M. Genetic spectrum and genotype–phenotype correlations in DNAH5-mutated primary ciliary dyskinesia: a systematic review / M. Dong, X. Shi, Y. Zhou [и др.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2025. – Т. 20. – Genetic spectrum and genotype–phenotype correlations in DNAH5-mutated primary ciliary dyskinesia. – № 1. – С. 97
70. Donohue, W. L. FAMILIAL FIBROCYSTIC PULMONARY DYSPLASIA AND ITS RELATION TO THE HAMMAN-RICH SYNDROME / W. L. Donohue, B. Laski, I. Uchida, J. D. Munn // *Pediatrics*. – 1959. – Т. 24. – № 5. – С. 786-813

71. Faily, M. Mutations in DNAH5 account for only 15% of a non-preselected cohort of patients with primary ciliary dyskinesia / M. Faily, L. Bartoloni, A. Letourneau [и др.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2009. – Т. 46. – № 4. – С. 281-286
72. Fassad, M. R. Defective airway intraflagellar transport underlies a combined motile and primary ciliopathy syndrome caused by *IFT74* mutations / M. R. Fassad, N. Rumman, K. Junger [и др.] // *Human Molecular Genetics*. – 2023. – Т. 32. – № 21. – С. 3090-3104
73. Ferkol, T. Understanding primary ciliary dyskinesia / T. Ferkol. – Текст : электронный // *Pediatric Pulmonology*. – 2025. – Т. 60. – № S1. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.27360> (дата обращения: 12.01.2026)
74. Ferkol, T. W. Primary Ciliary Dyskinesia-Causing Mutations in Amish and Mennonite Communities / T. W. Ferkol, E. G. Puffenberger, H. Lie [и др.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2013. – Т. 163. – № 2. – С. 383-387
75. Fitzgerald, D. A. When to suspect primary ciliary dyskinesia in children / D. A. Fitzgerald, A. J. Shapiro // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2016. – Т. 18. – С. 3-7
76. Gras, D. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the *TITF1/NKX2-1* gene / D. Gras, L. Jonard, E. Roze [и др.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2012. – Т. 83. – Benign hereditary chorea. – № 10. – С. 956-962
77. Guan, Y. Clinical and Genetic Spectrum of Children With Primary Ciliary Dyskinesia in China / Y. Guan, H. Yang, X. Yao [и др.] // *Chest*. – 2021. – Т. 159. – № 5. – С. 1768-1781
78. Guazzi, S. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. / S. Guazzi, M. Price, M. De Felice [и др.] // *The EMBO Journal*. – 1990. – Т. 9. – № 11. – С. 3631-3639

79. Guillot, L. New surfactant protein C gene mutations associated with diffuse lung disease / L. Guillot, R. Epaud, G. Thouvenin [и др.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2009. – Т. 46. – № 7. – С. 490-494
80. Hamvas, A. Heterogeneous Pulmonary Phenotypes Associated With Mutations in the Thyroid Transcription Factor Gene *NKX2-1* / A. Hamvas, R. R. Deterding, S. E. Wert [и др.] // *Chest*. – 2013. – Т. 144. – № 3. – С. 794-804
81. Hamvas, A. Inherited Surfactant Protein-B Deficiency and Surfactant Protein-C Associated Disease: Clinical Features and Evaluation / A. Hamvas // *Seminars in Perinatology*. – 2006. – Т. 30. – Inherited Surfactant Protein-B Deficiency and Surfactant Protein-C Associated Disease. – № 6. – С. 316-326
82. Hannah, W. B. The expanding phenotype of *OFD1* -related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia / W. B. Hannah, S. DeBrosse, B. Kinghorn [и др.] // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. – 2019. – Т. 7. – The expanding phenotype of *OFD1* -related disorders. – № 9. – С. e911
83. Hansmann, G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults / G. Hansmann // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Т. 69. – № 20. – С. 2551-2569
84. Hennig, M. Inhaled *DNAI1* mRNA therapy for treatment of primary ciliary dyskinesia / M. Hennig, R. B. Bhattacharjee, I. Agarwal [и др.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2025. – Т. 122. – № 18. – С. e2421915122
85. Horani, A. *LRRC6* Mutation Causes Primary Ciliary Dyskinesia with Dynein Arm Defects / A. Horani, T. W. Ferkol, D. Shoseyov [и др.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. e59436
86. Horani, A. Understanding Primary Ciliary Dyskinesia and Other Ciliopathies / A. Horani, T. W. Ferkol // *The Journal of Pediatrics*. – 2021. – Т. 230. – С. 15-22.e1

87. Hornef, N. *DNAH5* Mutations Are a Common Cause of Primary Ciliary Dyskinesia with Outer Dynein Arm Defects / N. Hornef, H. Olbrich, J. Horvath [и др.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. – Т. 174. – № 2. – С. 120-126
88. Hou, Y.-C. C. Precision medicine integrating whole-genome sequencing, comprehensive metabolomics, and advanced imaging / Y.-C. C. Hou, H.-C. Yu, R. Martin [и др.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – Т. 117. – № 6. – С. 3053-3062
89. Iwatani, N. Deletion of *NKX2.1* gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure / N. Iwatani, H. Mabe, K. Devriendt [и др.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2000. – Т. 137. – № 2. – С. 272-276
90. Kartagener, M. Bronchiectasis with situs inversus / M. Kartagener, P. Stucki // *Archives of Pediatrics*. – 1962. – Т. 79. – С. 193-207
91. Katzenstein, A. L. Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood / A. L. Katzenstein, L. P. Gordon, M. Oliphant, P. T. Swender // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 1995. – Т. 19. – № 4. – С. 439-447
92. Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children: учебное издание для врачей / под ред. Robert W. Wilmott; [и др.]. – 8th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2012. – 1148 с. : ил. – ISBN 978-1-4377-1984-0.
93. Kharbanda, M. A further case of brain-lung-thyroid syndrome with deletion proximal to *NKX2-1* / M. Kharbanda, P. Hermanns, J. Jones [и др.] // *European Journal of Medical Genetics*. – 2017. – Т. 60. – № 5. – С. 257-260
94. Kim, R. H. The Role of Molecular Genetic Analysis in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia / R. H. Kim, D. A. Hall, E. Cutz [и др.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2014. – Т. 11. – № 3. – С. 351-359

95. King, S. M. Axonemal Dynein Arms / S. M. King // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2016. – Т. 8. – № 11. – С. a028100
96. Kobbernagel, H. E. Study protocol, rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia / H. E. Kobbernagel, F. F. Buchvald, E. G. Haarman [и др.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 104
97. Koht, J. Benign hereditary chorea, not only chorea: a family case presentation / J. Koht, S. O. Løstegaard, I. Wedding [и др.] // *Cerebellum & Ataxias*. – 2016. – Т. 3. – Benign hereditary chorea, not only chorea. – № 1. – С. 3
98. Krude, H. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency / H. Krude, B. Schütz, H. Biebermann [и др.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2002. – Т. 109. – № 4. – С. 475-480
99. Kurkowiak, M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics / M. Kurkowiak, E. Ziętkiewicz, M. Witt // *Journal of Medical Genetics*. – 2015. – Т. 52. – № 1. – С. 1-9
100. Kurland, G. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy / G. Kurland, R. R. Deterding, J. S. Hagood [и др.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – Т. 188. – An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. – № 3. – С. 376-394
101. Kyian, T. Expanding the Genotypic and Phenotypic Spectrum of OFD1-Related Conditions: Three More Cases / T. Kyian, A. Borovikov, I. Anisimova [и др.] // *Genes*. – 2024. – Т. 15. – Expanding the Genotypic and Phenotypic Spectrum of OFD1-Related Conditions. – № 12. – С. 1633

102. Leslie, J. S. MNS1 variant associated with situs inversus and male infertility / J. S. Leslie, L. E. Rawlins, B. A. Chioza [и др.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2020. – Т. 28. – № 1. – С. 50-55
103. Leung, R. F. Genetic Regulation of Vertebrate Forebrain Development by Homeobox Genes / R. F. Leung, A. M. George, E. M. Roussel [и др.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – Т. 16. – С. 843794
104. Lucas, J. S. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia / J. S. Lucas, A. Barbato, S. A. Collins [и др.] // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Т. 49. – № 1. – С. 1601090
105. Lucas, J. S. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age / J. S. Lucas, S. D. Davis, H. Omran, A. Shoemark // *The Lancet. Respiratory Medicine*. – 2020. – Т. 8. – № 2. – С. 202-216
106. Machogu, E. Respiratory Distress in the Newborn with Primary Ciliary Dyskinesia / E. Machogu, B. Gaston // *Children*. – 2021. – Т. 8. – № 2. – С. 153
107. Mio, C. NK2 homeobox gene cluster: Functions and roles in human diseases / C. Mio, F. Baldan, G. Damante // *Genes & Diseases*. – 2023. – Т. 10. – NK2 homeobox gene cluster. – № 5. – С. 2038-2048
108. Montanelli, L. Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys- and agenesis due to PAX8 and TTF1 mutations / L. Montanelli, M. Tonacchera // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2010. – Т. 322. – № 1-2. – С. 64-71
109. Monti, S. NKX2.1-Related Disorders: a novel mutation with mild clinical presentation / S. Monti, A. Nicoletti, A. Cantasano [и др.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2015. – Т. 41. – NKX2.1-Related Disorders. – № 1. – С. 45
110. Nathan, N. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network / N. Nathan, R. Taam, R. Epaud [и др.] // *Orphanet Journal*

of Rare Diseases. – 2012. – Т. 7. – A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases. – № 1. – С. 40

111. National Organization for Rare Disorders : [Электронный ресурс] // Информационный портал о редких заболеваниях. – URL: <https://rarediseases.org> (дата обращения: 25.11.2021).

112. Noguee, L. M. A Mutation in the Surfactant Protein C Gene Associated with Familial Interstitial Lung Disease / L. M. Noguee, A. E. Dunbar, S. E. Wert [и др.] // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Т. 344. – № 8. – С. 573-579

113. Olm, M. A. K. Severe pulmonary disease in an adult primary ciliary dyskinesia population in Brazil / M. A. K. Olm, F. A. L. Marson, R. A. Athanazio [и др.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 8693

114. Omran, H. Ktu/PF13 is required for cytoplasmic pre-assembly of axonemal dyneins / H. Omran, D. Kobayashi, H. Olbrich [и др.] // *Nature*. – 2008. – Т. 456. – № 7222. – С. 611-616

115. Orpha.net : [Электронный ресурс] // Портал о редких заболеваниях и орфанных препаратах. – URL: <https://www.orpha.net> (дата обращения: 15.07.2024).

116. Paff, T. Mutations in PIH1D3 Cause X-Linked Primary Ciliary Dyskinesia with Outer and Inner Dynein Arm Defects / T. Paff, N. T. Loges, I. Aprea [и др.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2017. – Т. 100. – № 1. – С. 160-168

117. Parnes, M. Is Benign Hereditary Chorea Really Benign? Brain-Lung-Thyroid Syndrome Caused by *NKX2-1* Mutations / M. Parnes, H. Bashir, J. Jankovic // *Movement Disorders Clinical Practice*. – 2019. – Т. 6. – Is Benign Hereditary Chorea Really Benign? – № 1. – С. 34-39

118. Patel, N. J. NKX2-1-Related Disorders / N. J. Patel, J. Jankovic. – Текст : электронный // *GeneReviews®* / ред. М. Р. Adam [и др.]. – Seattle (WA) : University

of Washington, Seattle, 1993. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK185066/>
(дата обращения: 05.06.2025)

119. Peall, K. J. Benign Hereditary Chorea: An Update / K. J. Peall, M. A. Kurian // Tremor and Other Hyperkinetic Movements. – 2015. – Benign Hereditary Chorea. – C. Tremor and Other Hyperkinetic Movements

120. Peng, B. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: a systematic review / B. Peng, Y. Gao, J. Xie [и др.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2022. – Т. 17. – Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients. – № 1. – С. 283

121. Pifferi, M. New DNAH11 mutations in primary ciliary dyskinesia with normal axonemal ultrastructure / M. Pifferi, A. Michelucci, M. E. Conidi [и др.] // The European Respiratory Journal. – 2010. – Т. 35. – № 6. – С. 1413-1416

122. Pioch, C. O. Primary Ciliary Dyskinesia and Bronchiectasis: New Data and Future Challenges / C. O. Pioch, D. W. Connell, A. Shoemark // Archivos De Bronconeumologia. – 2023. – Т. 59. – Primary Ciliary Dyskinesia and Bronchiectasis. – № 3. – С. 134-136

123. Primo, A. E. L. Primary Ciliary Dyskinesia as a Cause of Repeating Atelectasis in the Neonatal Period / A. E. L. Primo, R. S. Brock Zacharias, A. D. De Moraes [и др.]. – Текст: электронный // American Journal of Case Reports. – 2020. – Т. 21. – URL: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/921949> (дата обращения: 05.06.2025)

124. Quinlan-Jones, E. Molecular autopsy by trio exome sequencing (ES) and postmortem examination in fetuses and neonates with prenatally identified structural anomalies / E. Quinlan-Jones, J. Lord, D. Williams [и др.] // Genetics in Medicine. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 1065-1073

125. Raidt, J. Analyses of 1236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype–phenotype correlations / J. Raidt, S. Riepenhausen, P. Pennekamp [и др.] // *European Respiratory Journal*. – 2024. – Т. 64. – № 2. – С. 2301769
126. Robson, E. A. Primary Cilia Dyskinesia: a National expert consensus statement on Standards of care / E. A. Robson, G. Spoletini, A. Bercusson [и др.] // *ERJ Open Research*. – 2025. – Primary Cilia Dyskinesia. – С. 00466-02025
127. Rothman, K. J. No adjustments are needed for multiple comparisons / K. J. Rothman // *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. – 1990. – Т. 1. – № 1. – С. 43-46
128. Salerno, T. Respiratory insufficiency in a newborn with congenital hypothyroidism due to a new mutation of TTF-1/NKX2.1 gene / T. Salerno, D. Песа, L. Menchini [и др.]. – Текст : электронный // *Pediatric Pulmonology*. – 2014. – Т. 49. – № 3. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.22788> (дата обращения: 05.06.2025)
129. Schmidt, H. Review: Structure and mechanism of the dynein motor ATPase / H. Schmidt, A. P. Carter // *Biopolymers*. – 2016. – Т. 105. – Review. – № 8. – С. 557-567
130. Seidel, F. Pathogenic Variants in Cardiomyopathy Disorder Genes Underlie Pediatric Myocarditis—Further Impact of Heterozygous Immune Disorder Gene Variants? / F. Seidel, K. T. Laser, K. Klingel [и др.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2022. – Т. 9. – № 7. – С. 216
131. Selimzyanova L., Sereda E. Age at diagnosis in children with primary ciliary dyskinesia (PCD) in Russian Federation (RF) // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – Suppl. 55. – P. 1183.
132. Shapiro, A. J. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline / A. J. Shapiro, S. D. Davis, D. Polineni [и др.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – Т. 197. – № 12. – С. e24-e39

133. Shapiro, A. J. *HYDIN* Variants Are a Common Cause of Primary Ciliary Dyskinesia in French Canadians / A. J. Shapiro, G. Sillon, D. D'Agostino [и др.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2023. – Т. 20. – № 1. – С. 140-144
134. Shi, Y. Dual-allele heterozygous mutation of DNAH5 gene in a boy with primary ciliary dyskinesia: A case report / Y. Shi, Q. Lei, Q. Han // *Medicine*. – 2023. – Т. 102. – Dual-allele heterozygous mutation of DNAH5 gene in a boy with primary ciliary dyskinesia. – № 52. – С. e36271
135. Shoemark, A. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria) / A. Shoemark, M. Boon, C. Brochhausen [и др.] // *The European Respiratory Journal*. – 2020. – Т. 55. – № 4. – С. 1900725
136. Shoemark, A. ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia: similarities and differences in approach to diagnosis / A. Shoemark, S. Dell, A. Shapiro, J. S. Lucas // *European Respiratory Journal*. – 2019. – Т. 54. – ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia. – № 3. – С. 1901066
137. Shoemark, A. Topological data analysis reveals genotype–phenotype relationships in primary ciliary dyskinesia / A. Shoemark, B. Rubbo, M. Legendre [и др.] // *European Respiratory Journal*. – 2021. – Т. 58. – № 2. – С. 2002359
138. Somaschini, M. Surfactant proteins gene variants in premature newborn infants with severe respiratory distress syndrome / M. Somaschini, S. Presi, M. Ferrari [и др.] // *Journal of Perinatology*. – 2018. – Т. 38. – № 4. – С. 337-344
139. Strippoli, M.-P. F. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice / M.-P. F. Strippoli, T. Frischer, A. Barbato [и др.] // *European Respiratory Journal*. – 2012. – Т. 39. – Management of primary ciliary dyskinesia in European children. – № 6. – С. 1482-1491

140. Tan, S. Y. Heterotaxy and complex structural heart defects in a mutant mouse model of primary ciliary dyskinesia / S. Y. Tan, J. Rosenthal, X.-Q. Zhao [и др.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – С. JCI33284
141. Tang, X. Surfactant protein C dysfunction with new clinical insights for diffuse alveolar hemorrhage and autoimmunity / X. Tang, Y. Shen, C. Zhou [и др.] // *Pediatric Investigation*. – 2019. – Т. 3. – № 4. – С. 201-206
142. Taudien, J. E. Pathogenic KIAA0586/TALPID3 variants are associated with defects in primary and motile cilia / J. E. Taudien, D. Bracht, H. Olbrich [и др.] // *iScience*. – 2025. – Т. 28. – № 2. – С. 111670
143. Thomas, A. Q. Heterozygosity for a Surfactant Protein C Gene Mutation Associated with Usual Interstitial Pneumonitis and Cellular Nonspecific Interstitial Pneumonitis in One Kindred / A. Q. Thomas, K. Lane, J. Phillips [и др.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Т. 165. – № 9. – С. 1322-1328
144. Thorwarth, A. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum / A. Thorwarth, S. Schnittert-Hübener, P. Schrumpf [и др.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2014. – Т. 51. – № 6. – С. 375-387
145. Thouvenin, G. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C / G. Thouvenin, R. A. Taam, F. Flamein [и др.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2010. – Т. 95. – № 6. – С. 449-454
146. Toro, M. D. C. Challenges in Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia in a Brazilian Tertiary Hospital / M. D. C. Toro, J. D. Ribeiro, F. A. L. Marson [и др.] // *Genes*. – 2022. – Т. 13. – № 7. – С. 1252
147. Tredano, M. Mutation of SFTPC in infantile pulmonary alveolar proteinosis with or without fibrosing lung disease / M. Tredano, M. Griese, F. Brasch [и др.] // *American Journal of Medical Genetics. Part A*. – 2004. – Т. 126A. – № 1. – С. 18-26

148. Veneziano, L. A Novel De Novo Mutation of the TITF1/NKX2-1 Gene Causing Ataxia, Benign Hereditary Chorea, Hypothyroidism and a Pituitary Mass in a UK Family and Review of the Literature / L. Veneziano, M. H. Parkinson, E. Mantuano [и др.] // *The Cerebellum*. – 2014. – Т. 13. – № 5. – С. 588-595
149. Wallmeier, J. De Novo Mutations in FOXP1 Result in a Motile Ciliopathy with Hydrocephalus and Randomization of Left/Right Body Asymmetry / J. Wallmeier, D. Frank, A. Shoemark [и др.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2019. – Т. 105. – № 5. – С. 1030-1039
150. Wang, R. Dynein axonemal heavy chain 10 deficiency causes primary ciliary dyskinesia in humans and mice / R. Wang, D. Yang, C. Tu [и др.] // *Frontiers of Medicine*. – 2023. – Т. 17. – № 5. – С. 957-971
151. Wilken, A. Primary Ciliary Dyskinesia Associated Disease-Causing Variants in CCDC39 and CCDC40 Cause Axonemal Absence of Inner Dynein Arm Heavy Chains DNAH1, DNAH6, and DNAH7 / A. Wilken, I. M. Höben, A. Wolter [и др.] // *Cells*. – 2024. – Т. 13. – № 14. – С. 1200
152. Willemsen, M. A. A. P. Brain-Thyroid-Lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene / M. A. A. P. Willemsen, G. J. Breedveld, S. Wouda [и др.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2005. – Т. 164. – Brain-Thyroid-Lung syndrome. – № 1. – С. 28-30
153. Xia, H. DNAH11 compound heterozygous variants cause heterotaxy and congenital heart disease / H. Xia, X. Huang, S. Deng [и др.] // *PLOS ONE*. – 2021. – Т. 16. – № 6. – С. e0252786
154. Xu, Y. Two Japanese Pediatric Patients With Primary Ciliary Dyskinesia Caused by Loss-of-Function Variants in the CCNO gene / Y. Xu, K. Ueda, T. Nishikido [и др.]. – Текст : электронный // *Cureus*. – 2024. – URL: <https://www.cureus.com/articles/229903-two-japanese-pediatric-patients-with-primary->

ciliary-dyskinesia-caused-by-loss-of-function-variants-in-the-ccno-gene (дата обращения: 05.06.2025)

155. Young, W. A. Familial fibrocystic pulmonary dysplasia: a new case in a known affected family / W. A. Young // Canadian Medical Association Journal. – 1966. – Т. 94. – Familial fibrocystic pulmonary dysplasia. – № 20. – С. 1059-1061

156. Zariwala, M. A. Primary Ciliary Dyskinesia / M. A. Zariwala, K. A. Desportes, S. D. Davis. – Текст : электронный // GeneReviews® / ред. М. Р. Adam [и др.]. – Seattle (WA) : University of Washington, Seattle, 1993. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/> (дата обращения: 05.06.2025)

157. Zariwala, M. A. ZMYND10 Is Mutated in Primary Ciliary Dyskinesia and Interacts with LRRC6 / M. A. Zariwala, H. Y. Gee, M. Kurkowiak [и др.] // The American Journal of Human Genetics. – 2013. – Т. 93. – № 2. – С. 336-345

158. Zariwala, M. A. Genetic defects in ciliary structure and function / M. A. Zariwala, M. R. Knowles, H. Omran // Annual Review of Physiology. – 2007. – Т. 69. – С. 423-450

159. Smith, A. J. Lipid nanoparticle-encapsulated Dnai1 mRNA rescues ciliary activity in primary ciliary dyskinesia mouse cell models / A. J. Smith, P. R. Sears, M. Hennig [и др.] // Journal of Cell Science. – 2025. – Т. 138. – № 20. – С. jcs264068