

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 33, № 2, 2023

Наследственные заболевания легких



Тигераза®

Дорназа альфа



Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ МОКРОТЫ¹
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ^{2,3}
- СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ^{2,3}

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тигераза®

Регистрационный номер: ЛП-005537. **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси. 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы — 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Правила проведения ингаляции: препарат Тигераза® можно вводить с помощью джет-небулайзера с компрессором многократного использования, кроме ультразвуковых, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечить необходимой степени распыления жидкости. **Побочное действие:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные *Pseudomonas*, увеличение бронхиального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боль в груди (плевральная/некардиогенная), пирексия, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. Пациенты, у которых возникают нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экструзии, 6 ампул полимерных — в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Shak S, Capon DJ, Hellmuss R et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proceedings of the National Academy of Science — USA 1990; 87: 9188-9192. (Труды национальной академии наук США 1990; 87:9188-9192) 2. J.M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139:813-820. (Журнал педиатрии, 2001; 139:813-820). 3. Амелина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность бионалогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы //Пульмонология. — 2020. — Т. 29. — №. 6. — С. 695-706.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Генериум»; 123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10; тел.: +7(495) 988-47-94; www.generium.ru





Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, врач высшей категории, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по науке ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

В апреле 2023 г. проводится XVI Национальный конгресс с международным участием «Муковисцидоз и наследственные заболевания легких», к этому событию и приурочен данный выпуск.

Низкая частота орфанных заболеваний закономерно сопровождается рядом проблем — поздней диагностикой, отсутствием опыта и знаний врачей по терапии, отсутствием организации динамического наблюдения за пациентами, клинических рекомендаций, регистров и стандартов лечения, таргетной терапии. Распространенность редких наследственных заболеваний легких в РФ неизвестна. В условиях пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, интерес к хроническим заболеваниям легких повысился, и его необходимо максимально развивать в отношении лиц группы риска.

С целью регистрации редких заболеваний создан международный портал (<http://www.orfa.net>), в рамках которого каждому редкому заболеванию присвоен ORFA-номер и содержится информация о шифрах по МКБ и OMIM. Здесь врачи могут ознакомиться с причинами и основными клиническими признаками заболевания, его распространенностью и типом наследования.

В данном выпуске содержатся публикации, отражающие инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза (МВ) — заболевания, которое заслуженно считается эталоном в организации оказания медицинской помощи у нас в стране и за рубежом.

В передовой статье *С.Н.Авдеева и соавт.* «Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики» содержится информация о наиболее часто встречающихся наследственных заболеваниях и современных возможностях их диагностики с акцентом на молекулярные методы. Отмечено, что новые молекулярно-диагностические методы помогут не только понять природу орфанных заболеваний легких, но и позволят изучить их эпидемиологию и создать новые диагностические алгоритмы.

Инновационные методы диагностики и терапии МВ отражены в статье *Е.И.Кондратьевой и соавт.* «Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы». Вниманию читателей представлены результаты 10-летнего опыта использования данных российского регистра больных МВ, полностью отвечающего требованиям времени и отражающего эпидемиологические, генетические и клинические особенности диагностики и терапии МВ в РФ и позволяющего проводить планирование различных видов терапии.

В статье *Ю.Л.Мельнянской и соавт.* «Функция ионных каналов эпителиальных клеток при муковисцидозе» обсуждаются особенности функции ионных каналов эпителиальных клеток при МВ в возрастном аспекте с учетом генотипа пациентов с помощью метода определения разницы кишечных потенциалов. Впервые в РФ представлен опыт терапии МВ двумя CFTR-модуляторами в реальной клинической практике в течение 6 мес.

Вторым по частоте орфанным заболеванием в мире после МВ является первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — наследственное заболевание, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур, что приводит к нарушению их двигательной функции. По данным исследования *Е.Д.Николаевой и соавт.* «Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией» обсуждаются проблемы рациональной терапии ПЦД при снижении функции легких у пациентов любого возраста.

По данным обзора *Ю.Л.Мизерницкого и соавт.* «Болезнь Рандю—Ослера—Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) с поражением органов дыхания» продемонстрировано, что с открытием генетических основ этиологии наследственной геморрагической телеангиэктазии перспективным направлением в лечении как детей, так и взрослых пациентов является применение патогенетической терапии с использованием гуманизированных моноклональных антител.

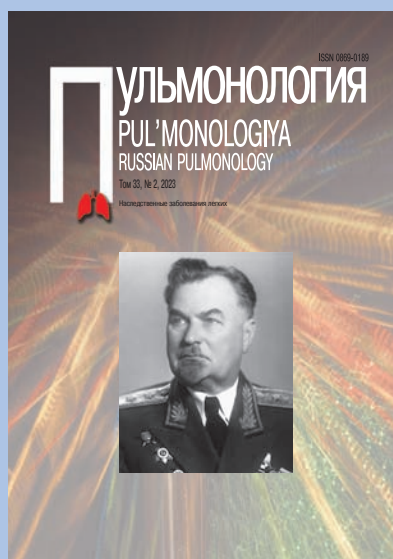
Целью исследования *М.Г.Красновой и соавт.* «Описание клинической картины и оценка функциональной активности канала CFTR у пациента с комплексным аллелем [S466X; R1070Q]» явилось изучение влияния комплексного аллеля [S466X; R1070Q] на фенотипические проявления МВ и эффективность таргетной терапии на модели кишечных органоидов. Выявлено, что комплексный аллель [S466X; R1070Q] вызывает полную утрату функционального белка CFTR и нечувствителен к действию ни одного из зарегистрированных таргетных препаратов.

Особенности течения и подходы к терапии дыхательной недостаточности при редкой патологии — немалиновой миопатии — обсуждаются в статье *А.Г.Чучалина и соавт.* «Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности у больного с немалиновой миопатией».

Вниманию читателей также представлены клинические наблюдения таких редко встречающихся патологий, как болезнь Берта—Хогга—Дюбе, синдромы Симпсона—Голаби—Бемеля и Прадера—Вилли.

Коллектив авторов, принявших участие в подготовке этого выпуска, надеется, что накопленный опыт по диагностике и терапии редких заболеваний будет интересен и полезен для практикующих врачей.

Е.И.Кондратьева



Николай Семенович Молчанов
(1899–1972).

Описание см. на стр. 169, 272



Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования
и науки Российской Федерации журнал
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук
<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS,
Российский индекс научного цитирования,
EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International
Periodicals Directory, INIS Collection Search,
NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library,
CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучвер Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 31.03.2023

Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, март, 2023

Использование материалов журнала в коммерческих целях
возможно только по согласованию с редакцией

Содержание

Передовая статья

Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И.

Наследственные заболевания легких и современные возможности
генетической диагностики 151

Оригинальные исследования

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А.,
Старинова М.А., Амелина Е.Л., Авдеев С.Н., Куцев С.И.

Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы 171

Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Будаева А.М.

Функция ионных каналов эпителиальных клеток при муковисцидозе 182

Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р.,
Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Куцев С.И.

Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике
(6-месячное наблюдение) 189

Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А., Поляков Д.П., Тронза Т.В.,
Карпова О.А., Фатхуллина И.Р., Брагина Е.Е., Щагина О.А., Старинова М.А.,
Красовский С.А., Киян Т.А., Жекайте Е.К.

Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией 198

Обзоры

Демченко А.Г., Смирнихина С.А.

Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной
цилиарной дискинезии 210

Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Соколова Л.В.

Болезнь Рандю—Ослера—Вебера (наследственная геморрагическая
телеангиэктазия) с поражением органов дыхания 216

Волчкова Е.В., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С.

Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода
внебольничной пневмонии 225

Заметки из практики

Краснова М.Г., Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Булатенко Н.В., Ефремова А.С.,
Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В.

Описание клинической картины и оценка функциональной активности
канала CFTR у пациента с комплексным аллелем [S466X; R1070Q] 233

Зинченко А.В., Гембицкая Т.Е., Бондаренко И.Б.

Первичная цилиарная дискинезия у молодой женщины (трудности периода
перехода от педиатров во взрослую сеть): клиническое наблюдение 243

Шатоха П.А., Новак А.А., Шудуева А.Р., Мизерницкий Ю.Л., Грознова О.С.

Редкий вариант первичной цилиарной дискинезии в сочетании
с наследственной геморрагической телеангиэктазией I-го типа:
клиническое наблюдение 251

Стрельникова В.А., Цварава А.Г., Овсянников Д.Ю., Жекайте Е.К., Кондакова О.Б.,
Бережанский П.В., Савостьянов К.В., Горев В.В., Айрапетян М.А., Топилин О.Г.

Первичная цилиарная дискинезия у ребенка с синдромом
Симпсона—Голаби—Бемеля II типа вследствие мутации гена *OFD1* 259

Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Авдеев И.С., Николенко А.М., Неклюдова Г.В.

Болезнь Берта—Хогга—Дюбе: клинические наблюдения 266

Нуралиева Г.С., Крючкова К.Ю., Анохина В.М., Болотская А.А., Кожневникова М.М.,
Авдеев И.С., Неклюдова Г.В., Гайнитдинова В.В., Хазиахметова М.Р., Авдеев С.Н.

Клиническое наблюдение за пациентом с синдромом Прадера—Вилли 273

Чучалин А.Г., Амирова Т.О., Бродская О.Н., Баранова А.В., Бутюгина И.Н.

Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности у больного
с немалиновой миопатией 279

Юбилей

Сергей Николаевич Авдеев. К 55-летию со дня рождения 287

Виктор Павлович Колосов. К 70-летию со дня рождения 288

Contents

Editorial

- Kondratyeva E.I., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I.**
Hereditary lung diseases and modern possibilities
of genetic testing 151

Original studies

- Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Amelina E.L., Avdeev S.N., Kutsev S.I.**
Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives 171
- Melyanovskaya Y.L., Kondratyeva E.I., Budaeva A.M.**
Function of ion channels of epithelial cells in cystic fibrosis 182
- Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Maksimychova T.Yu., Sherman V.D., Kutsev S.I.**
Efficacy of CFTR modulators in clinical practice
(6-month follow-up) 189
- Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strel'nikova V.A., Polyakov D.P., Tronza T.V., Karpova O.A., Fatkhullina I.R., Bragina E.E., Shchagina O.A., Starinova M.A., Krasovskiy S.A., Kyian T.A., Zhekaite E.K.**
Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia 198

Reviews

- Demchenko A.G., Smirnikhina S.A.**
Ciliated cell cultures for diagnosis of primary ciliary
dyskinesia 210
- Mizernitskiy Y.L., Shatokha P.A., Sokolova L.V.**
Osler – Weber – Rendu disease (or hereditary hemorrhagic telangiectasia)
with respiratory involvement 216
- Volchkova E.V., Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S.**
Potential predictors of severe course and outcome of community-acquired
pneumonia 225

Clinical cases

- Krasnova M.G., Melianovskaya Yu.L., Krasovskiy S.A., Bulatenko N.V., Efremova A.S., Bukharova T.B., Goldshtein D.V.**
Description of the clinical picture and assessment of the functional activity
of the CFTR channel in a patient with a complex allele [S466X; R1070Q] 233
- Zinchenko A.V., Gembitskaya T.E., Bondarenko I.B.**
Primary ciliary dyskinesia in a young woman: case report with challenged transition
from pediatrics to adult network 243
- Shatokha P.A., Novak A.A., Shudueva A.R., Mizernitskiy Yu.L., Groznova O.S.**
A rare variant of primary ciliary dyskinesia in combination
with hereditary hemorrhagic telangiectasia type I:
a case from practice 251
- Strelnikova V.A., Tserava A.G., Ovsyannikov D.Yu., Zhekaite E.K., Kondakova O.B., Berejansky P.V., Savostyanov K.V., Gorev V.V., Airapetyan M.I., Topilin O.G.**
Primary ciliary dyskinesia in a child with type II Simpson – Golabi – Bemel syndrome
due to *OFD1* gene mutation 259
- Avdeev S.N., Trushenko N.V., Avdeev I.S., Nikolenko A.M., Neklyudova G.V.**
Birt – Hogg – Dube disorder: case reports 266
- Nuralieva G.S., Kryuchkova K.Yu., Anokhina V.M., Bolotskaya A.A., Kozhevnikova M.M., Avdeev I.S., Neklyudova G.V., Gaynitdinova V.V., Khaziakhmetova M.R., Avdeev S.N.**
Clinical case of a patient with Prader – Willi syndrome 273
- Chuchalin A.G., Amirova T.O., Brodskaya O.N., Baranova A.V., Butyugina I.N.**
Hypercapnic respiratory failure in a patient with nemaline
myopathy 279

Anniversaries

- Sergey N. Avdeev. To the 55th birthday 287
- Viktor P. Kolosov. To the 70th birthday 288



Nikolay S. Molchanov
(1899–1972).
Description see pages 169, 272



Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian
Respiratory Society
Certificate No.75, received September 14, 1990
Established at 1990. Publishes 6 issues annually
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution
of the State Commission for Academic Degrees
and Titles PUL'MONOLOGIYA
was entered a list of Russian reviewed
scientific journals intended to issuing
principal scientific results
of PhD and MD dissertations
<http://vak.ed.gov.ru>
PUL'MONOLOGIYA journal is included
to the SCOPUS and to the Russian Science
Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory
International database; EBSCO; Embase Elsevier;
Ulrich's International Periodicals Directory; INIS
Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat;
The British Library; CrossRef; Google Scholar;
NLM LokatorPlus, etc.

The Publications Office Address
ul. Odinnadstaya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, Russia
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko
Science Editor – Sergey N. Avdeev
Editor – Lyudmila V. Chuchvera
Computer-aided makeup – Andrey S. Reznichenko
Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 31.03.2023
Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies
Price is free
LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"
Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC
ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk,
Yaroslavl region, 152900, Russia
© Pul'monologiya, layout, 2023
The journal materials can be used for commercial purposes
only with approval of the editorial office

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Авдеев Сергей Николаевич,

д. м. н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», ректор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова; генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, президент Ассоциации фтизиатров, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Гепле Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гущин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, эксперт научно-технической сферы ФГБНУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Vice-Rector for Research and Innovation, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; General Director of LLC PULMONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Arschang Valipour, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Director, National Medical Research Center for Phthysiology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthysiology, President of the Association of Phthysiology, Chief Freelance Phthysiology, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health" (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vigel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatrists, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Vice President of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Expert in the Scientific and Technical Field of the Scientific Research Institute – Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services, Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Демко Ирина Владимировна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Почетный доктор университета (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравитлс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVRI) (Бишкек, Кыргызстан)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, Honorary Doctor of the University (St. Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD RegionI Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravittles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Helmut H. Popper, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

Тарабрин Евгений Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет

Диркесманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

Трофимов Василий Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Трубников Георгий Викторович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Шапорова Наталия Леонидовна, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Natal'ya E. Chernenkovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Editorial Council

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

Gilbert Massard, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

Kubatay A. Masuev, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthisiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Georgiy V. Trubnikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

Nataliya L. Shapороva, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики

С.Н.Авдеев^{1,6}, Е.И.Кондратьева^{2,3} ✉, Л.С.Намазова-Баранова^{4,5}, С.И.Куцев²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

⁴ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117593, Россия, Москва, Литовский бульвар, 1А

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

На сайте Европейского респираторного общества (<https://europeanlung.org/en/information-hub/factsheets/rare-and-orphan-lung-diseases/>) приводится принятый в Европейском Союзе следующий критерий отнесения заболевания к редкому (орфанному): заболевание должно встречаться в популяции с частотой < 1 человека на 2 000 населения. Одним из хорошо изученных редких заболеваний легких является муковисцидоз (МВ) (кистозный фиброз), зачастую рассматриваемый как модель оказания медицинской помощи пациентам с другими орфанными заболеваниями. Однако в отличие от МВ, для многих других редких заболеваний действенные подходы к их раннему выявлению и эффективной терапии не разработаны. Более того, их истинная частота в популяции остается неизвестной, т. к. эти заболевания часто вообще не диагностируются. Одной из проблем диагностики редких заболеваний является недостаточная информированность врачей об этих болезнях. **Целью** обзора явилось описание краткой клинко-генетической характеристики редких наследственных заболеваний легких, оценка современных возможностей их генетической диагностики, а также повышение осведомленности врачей. Использовались данные 95 статей по наследственным заболеваниям легких. **Результаты.** Приведены результаты анализа заболеваний легких, сопровождающихся бронхоэктазами, фиброзом, пневмотораксом и наследственными болезнями накопления. Подробно рассмотрены генетика, диагностика, в т. ч. трехэтапное молекулярно-генетическое тестирование при МВ. Диагностика заболевания разработана как при неонатальном скрининге, так и по клиническим проявлениям. Появление таргетной терапии, основанной на генетическом диагнозе, делает неонатальный скрининг еще более актуальным, при этом продолжительность жизни пациентов увеличивается. Регистр пациентов создается в течение 10 лет. Приводится подробный анализ диагностики первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) с учетом отсутствия единого метода — «золотого стандарта» диагностики ПЦД, как при МВ. Обсуждаются генетические основы наиболее частых наследственных заболеваний и современные возможности их диагностики (секвенирование генов, ответственных за развитие орфанных заболеваний, с использованием стандартных методов секвенирования по Сэнгеру и секвенирование нового поколения, создание мультигенных панелей). **Заключение.** Новые молекулярно-диагностические методы помогут не только понять природу орфанных заболеваний легких, но и позволят изучить их эпидемиологию и создать новые диагностические алгоритмы. Исследование генетических причин редких заболеваний имеет фундаментальное значение, т. к. может служить основой для разработки таргетной терапии.

Ключевые слова: наследственные заболевания легких, молекулярная диагностика, гены, экзом, секвенирование, бронхоэктазы, болезни накопления, фиброз, пневмоторакс.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 151–169. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-151-169

Hereditary lung diseases and modern possibilities of genetic testing

Sergey N. Avdeev^{1,6}, Elena I. Kondratyeva^{2,3} ✉, Leyla S. Namazova-Baranova^{4,5}, Sergey I. Kutsev²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

³ Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

- ⁴ Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia: Litovskiy bulv. 1A, Moscow, 117593, Russia
- ⁵ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ⁶ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

The European Respiratory Society website gives the following criterion for the disease to be classified as rare (orphan) — the disease occurs in 1 person per 2 000. One of the well-studied rare lung diseases is cystic fibrosis (CF), which is often considered a medical care model for patients with other orphan diseases. However, effective diagnostics and therapies have not yet been developed for many other rare diseases. Moreover, their true prevalence remains unknown because these diseases often go undiagnosed. One of the problems in diagnosing rare diseases is the lack of knowledge among physicians. **The aim** of this review is to provide a brief clinical and genetic description of rare hereditary lung diseases and to show modern genetic diagnostics to raise awareness among physicians. Data from 95 articles on hereditary lung diseases were used. **Results.** The results of the analysis of lung diseases associated with bronchiectasis, fibrosis, pneumothorax, and hereditary storage diseases are presented. Genetics and diagnostics, including the three-step molecular genetic testing for cystic fibrosis, are considered in detail. The diagnosis has been developed for both neonatal screening and clinical manifestations. The emergence of targeted therapy based on genetic diagnosis makes neonatal screening even more relevant and leads to an increase in life expectancy. A patient registry was established within 10 years. A detailed analysis of the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (PCD) is given, taking into account the absence of a single “golden” standard for the diagnosis of PCD. The genetic basis of the most common hereditary diseases and modern possibilities of their diagnosis are discussed, including sequencing of genes responsible for the development of orphan diseases using standard Sanger sequencing methods and next-generation sequencing, and creating multigene panels. **Conclusion.** New molecular diagnostic methods will help to understand the nature of orphan lung diseases, study their epidemiology, and develop new diagnostic algorithms. The study of the genetic causes of rare diseases may serve as a basis for the development of targeted therapy. **Key words:** Hereditary lung diseases, molecular diagnostics, genes, exome, sequencing, bronchiectasis, accumulation diseases, fibrosis, pneumothorax.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The study did not have direct financial support.

© Avdeev S.N. et al., 2023

For citation: Avdeev S.N., Kondratyeva E.I., Namazova-Baranova L.S., Kutsev S.I. Hereditary lung diseases and modern possibilities of genetic testing. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 151–169 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-151-169

На сайте Европейского респираторного общества (<https://europeanlung.org/en/information-hub/factsheets/rare-and-orphan-lung-diseases/>) приводится принятый в Европейском Союзе следующий критерий отнесения заболевания к редкому (орфанному): заболевание должно встречаться в популяции с частотой < 1 человека на 2 000 населения. По приблизительным подсчетам, при населении Европы 700 млн и примерно 7 000 описанных наблюдений редких заболеваний, орфанными болезнями страдают около 30 млн европейцев. Одним из хорошо изученных редких заболеваний легких является муковисцидоз (МВ) (кистозный фиброз), зачастую рассматриваемый как модель оказания медицинской помощи пациентам с другими орфанными заболеваниями. Действительно, кистозный фиброз во многих странах включен в программу неонатального скрининга, для этого заболевания разработан эффективный алгоритм диагностики, разработан комплекс реабилитационных мероприятий, а в последние годы появилась возможность ранней таргетной терапии, при этом продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием значительно увеличилась [1]. Однако для многих других редких заболеваний, в отличие от МВ, действенные подходы к их раннему выявлению и эффективной терапии не разработаны. Более того, их истинная частота в популяции остается неизвестной, т. к. эти заболевания часто вообще не диагностируются. Между тем отмечается тяжелое течение многих из этих заболеваний, при котором снижается функция легких и сокращается продолжительность жизни.

Полного списка всех орфанных заболеваний не существует, хотя на посвященном этим заболевани-

ям сайте (<https://www.orpha.net/>) размещена большая база данных. Распространенность заболеваний респираторного тракта сильно варьируется и точно неизвестна. Это могут быть заболевания, поражающие исключительно легкие (идиопатический легочный фиброз — ИЛФ), а также другие органы наряду с легкими (склеродермия) (см. таблицу).

Одной из проблем диагностики редких заболеваний является недостаточная информированность врачей об этих болезнях. Важно, чтобы специалисты в области респираторной медицины имели достаточную квалификацию для того чтобы по крайней мере заподозрить наличие редкого заболевания и передать пациента эксперту по данному заболеванию согласно существующей в мире практике. Уже несколько десятилетий в мире существуют центры, где наблюдаются пациенты с МВ, первичной цилиарной дискинезией (ПЦД), бронхоэктазами (БЭ) и работают врачи, специализирующиеся по определенным орфанным заболеваниям. Аналогичные центры необходимо создать на функциональной основе и в России, при этом следует ожидать повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с редкими заболеваниями дыхательной системы.

Создание регистров редких заболеваний помогает понять распространенность патологии, оценить гетерогенность клинических проявлений и определить генетические особенности заболеваний.

Частота орфанных заболеваний крайне вариабельна в различных популяциях. В России известна частота только тех редких наследственных заболеваний, которые включены в программу неонатального скрининга. В 2012–2014 гг. предпринята попытка создания

Таблица
Наследственные заболевания легких согласно данным базы ORPHANET (<https://www.orpha.net/>) с дополнениями*
Table
Hereditary lung diseases according to the ORPHANET database (<https://www.orpha.net/>) with additions*

Наименование	Код по МКБ-10	Orphanet, №	Распространенность	Тип наследования	Возраст начала заболевания	ОМIM	Генетическая диагностика (по данным мировой литературы)
МВ (кистозный фиброз)	E84.0	586	Средняя распространенность при рождении в Европе – 1 : 2 500; в РФ – 1 : 9–10 000	Аутосомно-рецессивный	Любой	219700	3-этапная ДНК-диагностика: 1. Поиск частых генетических вариантов в гене CFTR (30 вариантов) или мультigenная кастомная панель**: поиск мутаций в генах, 17 генах, ответственных за МВ, ПЦД, бронхоэктазы и подобные состояния (NGS) [2–5] 2. Расширенный поиск более редких вариантов с использованием секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование генома (MPS / NGS) [5] 3. Поиск последовательности гена, незначительные по протяженности – нуклеотидные замены, делеции / инсерции методом MLPA либо QFMP [5]
	E84.8						Пrenатальная диагностика [6–8]
	E84.9						Пrenатальная диагностика [6–8]
ПЦД	Q33.8	244	Предполагаемая частота – 1 : 15 000–1 : 30 000 живорожденных	Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный с X-хромосомой рецессивный	Неонатальный	242650, 244400	Преимплантационное генетическое тестирование [8] 1. Анализ наиболее частых патогенных вариантов в конкретном гене (актуально в первую очередь для лиц определенной этнической принадлежности) [9] 2. Целовое тестирование определенного гена [9, 10] 3. Генетическая панель диагностических тестов ПЦД [10] Мультigenная кастомная панель** с помощью секвенирования следующего поколения (NGS) – гены ПЦД, на долю которых приходится ≥ 3 % случаев (CCDC39 (4–9 %), CCDC40 (3–4 %), CCDC103 (< 4 %), DNAH5 (15–29 %), DNAH11 (6–9 %), DNAI1 (2–10 %), SPAG1 (< 4 %), ZMYND10 (< 2–4 %) – 8 генов, а также гены других заболеваний, сопровождающихся бронхоэктазами
	E88.0	60	1–5 : 10 000	Аутосомно-рецессивный	Любой		4. Секвенирование экзона [11] • Измерение ААТ в плазме крови [12] • Генотипирование гена SERPINA1 [12] • Секвенирование всего гена SERPINA1 [12]
	I78.0	774	Примерно 1 : 6 000	Аутосомно-доминантный	Любой	187300, 600376, 601101, 610655, 615506	1. Анализ генетической последовательности ACVRL1 и ENG [13, 14] 2. Анализ делеции / дупликации ACVRL1 и ENG, если патогенный вариант не обнаружен [14] 3. Анализ последовательности GDF2, RASA1 и EPHB4 может быть рассмотрен для лиц с симптомами, у которых не выявлено патогенного варианта в ACVRL1, ENG или SMAD4 [14] 4. Мультigenная панель [14] 5. Секвенирование экзона [14] 6. Prenатальная диагностика / преимплантационное генетическое тестирование [13]

Начало. Продолжение таблицы см. на стр. 154

Продолжение таблицы Начало см. на стр. 153

СБХД	Q87	122	Примерно 1 : 200 000 (точная частота неизвестна)	Аутосомно-доминантный	Взрослые, пожилые	135150	1. Поиск генетических вариантов гена FLCN: небольших внутригенных делеций / вставок, а также миссенс-, нонсенс-вариантов и вариантов сайта сплайсинга [15] 2. Мультигенная панель [15] 3. Комплексное геномное тестирование (секвенирование экзома, генома, ДНК-микрочип) [15] 4. Если известен семейный патогенный вариант FLCN – использование молекулярно-генетического тестирования для раннего выявления членов семьи из группы риска [15] 5. Пренатальная ДНК-диагностика / преимплантационное генетическое тестирование [15] 6. Генетическое консультирование (включая обсуждение потенциальных рисков для потомства и репродуктивных возможностей) молодым людям, которые страдают или находятся в группе риска [15]
Семейный спонтанный пневмоторакс	J93.0	2903	Примерно 5–10 на 100 000 (точная частота неизвестна)	Аутосомно-доминантный	Подростки, взрослые	173600	1. Поиск генетических вариантов гена FLCN, FBN1 (синдром Марфана), COL3A1 (сосудистый синдром Эллерса–Данло), CBS (гомоцистинурия), SERPINA1 (дефицит A1AT) [16] 2. Поиск выявленной в данной семье «точечной» мутации у родственника [16]
Идиопатический легочный фиброз	J84.9	2032	0,2–94 на 100 000 в год	Мультигенный / многофакторный	Взрослые	178500, 616371, 616373, 619611	1. Измерение длины теломера с помощью протоочной цитометрии с флуоресцентной гибридизацией in situ (flow FISH) [17, 18] 2. Мультигенная панель, включающая гены, связанные с синдромом коротких теломер (TERT, RTEL1, PARN, TERC, DKC1, NAF1, ZCCHC8, TINF2), гены, связанные с метаболизмом сурфактанта (SFTPA1, SFTPA2, ABCA3, SFTPC) [17] 3. Другие гены, ассоциированные с фиброзом легких (CFTR, COPA, GBA, NF1, NKX2-1, RNF168, SMPD1, TMEM173) [17] 4. Поиск генетических вариантов гена MUC5B [17] 5. ДНК-диагностика родственников пробанда [17] 6. Пренатальное и преимплантационное генетическое тестирование [17]
Комплекс туберозного склероза	Q85.1	805	1 : 5 000–10 000 населения	Мультигенное аутосомно-доминантное заболевание	Дети, взрослые	19100, 613254	1. Анализ нуклеотидных последовательностей и анализ делеции / дупликации генов TSC1 (кодирующий гамартин) и TSC2 (кодирующий туберин) [19] 2. Мультигенная панель (когда диагноз комплекса туберозного склероза не определен) [19]
Легочный альвеолярный микролигитаз	J84.0	60025	Неизвестно	Аутосомно-рецессивный или неизвестное наследование	Любой	265100	1. Мультигенная панель 2. Поиск генетических вариантов гена SLC34A2 3. Анализ делеции / дупликации SLC34A#
Наследственный легочный альвеолярный протеиноз	J84.0	264675	1 : 1 000 000	Аутосомно-рецессивный	Любой	300770, 614370	1. Поиск генетических вариантов генов SFTPB, SFTPC, ABCA3, CSF2RA, CSF2RB# 2. Анализ делеций / дупликаций#

[illegible]

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

регистра редких заболеваний легких [25, 26]. Проекты по созданию регистров различных болезней легких можно увидеть на сайте Российского респираторного общества. Однако на этом сайте представлено только одно орфанное заболевание — лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) (<https://spulmo.ru/proekty/registr-lam/>).

В 2016 г. Ассоциация медицинских генетиков совместно со специалистами Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и консалтингового агентства *Aston Health* запущен проект «Аудит оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями» (<http://audit-orfan.clin-reg.ru/>). Целью создания программы является улучшение диагностики и повышение эффективности лечения редких (орфанных) заболеваний. В настоящее время база программы содержит данные свыше 10 000 пациентов с орфанными болезнями.

История создания регистра пациентов с МВ в течение 10 лет является самым удачным проектом (<https://www.amg-genetics.ru>). На примере МВ показано, что распространенность его в Российской Федерации ниже, чем в европейских странах и значительно выше, чем в азиатских [27, 28]. Кроме того, для Российской Федерации характерен особый спектр генетических вариантов гена *CFTR* с отличающейся от мировых значений аллельной частотой различных вариантов [29–33]. В регистре (2020) (http://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site_Registre_2020.pdf) содержится информация о 230 патогенных вариантах, из которых 120 встречаются неоднократно, а 58 генетических вариантов отсутствуют в международных базах генетических вариантов гена *CFTR* [34].

Регистры пациентов, представляющие собой источник значимых сведений при принятии организационных и управленческих решений в сфере здравоохранения, являются действенным инструментом наблюдения над заболеваемостью населения, качеством оказываемой медицинской помощи и степенью ее эффективности. Так, число пациентов, нуждающихся в таргетной терапии в соответствии с их генотипами, было рассчитано благодаря данным регистра МВ.

В доступной литературе системные данные о результатах молекулярно-генетических исследований пациентов с наследственными заболеваниями легких (за исключением МВ), содержащие актуальную для России информацию о клинически значимых патогенных вариантах генов, ответственных за развитие орфанных заболеваний легких, не обнаружены. Повидимому, это объясняется отсутствием регистров наследственных заболеваний респираторного тракта, даже второго по частоте орфанного заболевания легких — ПЦД. Эти задачи необходимо решать в ближайшее время.

Целью обзора явилось представление краткой клиничко-генетической характеристики редких наследственных заболеваний легких и современных возможностей их генетической диагностики для повышения осведомленности врачей.

Наследственные заболевания, сопровождающиеся бронхоэктазами

Краткая характеристика наследственных заболеваний, сопровождающихся БЭ, представлена в таблице, в которой подробно рассмотрены наиболее часто встречающиеся болезни.

МВ, или кистозный фиброз — относительно распространенное наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена *CFTR*. Данный ген ответственен за синтез белка трансмембранного регулятора проводимости ионов хлора (белок *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), трансмембранный регулятор проводимости, связанный с развитием МВ). МВ является одним из самых распространенных наследственных заболеваний в Европе, частота встречаемости — 1 : 2 500, в России — 1 : 9 000–10 000 [2]. По состоянию на 29.04.22 на веб-сайте *CFTR2* (<https://cfr2.org>) аннотировано в общей сложности 485 вариантов в гене *CFTR*: вызывающих МВ — 401; вариантов с различной клинической картиной — 49; не вызывающих МВ — 24; вариантов неизвестного значения — 11.

При выработке густого вязкого секрета в дыхательных путях нарушается дренирование бронхиального дерева и создаются благоприятные условия для развития инфекционного процесса, а при хроническом воспалении развиваются фатальное поражение легких и дыхательная недостаточность, приводящая к гибели больного. При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей (НДП) в различных возрастных группах больных МВ исследователями разных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* [35]. При МВ экзокринная панкреатическая недостаточность наблюдается в 85–90 % случаев (мутации I–III классов).

Классический фенотип больного является результатом наличия 2 мутантных аллелей гена *CFTR* и характеризуется хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и придаточных пазух носа, стеатореей вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, мужским бесплодием из-за обструктивной азооспермии, а также повышенной концентрацией хлоридов потовой жидкости [35].

Диагностика заболевания разработана как при неонатальном скрининге, так и по клиническим проявлениям. Потовый тест является «золотым стандартом», а алгоритм генетической диагностики утвержден в России в 2016 г. и до настоящего времени эффективно используется на практике [3]. Изменения претерпевает только 1 этап ДНК диагностики, включающий определение частых вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, согласно накопленным данным в регистре пациентов [36].

Со стороны дыхательных путей негативную роль играют хроническая инфекция, вызванная *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной флорой, БЭ преимущественно в верхних долях обоих легких, полипы носа и поражение околоносовых пазух. Рентгенологическими признаками МВ является наличие БЭ, ате-

лектазов, гипервентиляции легких или инфильтрация легких. Характерен хронический и / или продуктивный кашель, кровохарканье, связанное с диффузным поражением легких, отличным от туберкулеза или васкулита.

Хорошо разработана симптоматическая терапия заболевания, а с 2012 г. в мире широкое распространение получила таргетная терапия, которая стала массово доступна российским пациентам с МВ с 2021 г. благодаря регистрации препарата ивакафтор / лумакафтор и работе Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными), «Круг добра» по обеспечению детей и подростков CFTR-модуляторами [1].

Примером одного из частых орфанных заболеваний в мире служит ПЦД — наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе патогенеза которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции [37]. Частота ПЦД в мире значительно различается — от 1 : 10 000 до 1 : 30 000 новорожденных. В России распространенность ПЦД неизвестна, т. к. отсутствует регистр пациентов с ПЦД, аналогичный европейскому и американскому (*Foundation Registry* (PCD) (<https://pcfoundation.org/registry/>) и *The PCD Registry Europe* (www.pcdregistry.eu)).

Большинство генетических форм ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением *FOXJ1-PCD*-ассоциированных ПЦД с аутосомно-доминантным и *PIH1D3-PCD* и *OFD1-PCD*-ассоциированных ПЦД с X-сцепленным типами наследования. На портале OMIM (<https://www.omim.org/>) к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД. Генетическая структура ПЦД в России не изучена, алгоритм диагностики и диагностические панели для молекулярно-диагностических методов не разработаны.

Ведущими проявлениями болезни у пациентов с 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, прогрессирующее снижение слуха). Заболевание характеризуется нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Около 50 % пациентов с ПЦД имеют полное обратное расположение внутренних органов.

В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» — диагностики ПЦД. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований (определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, ДНК-диагностика, высокоскоростная видеомикроскопия, трансмиссионная электронная микроскопия), которые полностью внедрены в работу Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр

имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Согласно Европейскому консенсусу, целью терапии ПЦД является восстановление или поддержание нормальной функции легких [9]. Рандомизированных исследований лечения ПЦД не проводилось, а рекомендации по лечению основаны на доказательствах низкого уровня. Остаются открытыми вопросы об инвалидности и обеспечении лекарственными препаратами пациентов данной категории. В проекте клинических рекомендаций описываются подходы к диагностике и терапии ПЦД [37].

Дефицит α_1 -антитрипсина (OMIM #613490)

Дефицит α_1 -антитрипсина (ААТ) является наследственным заболеванием по аутосомно-кодминантному типу, основу которого составляет дефицит ингибитора легочных протеаз ААТ, приводящий к формированию эмфиземы и / или поражению печени. Ген *SERPINA1*, кодирующий ААТ, расположен на длинном плече хромосомы 14. Идентифицированы 153 генетических вариантов ААТ (*SERPINA1*), из них 49 имеют клиническую интерпретацию, при этом патогенными являются 19 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar?LinkName=gene_dbvar&from_uid=5265).

В исследованиях часто используется нетрадиционная номенклатура аллелей гена *SERPINA1*, основанная на электрофоретических вариантах белка, — наиболее распространенный (нормальный) аллель называется PI^*M , а наиболее распространенный патогенный аллель — PI^*Z , где PI — ингибитор протеазы.

Распространенность дефицита ААТ значительно различается в разных странах. По имеющимся данным, среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) у 2–3 % был обнаружен тяжелый дефицит ААТ [38]. По результатам прямых скрининговых исследований показано, что распространенность лиц с фенотипом PI^*Z и вытекающим из этого тяжелым дефицитом ААТ колеблется от 1 : 1 575 до 1 : 5 097. В Российской Федерации масштабных эпидемиологических исследований по распространенности дефицита ААТ не проводилось.

Имеются отечественные данные, что частота Z-аллели составляет от 0,3 до 1 %, а S-аллели — от 0,2 до 1,5 % [39]. По расчетам, в европейской части Российской Федерации насчитывается около 17,7 тыс. гомозиготных или компаунд-гетерозиготных лиц по S- или Z-аллели, а также 2,6 млн носителей. В азиатской части эти цифры составляют 1,2 тыс. и 500 тыс. соответственно [39]. Однако судить о частоте дефицита ААТ в российской популяции на основании этих сведений не представляется возможным.

ААТ — это ингибитор эластазы нейтрофилов (антипротеаза), основной функцией которой является защита легких от протеаз, которые приводят к деструкции легких. Большая часть ААТ синтезируется гепатоцитами и моноцитами и пассивно с током крови попадает в легкие; некоторая часть образуется альвеолярными макрофагами и эпителиальными клетками.

Механизм развития дефицита ААТ может быть связан либо с потерей функции (легкие), либо с усилением функции (печень). Дефицит ААТ приводит к снижению ингибирования нейтрофильной эластазы в легких (повышена у курильщиков), что приводит к чрезмерному разрушению эластина в альвеолярных стенках и проявляется респираторными симптомами. Накопление аномального белка ААТ связано с заболеванием печени [40].

Клинические проявления варьируемы — от поражения легких с формированием эмфиземы до развития ХОБЛ, БЭ. Другими заболеваниями, возможно, связанными с аллельными вариантами ААТ, являются панникулит (воспаление подкожно-жировой клетчатки), жизнеугрожающее кровотечение, аневризмы, язвенный колит, АНЦА-положительный васкулит и поражение клубочков почек. Заболевания печени могут развиваться в любом возрасте, включая механическую желтуху в младенчестве.

Первым шагом в диагностике является измерение ААТ в плазме крови, что позволяет выделить больных с наиболее тяжелым дефицитом (ZZ, *Znull*, *Nul/null* и большинство лиц с вариантом SZ), М-гетерозигот с умеренным дефицитом (MZ, MS и *Mnull*) и пациентов с нормальным уровнем ААТ (вариант MM). Следующими этапами являются генотипирование или секвенирование целого гена [41].

Следует отметить, что дифференциальная диагностика многочисленных заболеваний, сопровождающихся формированием БЭ и фиброза, до настоящего времени вызывает сложности согласно отечественным и зарубежным исследованиям и консенсусам [9, 10]. Согласно общему мнению, в первую очередь следует исключать МВ и ПЦД (см. таблицу) и проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями без наследственной предрасположенности.

Сосудистые аномалии при наследственных заболеваниях респираторного тракта

Синдром Ослера—Рандю—Вебера (СОРВ), или наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ). По данным эпидемиологических исследований, распространенность СОРВ составляет от 1 : 5 000 до 1 : 8 000, при этом в Европе поражено около 85 000 человек. В России, по некоторым данным, частота составляет 1 : 50 000 [42]. СОРВ наследуется аутосомно-доминантно с различной пенетрантностью и экспрессивностью. Клинические проявления НГТ связаны с аномальным образованием кровеносных сосудов и включают кожно-слизистые телеангиэктазии, артериовенозные мальформации (АВМ), в частности, в легких, и кровотечения с последующей железодефицитной анемией.

У более чем 80 % пациентов отмечаются патогенные варианты в последовательности ДНК в одном из следующих генов: *ENG* — гене эндоглина (61 %, НГТ 1-го типа, OMIM #187300), *ACVRL1* — кодирует активин-рецептороподобную киназу 1 (37 %, НГТ 2-го типа, OMIM #600376), *SMAD4* (*Mothers against decapentaplegic homolog 4*) — кодирует белок, участвующий

в сигнальном пути, в котором задействован трансформирующий β -фактор роста (TGF- β). TGF- β контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку в большинстве клеток и составляет примерно 2 % случаев НГТ [43]. У пациентов с мутациями в гене *SMAD4* наблюдаются типичная клиническая картина НГТ, а также перекрестные симптомы с ювенильным полипозом (примерно 1 %, OMIM #175050). Описано > 600 различных патогенных или, вероятно, патогенных вариантов генов НГТ, при этом ни один из них не встречается особенно часто в различных популяциях и при различных типах НГТ по всему миру. Тесты на мутацию генов *ENG*, *ACVRL1* и *MADH4* могут быть полезными у некоторых пациентов с атипичными признаками или при скрининге членов семьи, у которых симптомы отсутствуют [6].

По данным литературы [44–46], легочные АВМ развиваются у 15–50 % пациентов с НГТ в течение жизни. Их частота выше (85 %) у пациентов с НГТ 1-го типа, у $\frac{1}{3}$ пациентов они связаны с одышкой. Причиной обычно является право-левое шунтирование из-за АВМ в легком. В запущенных случаях шунт может привести к одышке при физической нагрузке и цианозу. Также легочная гипертензия чаще возникает у пациентов с НГТ.

Критерии диагностики НГТ включают спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения, множественные телеангиэктазии в типичных местах, документированные висцеральные АВМ (например, в легких, печени, головном мозге и позвоночнике), наблюдаются также случаи у членов семьи 1-й степени родства с НГТ. НГТ является достоверной при наличии 3 из этих критериев и возможна, если присутствуют 2 из них [47].

Легочные и церебральные АВМ чаще встречаются у пациентов с НГТ 1-го типа, в то время как печеночные АВМ, легочная гипертензия, связанная с АВМ печени, и легочная артериальная гипертензия чаще встречаются у пациентов с НГТ 2-го типа, как у взрослых, так и у детей.

Атаксия-телеангиэктазия (АТ) (OMIM #208900) будет рассмотрена в главе «Первичные иммунодефициты».

Пневмоторакс при орфанных заболеваниях легких

Синдром Берга—Хогга—Дюбе (СБХД) (OMIM #135150), впервые описанный в 1977 г., представляет собой аутосомно-доминантное заболевание и проявляется доброкачественными гамартомами кожи, чаще всего расположенными на голове и шее, множественными кистами легких и спонтанным пневмотораксом, повышенным риском развития рака почки и прямой кишки [48, 49].

Заболевание вызывается патогенными вариантами в гене фолликулина (*FLCN*), кодирующем белок с не вполне понятной функцией — фолликулин, расположенный на хромосоме 17p11.2. Эти варианты включают небольшие инсерции / делеции, мутации в сайте сплайсинга и нонсенс-мутации, которые в большинстве случаев приводят к преждевременному усечению

и потере функции белка фолликулина. Частота возникновения СБХД неизвестна. Во всем мире выявлено около 200 семей [50–56].

Кисты легких при СБХД чаще локализуются в базальных отделах легких. Гистология плевропульмональных поражений при СБХД изучались у нескольких пациентов и согласуется с таковой при эмфизематозных изменениях в легких [57–59]. При гистологическом исследовании кист, связанных с СБХД, установлено, что они локализуются очень близко к междольковым перегородкам или расположены субплеврально [60], что увеличивает риск их спонтанного или повторного разрыва.

По данным *B.Zbar et al.* [61], у лиц с СБХД отмечается 50-кратное увеличение риска пневмоторакса, что может быть связано с наличием кист легких. В одной группе пациентов с СБХД распространенность пневмоторакса составляла 24 %, средний возраст диагностики — 38 (22–71) лет [62].

Диагностические критерии СБХД опубликованы *F.H.Menko et al.* (2009) [48]. Для установления диагноза необходимы 1 большой или 2 малых критерия.

Основные критерии:

- ≥ 5 фиброфолликулом или триходиском и ≥ 1 гистологически подтвержденной опухоли с дебютом во взрослом возрасте и / или
- патогенные герминальные мутации гена *FLCN*.

При отрицательном *FLCN*-генном тестировании не исключается диагноз, поскольку ≤ 40 % пациентов с отрицательным результатом тестирования соответствуют диагностическим критериям.

Второстепенные критерии:

- множественные двусторонние кисты легких, расположенные базально;
- мультифокальный или двусторонний рак почки в возрасте до 50 лет;
- смешанная хромофобная и онкоцитарная гистология;
- наличие родственника I степени родства с СБХД [48].

Пневмоторакс характеризуется самопроизвольным развитием без предшествующих симптомов болезни, на фоне видимого полного здоровья. По данным литературы, ежегодная заболеваемость первичным спонтанным пневмотораксом в общей популяции оценивается от 5 до 10 на 100 000. Среди детей и подростков, проживающих в США, заболеваемость составляет 4 случая на 100 000 у мужчин и 1,1 на 100 000 — у женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст от 16 до 24 лет [63]. Бессимптомный пневмоторакс встречается у 1–2 % новорожденных, тогда как симптоматический пневмоторакс встречается примерно у 2 из 10 000 живорожденных (0,02 %). Описаны семейные случаи спонтанного пневмоторакса [64–66].

Большинство пациентов — подростки или взрослые мужчины. Независимые факторы риска пневмоторакса — астеническое телосложение, молодой возраст, курение, возникновение пневмоторакса в покое. Практически все больные жалуются на боль

в грудной клетке со стороны пневмоторакса и остро возникшую одышку.

Средняя частота рецидивов при первичном спонтанном пневмотораксе составляет 30 %. В большинстве случаев рецидив наступает в первые 6 мес. после первого эпизода. Рентгенологически определяются фиброз легочной ткани и буллы.

Комплекс туберозного склероза

Комплекс туберозного склероза (*Tuberous sclerosis complex* — TSC) — мультисистемное аутосомно-доминантное заболевание, поражающее детей и взрослых, возникает в результате мутаций в одном из 2 генов — *TSC1* (кодирующий гамартин) или *TSC2* (кодирующий туберин). Заболеваемость составляет приблизительно 1 случай на 5 000–10 000. Впервые TSC подробно описан *D.M.Bourneville* (1880) [67]. TSC часто вызывает инвалидизирующие неврологические расстройства, включая эпилепсию, умственную отсталость и аутизм. Дополнительные основные признаки заболевания включают дерматологические проявления, такие как лицевые ангиофибромы, почечные ангиомиолипомы и кистозное поражение легких — ЛАМ. TSC включает широкий клинический спектр проявлений, у многих пациентов наблюдаются минимальные признаки и симптомы без неврологической инвалидности [68].

Поражения кожи выявляются в любом возрасте более чем у 90 % пациентов с TSC. Гипопигментированные пятна (ранее известные как «пепельные пятна») обычно обнаруживаются в младенчестве или раннем детстве, тогда как т. н. шагреньевые пятна выявляются с возрастающей частотой у детей старше 5 лет [69]. Фибромы ногтей обычно появляются после полового созревания и могут развиваться во взрослом возрасте. Ангиофибромы лица, ранее называемые сальной аденомой, могут быть обнаружены в любом возрасте, но, как правило, чаще встречаются в позднем детстве или подростковом возрасте. Субэпендимальная гигантоклеточная опухоль головного мозга может развиваться в детском или подростковом возрасте. Кисты почек обнаруживаются в младенчестве или раннем детстве, тогда как ангиомиолипомы развиваются в детстве, подростковом или взрослом возрасте [69].

ЛАМ поражает почти исключительно женщин и характеризуется широко распространенной легочной пролиферацией аномальных гладкомышечных клеток и кистозными изменениями в легочной паренхиме. ЛАМ обычно диагностируется в раннем взрослом возрасте и вначале проявляется одышкой или пневмотораксом. Согласно рентгенологическим данным, частота ЛАМ среди женщин с TSC составляет 26–39 % [70, 71]; у многих из этих женщин заболевание протекает бессимптомно.

Понимание и знание центральной роли мишени активации пути рапамицина (mTOR) в патогенезе ЛАМ изменили эту область и обусловили проведение основных испытаний, которые составляют основу современного фармакологического лечения ЛАМ. Первым успешным исследованием, в котором

оценивалась роль ингибитора mTORC1 сиролимуса у пациентов с TSC, являлось *Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial* (CAST) [72]. Другой ингибитор mTORC1 эверолимус более подробно изучался для лечения других проявлений, связанных с TSC, таких как ангиомиолипомы и субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* – FDA, США) для лечения обоих этих состояний [73].

Интерстициальные заболевания легких

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают гетерогенную группу диффузных паренхиматозных процессов в легких с перекрывающимися клиническими, рентгенологическими и гистопатологическими признаками. В патологический процесс вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям [74].

Среди наиболее распространенных ИЗЛ выделяются ИЛФ и хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГП). Причина ИЛФ остается невыясненной, но идентифицированы различные генетические и инфекционные факторы риска. ХГП возникает в результате хронического вдыхания органического антигена, обычно птичьего или плесневого происхождения, и может возникать у пациентов с генетической предрасположенностью. Если ИЛФ лечится антифиброзными препаратами [75], то ХГП обычно лечится путем подавления иммунной системы и элиминации возбудителя [76].

ИЛФ – гетерогенное заболевание с различными экзогенными и генетическими факторами риска и индивидуальными темпами прогрессирования, особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или компьютерно-томографическим (КТ) паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Гистологический паттерн ОИП включает наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиолоальвеолярных переходов, субплевральных / парасептальных зонах с формированием «сот». Паттерн ОИП по данным КТ высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки включает распространенные двухсторонние ретикулярные изменения, признаки «сотового легкого» и / или тракционных БЭ с преобладанием изменений в кортикальных и базальных отделах легких [75, 77]. Прогноз в целом неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость больных часто ниже, чем при многих злокачественных опухолях [78].

Генетические факторы. На сегодняшний день у пациентов с ИЛФ выполнено 3 полногеномных ассоциативных исследования (GWAS, *genome-wide association studies*, полногеномный поиск ассоциаций),

по данным которых выявлены SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*, однонуклеотидные полиморфизмы) в ряде локусов, которые связаны с предрасположенностью к ИЛФ. Среди вариантов, идентифицированных с помощью этого подхода, обнаружено несколько на коротком плече хромосомы 11, включая SNP в промоторной области *MUC5B* (*rs35705950*) и интронной области рядом с *TOLLIP* (*rs5743890*).

MUC5B кодирует один из нескольких генов, продуцирующих муцин, которые облегчают очистку дыхательных путей и функцию поддержания иммунного гомеостаза. Ген *TOLLIP* регулирует механизмы врожденного иммунитета посредством влияния на рецепторы, *Toll*-подобные и сигнальные пути TGF- β . Показано, что минорная аллель *rs5743890* в гене *TOLLIP* является фактором защиты против развития ИЛФ, но при наличии ИЛФ ассоциирована с повышенной летальностью [79].

SNP промоторной области *MUC5B* увеличивает риск развития ИЛФ примерно в 3 раза, в то время как интронный SNP *TOLLIP* снижает риск примерно на 70 %. Помимо влияния на восприимчивость к ИЛФ, SNP в *MUC5B* и *TOLLIP* также могут иметь прогностическое значение и влиять на эффективность терапии [80–82].

Наиболее часто (у 34 % больных с семейным легочным фиброзом и 38 % пациентов с ИЛФ) встречается мутация *MUC5B*; реже (в 25 % случаев ИЛФ и 15 % случаев семейного легочного фиброза) – мутации генов, связанных с теломеразой (*TERT*, *TERC*, *DKC1*, *TINF2*, *RTEL1*, *PARN*), вызывающие укорочение теломерных участков; в 3 % случаев, в основном при семейном легочном фиброзе, – мутации в генах сурфактантных протеинов С (*SPC*) и А2 (*SP-A2*) [77].

Основу патогенеза ИЛФ составляют повторные микроповреждения альвеолярного эпителия с нарушением механизмов его регенерации. Кардинальным фактором при ИЛФ является TGF- β – мощный профибротический медиатор, вовлеченный в привлечение и дифференцировку миофибробластов, а также в индукцию продукции внеклеточного матрикса. В результате нормальная легочная паренхима постепенно замещается фиброзной тканью.

Современные подходы к диагностике ИЛФ впервые описаны в международном руководстве по ИЛФ (2022) [83] и клинических рекомендациях [77].

Диагностические критерии ИЛФ основаны на клинической, рентгенологической и морфологической картине, что является «золотым стандартом» для установления диагноза ИЛФ. В соответствии с современным руководством, в $\frac{2}{3}$ всех случаев достоверный диагноз ИЛФ может быть установлен на основании клинической картины и типичной симптоматики обычной ОИП по данным КТВР.

В клинической картине заболевания определяющая роль принадлежит дыхательной недостаточности. Одышка – главный симптом практически у всех больных ИЛФ, наблюдается у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста и служит наиболее ранним признаком заболевания. Дыхательная недостаточность вначале возникает или усиливается

при физической нагрузке, но неуклонно прогрессирует. У больных, как правило, отмечается кашель — непродуктивный или со скудной слизистой мокротой. Цианоз — менее постоянный и более поздний признак болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке.

Клиническое подозрение на ИЛФ у взрослого больного должно возникать в следующей ситуации:

- возраст старше 60 лет;
- отсутствие клинически значимых внешнесредовых или лекарственных воздействий;
- отсутствие признаков системных заболеваний соединительной ткани [84].

Синдром Херманского–Пудлака

Синдром Херманского–Пудлака (*Hermansky — Pudlak syndrome — HPS*) — редкое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, характеризующееся кожно-глазным альбинизмом, геморрагическим диатезом и гранулематозным колитом. Сегодня выделяются 10 подтипов заболевания; среди них HPS-1, HPS-2 и HPS-4 связаны с легочным фиброзом и обычно проявляются более тяжелым заболеванием [85]. HPS поражено от 500 000 до 1 млн человек в мире. Самая высокая распространенность наблюдается в Пуэрто-Рико — 1 : 1 800 на северо-западе острова, что составляет 50 % случаев в мире, большинство из них — подтипы HPS-1 и HPS-3 [86, 87]. Также есть сообщения о случаях HPS, особенно HPS-3, у лиц еврейского происхождения (ашкенази).

Гены *HPS* кодируют белки, которые образуют комплексы, называемые биогенезом комплексов лизосом-связанных органелл (BLOC), которые являются критическими регуляторами переноса белков в лизосомоподобные органеллы, такие как меланосомы и плотные гранулы тромбоцитов, что объясняет многие проявления синдрома. Продукт гена *HPS1* является компонентом BLOC3, а мутации *HPS1* вызывают высокопенетрантный легочный фиброз [86, 87]. Легочному фиброзу предшествует воспаление, опосредованное макрофагами [65]. Диагноз HPS, независимо от типа, включает альбинизм и дисфункцию тромбоцитов, возникающие в результате дефицита накопительного пула. Другие проявления включают косоглазие, нистагм и трансллюминацию радужной оболочки. При ИЛФ и легочном фиброзе, которые связаны с HPS, наблюдается типичная картина ОИП, но при HPS она характеризуется образованием гигантских пластинчатых тел в клетках альвеолярного эпителия 2-го типа [88]. Практически у всех пациентов с HPS-1 развивается легочный фиброз, обычно около 4-го десятилетия жизни (в отличие от ИЛФ, который обычно проявляется после 60 лет). Средняя выживаемость после появления первых симптомов составляет около 10 лет.

Хотя картина легочного фиброза, связанного с HPS, имеет некоторое сходство с ИЛФ, существуют отчетливые различия, в частности, большая частота КТ-изменений по типу «матового стекла», большая распространенность субплевральных ретикулярных

изменений, как правило, менее выраженное «сотовое легкое» [89]. Эффективность антифиброзной терапии (пирфенидоном или нинтеданибом) при легочном фиброзе, связанном с HPS, в настоящее время не подтверждена [90]. Несмотря на геморрагический диатез, пациенты с легочным фиброзом, связанным с HPS, успешно переносят трансплантацию легких. Учитывая потенциальную потребность в трансплантации легких в будущем, пациентов следует вести с осторожностью, чтобы избежать аллоиммунизации при переливании тромбоцитарной массы [91].

Наследственные болезни накопления легких

Болезни накопления легких являются достаточно редкими в клинической практике. Объединяющим звеном данной группы заболеваний является накопление в альвеолах легких различных по составу веществ (сурфактант при альвеолярном протеинозе, микролиты при альвеолярном микролитиазе, костная ткань при остеопластической пульмопатии и амилоид при первичном амилоидозе легких), что приводит к различным нарушениям функций легких [92, 93]. В некоторых классификациях заболевания из группы болезней накопления легких относятся к группе редких ИЗЛ вместе с другими нозологиями [94]. Далее рассматриваются генетически детерминированные нарушения.

Легочный альвеолярный микролитиаз (OMIM: #265100) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание с полной пенетрантностью, характеризующееся обширным отложением микролитов фосфата кальция в легких. Заболевание обусловлено мутацией в гене *SLC34A2* (локализация — 4p15.31-p15.2), кодирующего котранспортер фосфата натрия типа IIb в альвеолярных клетках II типа.

Заболевание распространено во всем мире, особенно в Турции, Японии и Италии [95]. Чуть более 1/3 случаев являются семейными. Альвеолярные клетки II типа производят и перерабатывают сурфактант. Рециркуляция сурфактанта высвобождает фосфаты в альвеолы. Котранспортер натрия и фосфата типа IIb обычно помогает выводить этот фосфат. Считается, что мутации гена *SLC34A2* нарушают активность котранспортера натрия и фосфата типа IIb, что приводит к накоплению фосфата в альвеолах [96].

Накопленный фосфат образует микролиты. Эти отложения в конечном итоге вызывают обширное повреждение альвеол и окружающей легочной ткани (ИЗЛ), что приводит к проблемам с дыханием.

При легочном альвеолярном микролитиазе часто наблюдается бессимптомное течение, заболевание обычно диагностируется в возрасте до 40 лет, когда проводится медицинская визуализация легких по другим причинам. Рентгенологическими критериями являются диффузные мелкие образования костной плотности в легких (симптом «песчаной бури»). Состояние обычно медленно ухудшается в течение многих лет, хотя у некоторых больных признаки и симптомы остаются стабильными в течение длительного периода. У людей с этой патологией могут развиваться

постоянный кашель, боль в груди, одышка в покое и при физической нагрузке, глубоком вдохе и кашле.

Более тяжелые симптомы могут быть связаны с экзогенными факторами (курение, переохлаждение, хроническое воспаление, инфекционные заболевания легких), и поэтому прямая корреляция генотип-фенотип может отсутствовать. Кальцинаты могут быть в других органах (почки, желчный пузырь, клапаны сердца).

На сегодняшний день легочный альвеолярный микролитиаз является орфанным заболеванием, единственным эффективным методом лечения в настоящее время является трансплантация легких.

Наследственный легочный альвеолярный протеиноз (OMIM #265120, 610913, 610921, 300770, 614370) — наследственное диссеминированное заболевание легких, характеризующееся накоплением в альвеолярной интерстициальной ткани фосфолипидопротеидных соединений, производных сурфактанта. Относится к врожденным нарушениям метаболизма легочного сурфактанта.

Легочный сурфактант — эмульсия фосфолипидов, белков и углеводов. Среди белков сурфактанта выделяются SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Белки SP-B, SP-C и глицерофосфолипиды сурфактанта ответственные за уменьшение поверхностного натяжения на границе воздух-жидкость. Особо выделяются гидрофильные сурфактантные протеины А (SP-A) и Dт(SP-D), функции которых связаны с иммунной защитой в легких.

Врожденные нарушения метаболизма легочного сурфактанта представляют собой генетически гетерогенные нарушения, приводящие к тяжелой дыхательной недостаточности или дыхательной недостаточности у доношенных новорожденных или детей раннего возраста.

Врожденный альвеолярный протеиноз встречается достаточно редко (2 % случаев) и проявляется в неонатальном периоде тяжелой гипоксией.

Различаются варианты нуклеотидной последовательности в нескольких генах:

- *SFTPB*, кодирующем поверхностно-активный белок В (аутосомно-рецессивный тип наследования);
- *SFTPC*, кодирующем поверхностно-активный белок С (аутосомно-доминантный тип наследования);
- *ABCA3*, кодирующем член А3 семейства белков, связывающих АТФ (аутосомно-рецессивный тип наследования);
- *NKX2-1/TTF1*, кодирующем транскрипционный фактор-1 щитовидной железы (аутосомно-доминантный тип наследования).

Белок ABCA3, вероятно, участвует в транспорте компонентов сурфактанта. Дефицит SP-B чаще всего обусловлен мутациями, вызывающими сдвиг рамки считывания при транскрипции гена, кодирующего белок SP-B. Это приводит к нестабильности мРНК SP-B, снижению или отсутствию SP-B, вторичным нарушениям SP-C и накоплению SP-A и SP-C внутри альвеол.

Мутации гена сурфактантного протеина С (*SFTPC*) вызывают доминирующий гистологический паттерн —

хронический пневмонит младенцев, а также десквамативную интерстициальную пневмонию и неспецифическую интерстициальную пневмонию. Мутации гена *ABCA3*, кроме легочного альвеолярного протеиноза, могут вызывать хронический пневмонит младенцев, десквамативную интерстициальную пневмонию и неспецифическую интерстициальную пневмонию [97].

Заболевание может быть связано с нарушением передачи сигналов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), который имеет решающее значение для выведения легочного сурфактанта альвеолярными макрофагами. Причинные мутации выявлены в генах *CSF2RA* (*Xp22.32*) и *CSF2RB* (*22q12.2-q13.1*), кодирующих рецептор GM-CSF. Рецептор, кодируемый геном *GMCSF*, состоит из 2 субъединиц. Мутации в любой из субъединиц могут влиять на катаболизм сурфактанта.

Сообщается, что распространенность составляет от 3,7 до 40 случаев на 1 млн в разных странах. Заболеваемость оценивается 0,2 случая на 1 млн. Возраст дебюта заболевания обычно приходится на младенчество или детство, но может также возникать у взрослых, особенно у пациентов с мутациями в гене *CSF2RB*.

Показатель заболеваемости врожденным дефицитом сурфактантного белка В составляет 1 : 1 000 000 [98, 99]. Наиболее частая мутация 121ins2 составляет примерно $\frac{2}{3}$ мутантных аллелей, выявленных на сегодняшний день. Частота гетерозиготного носительства мутации 121ins2 — примерно 1 на 1 000 в США [77]. Вместе с тем относительная частота заболевания в других странах может быть различной. Также дефицит SP-B стал причиной возникновения заболеваний легких у 12–18 % обследованных доношенных новорожденных с патологией легких неясной этиологии [100].

Клинически наследственный дефицит сурфактантного белка В проявляется респираторным дистресс-синдромом у доношенных детей, а также его осложнениями (сердечная недостаточность, внутрижелудочковые кровоизлияния, напряженный пневмоторакс, бронхолегочная дисплазия, сепсис и смерть в неонатальном периоде) [101]. Симптомы респираторного дистресс-синдрома включают частое затрудненное «кряхтящее» дыхание, появляющееся немедленно или в течение нескольких часов после родов, с втяжениями грудины и раздуванием крыльев носа. Если ателектазы и дыхательная недостаточность прогрессируют, симптомы ухудшаются, что приводит к сердечной недостаточности. Внутричерепные осложнения связаны с гипоксемией, гиперкапнией, артериальной гипотензией, колебаниями артериального давления и слабой перфузией головного мозга.

Рентгенологические признаки альвеолярного протеиноза характеризуются диффузными уплотнениями по типу «матового стекла», утолщением междольковых перегородок, что придает легким вид «булыжной мостовой» [102].

В остальных случаях наследственного легочного альвеолярного протеиноза симптомы различаются от бессимптомной клинической картины до тяжелой дыхательной недостаточности. Заболевание обычно протекает подостро, с бессимптомным периодом

от нескольких месяцев до нескольких лет. Симптомы включают одышку, гипоксемию, кашель, а также тахипноэ (15 %) и прогрессирующую дыхательную недостаточность. У взрослых пациентов в основном отмечается неспецифическое нарушение дыхания, которое постепенно прогрессирует и проявляется продуктивным кашлем с обильной мокротой, часто с желеобразными включениями. Клиническое течение может осложняться инфекциями дыхательных путей.

Критериями рентгенологической диагностики являются множественные мелкоочаговые тени в легких. При биопсии легкого выявляются морфологические особенности — наличие однородного зернистого преципитата в альвеолах с минимальной воспалительной реакцией в виде очагово-сливных фокусов в легких с большой площадью поражения. Данные изменения приводят к заметному увеличению размеров и массы легкого. Гистологически альвеолярные преципитаты характеризуются положительной ШИК-реакцией, содержат кристаллы холестерина. Иммуногистохимически выявляются белки SP-A и SP-C. При врожденном легочном альвеолярном протеинозе обнаруживается дефицит только SP-B, а при приобретенном — всех 3 белков сурфактанта. При ультраструктурном исследовании выявляются нарушение образования пластинчатых телец в пневмоцитах II типа, что сочетается с мутациями генов *SP-B*, *SP-C* и *ABCA3*.

Орфанные заболевания в неонатальном периоде

Наследственные заболевания в неонатальном периоде описаны в монографии «Неонатальная пульмонология» под редакцией Д.Ю. Овсянникова в разделе «Общая характеристика интерстициальных заболеваний легких младенцев» [97]. Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве, приведены согласно классификации ИЗЛ у детей [102].

Первичные иммунодефициты (ПИД). Врожденные нарушения иммунитета (ПИД) охватывают группу из более чем 400 наследственных заболеваний (по состоянию на 2021 г. выявлено > 450 генетических дефектов иммунитета), часто обусловлены вариантами нуклеотидной последовательности одного гена, которые приводят к специфическим нарушениям нормального развития и функции иммунитета. Хотя по отдельности они редки, в совокупности распространенность этих состояний составляет примерно от 1 на 1 000.

Клинические проявления варьируемы и включают тяжелые или необычные инфекции, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования. Эти заболевания генетически детерминированы; они могут проявляться отдельными синдромами или быть их составной частью. Экспертным комитетом Международного союза иммуногенетических обществ (IUIS) (1999) ПИД классифицированы на 9 категорий состояний, в зависимости от пораженного сегмента иммунной системы; в 2019 г. IUIS также опубликовано сообщение о том, что с ПИД ассоциированы 354 врожденных нарушения иммунитета и 430 — гена,

при этом молекулярные механизмы изучены приблизительно на 80 % [103].

ПИД обычно проявляются в младенчестве или в детском возрасте патологически частыми или необычно протекающими инфекционными процессами. Проявление иммунодефицитов у 70 % пациентов происходит в возрасте до 20 лет; поскольку многие синдромы являются ассоциированными с X-хромосомой, около 60 % таких больных — мужчины. Общая частота симптоматических заболеваний — около 1 случая на 280 человек.

Классификация ПИД проводится по основному дефициту, отсутствующему или дефектному компоненту иммунной системы (гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, сочетание гуморального и клеточного иммунитета, фагоцитирующие клетки, белки системы комплемента). Поскольку выявляется все большее число молекулярных дефектов, классификация иммунодефицитов по их молекулярным дефектам становится все более точной [104]. Лечение и прогноз при ПИД зависят от конкретных нарушений [105].

Синдромы ПИД являются генетически предопределенными иммунодефицитами с иммунными и неиммунными проявлениями. Неиммунные проявления часто легче распознать, чем сам иммунодефицит.

Существует множество типов генетического тестирования, включая тестирование 1 гена, панельное тестирование, секвенирование экзона и микроматричный анализ геномного дисбаланса. Далее приведены описания некоторых ПИД.

Атаксия-телеангиэктазия (OMIM #208900) — это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене *ATM*, локализованного в хромосоме 11, в районе 11q22. Продукт гена *ATM* — АТМ-киназа, активность которой индуцируется двунитевыми разрывами ДНК, а фосфорилирование этой киназой некоторых белков обуславливает ее участие в контроле клеточного цикла и репарации ДНК.

АТ является редким заболеванием с предполагаемой распространенностью от 1 на 40 000 до 100 000 [106]. Это заболевание встречается во всем мире, чаще — в популяциях с повышенным уровнем кровного родства. Частота гетерозиготного носительства мутантного аллеля гена *ATM* у американцев-европеоидов составляет 2,8 %.

Вследствие дефекта репарации ДНК, который часто вызывает гуморальный и клеточный иммунодефицит, заболевание приводит к прогрессирующей церебральной атаксии, глазокожной телеангиэктазии и рецидивирующим инфекциям респираторного тракта. При диагностике измеряется уровень иммуноглобулина (Ig) A и сывороточного α_1 -фетопротеина, определяются дефекты Т-лимфоцитов. Генетическое тестирование необходимо для подтверждения диагноза. АТ прогрессирует с возрастом, при этом у пациентов часто встречаются заболевания легких [107]. Основные поражения легких связаны с рецидивирующими инфекциями верхних и нижних отделов респираторного тракта [108] с формированием БЭ,

интерстициальными поражениями [109]. Респираторные поражения могут быть связаны с нервно-мышечным дефицитом (нарушение глотания и хроническая аспирация, неэффективный кашель). Лечение состоит в профилактической антибактериальной терапии или назначении Ig.

ДНК-диагностика наследственных заболеваний респираторного тракта

Методы, используемые для генетического тестирования, первоначально основывались на целевом секвенировании выбранных генов на основе клинической картины (фенотипа) с использованием стандартных методов секвенирования по Сэнгеру. При секвенировании нового поколения (*Next-Generation Sequencing* — NGS) используется одновременное химическое секвенирование нескольких небольших фрагментов гена или генов, а затем применяются компьютерные алгоритмы для сопоставления фрагментов данных последовательности с эталонными последовательностями [110]. Основное преимущество NGS заключается в том, что несколько генов могут быть секвенированы одновременно, при этом существенно снижаются затраты на секвенирование и генетическое тестирование и создаются панели ДНК-зондов для нескольких генов, мутации в которых могут приводить к клинически сходным заболеваниям [111, 112].

Экзомное секвенирование — целенаправленный метод NGS, который ограничен областями генома, кодирующими белок. Экзомное секвенирование показано при диагнозе, предполагающем генетическую гетерогенность, когда велико число генов, мутации в которых могут привести к заболеванию, при атипичной клинической картине заболевания, когда по результатам других генетических исследований диагноз установить не удалось [112, 113].

При подходах секвенирования всего генома (*Whole-Genome Sequencing* — WGS) анализируется весь геном человека, включая некодирующие области. Продемонстрирована потенциальная осуществимость подходов WGS для очень быстрой диагностики предполагаемых генетических поражений легких новорожденных. При этом для определения потенциального клинического значения очень большого количества вариантов нуклеотидной последовательности, идентифицированных у обследуемого человека, требуется сложный анализ.

В настоящее время существует несколько клинико-диагностических лабораторий, предлагающих NGS-панели нескольких генов как для легочных, так и для других заболеваний. Стоимость и время обработки (от 14 дней до 8 нед.) при этом различны. Эти панели могут быть основаны на экзомной платформе, что означает секвенирование всего экзома, но извлекаются данные только для интересующих генов. Преимущество такого подхода заключается в том, что, если есть подозрение на роль дополнительных генов, которые изначально не исследовались, или обнаруживаются новые гены, которые могут привести к ин-

тересующему фенотипу, необходимо просто извлечь соответствующие данные для этого пациента, а не выполнять дополнительное секвенирование. Это способствует сокращению затрат и времени на получение результатов. Создание мультигенных панелей является перспективным для диагностики редких заболеваний легких, в т. ч. отдельно — для заболеваний раннего возраста.

Заключение

Таким образом, применение новых молекулярно-диагностических методов дает возможность не только понять природу орфанных заболеваний легких, но и изучить их эпидемиологию и создать новые диагностические алгоритмы. Исследование генетических причин редких заболеваний имеет не только фундаментальное значение, но и может служить основой для разработки таргетной терапии. При этом посредством создания регистров для сбора данных пациентов из регионов Российской Федерации и специализированных центров повышаются возможности изучения клинических, лабораторных и инструментальных особенностей орфанных заболеваний легких, а также улучшается организация медицинской помощи таким пациентам.

Литература / References

1. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236. / Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 226–236. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
2. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> / [Clinical guidelines: Cystic fibrosis]. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (in Russian).
3. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf / Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. [National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2016. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf (in Russian).
4. Castellani C., Cuppens H., Macek M.Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
5. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
6. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб: Интермедика; 2002. / Ivashchenko T.E., Baranov V.S. [Biochemical and molecular genetic basis of the pathogenesis of cystic fibrosis]. St. Petersburg: Intermedika; 2002 (in Russian).
7. Айламазян Э.К., Баранов В.С., ред. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. 2-е изд. М. МЕДпресс-информ; 2007. Доступно на: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Prenatalnaya-diagnostika-nasledstvennyh-i-vrozhdennyh-boleznej.pdf> / Aylamazyan E.K., Baranov V.S., eds. [Prenatal diagnosis of hereditary and congenital diseases].

- 2nd Edn. Moscow: MEDpress-inform; 2007. Available at: <https://akusher-lib.ru/wp-content/uploads/2018/11/Prenatalnaya-diagnostika-nasledstvennyh-i-vrozhdennyh-boleznej.pdf> (in Russian).
8. Harper J.C., Wilton L., Trager-Synodinos J. et al. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18 (3): 234–247. DOI: 10.1093/humupd/dmr052.
 9. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
 10. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
 11. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
 12. Miravittles M., Dirksen A., Ferrarotti I. et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α_1 -antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2017.
 13. Faughnan M.E., Mager J.J., Hets S.W. et al. Second International Guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (12): 989–1001. DOI: 10.7326/M20-1443.
 14. McDonald J., Stevenson D.A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>
 15. Sattler E.C., Steinlein O.K. Birt-Hogg-Dubé syndrome. [Updated: 2020]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
 16. Boone P.M., Scott R.M., Marciniak S.J. et al. The genetics of pneumothorax. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (11): 1344–1357. DOI: 10.1164/rccm.201807-1212CI.
 17. Garcia C.K., Talbert J.L. Pulmonary fibrosis predisposition overview. [Updated: 2022]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1230/>
 18. Kropski J.A., Young L.R., Cogan J.D. et al. Genetic evaluation and testing of patients and families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (11): 1423–1428. DOI: 10.1164/rccm.201609-1820PP.
 19. Northrup H., Koenig M.K., Pearson D.A., Au K.S. Tuberous sclerosis complex. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>
 20. Huizing M., Malicdan M.C.V., Gochuico B.R., Gahl W.A. Hermansky-Pudlak syndrome. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>
 21. Gatti R., Perlman S. Ataxia-telangiectasia. [Updated: 2016]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>
 22. Smith C.E., Berglöff A. X-linked agammaglobulinemia. [Updated: 2016]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1453/>
 23. Allenspach E.J., Rawlings D.J., Petrovic A. et al. X-linked severe combined immunodeficiency. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410/>
 24. Shearer W.T., Dunn E., Notarangelo L.D. et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the primary immune deficiency treatment consortium experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (4): 1092–1098. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.044.
 25. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., ред. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 12. М.: Медпрактика-М; 2012. Доступно на: <https://pedklin.ru/images/images/uploads/pages/v12.pdf> / Mizernitskiy Yu.L., Tsaregorodtsev A.D., eds. [Pulmonology of childhood: problems and solutions]. Issue 12. Moscow: Medpraktika-M; 2012. Available at: <https://pedklin.ru/images/images/uploads/pages/v12.pdf> (in Russian).
 26. Кобринский Б.А., Подольная М.А., Богорад А.Е. и др. Регистр редких хронических заболеваний легких у детей. *Врач и информационные технологии.* 2015; (3): 64–69. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/registr-redkih-hronicheskikh-zabolevaniy-legkih-u-detey?ysclid=lewnv975rj382571824> / Kobrinskiy B.A., Podol'naya M.A., Bogorad A.E. [Register of rare chronic lung diseases in children]. *Vrach i informatsionnye tekhnologii.* 2015; (3): 64–69. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/registr-redkih-hronicheskikh-zabolevaniy-legkih-u-detey?ysclid=lewnv975rj382571824> (in Russian).
 27. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014. / Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. [Cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
 28. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: <http://www.medpraktika.ru/books/new/?id=316> / Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondrat'eva E.I., eds. [Cystic fibrosis]. 2nd Edn. Moscow: Medpraktika-M; 2021. Available at: <http://www.medpraktika.ru/books/new/?id=316> (in Russian).
 29. Petrova N., Balinova N., Marakhonov A. et al. Ethnic differences in the frequency of CFTR gene mutations in populations of the European and North Caucasian part of the Russian Federation. *Front. Genet.* 2021; 12: 678374. DOI: 10.3389/fgene.2021.678374.
 30. Ильенкова Н.А., Чикунев В.В., Кондратьева Е.И. Особенности спектра патогенных генетических вариантов гена CFTR у больных муковисцидозом в Красноярском крае. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 178–181. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15043. / Il'enkova N.A., Chikunov V.V., Kondratyeva E.I. [Features of spectrum of pathogenic genetic variants of the CFTR gene in patients with cystic fibrosis from Krasnoyarsk territory]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020; 15 (2): 178–181. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15043 (in Russian).
 31. Шадрин В.В., Кондратьева Е.И., Фурман Е.Г. и др. Основная клинико-лабораторная и генетическая характеристика пациентов с муковисцидозом, проживающих на территории Пермского края, других регионов Приволжского федерального округа и Центрального федерального округа России. *Пермский медицинский журнал.* 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj37148-62. / Shadrina V.V., Kondrat'eva E.I., Furman E.G. et al. [Basic clinico-laboratory and genetic characteristic of patients with mucoviscidosis living in Perm krai, other regions of Privolzhsky federal district and Central federal district of Russia]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2020; 37 (1): 48–62. DOI: 10.17816/pmj37148-62 (in Russian).
 32. Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Воронкова А.Ю. и др. Многообразие протяженных перестроек в гене CFTR у российских больных муковисцидозом. *Медицинская генетика.* 2020; 19 (2): 28–34. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.02.28-34. / Kondratyeva E.I., Petrova N.V., Voronkova A.Yu. et al. [Variety of large rearrangements in the CFTR gene in Russian patients with Cystic Fibrosis]. *Meditsinskaya genetika.* 2020; 19 (2): 28–34. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.02.28-34 (in Russian).
 33. Петрова Н.В., Марахонов А.Ю., Васильева Т.А. и др. Особенности спектра мутаций, выявленных при комплексном исследовании гена CFTR у российских больных муковисцидозом. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (1): 38–46. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-004. / Petrova N.V., Marakhonov A.Yu., Vasil'eva T.A. et al. [Characteristics of the mutation spectrum identified by comprehensive investigation of the CFTR gene in the Russian patients]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2019; 47 (1): 38–46. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-004 (in Russian).
 34. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf

- Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf (in Russian).
35. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
36. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020). *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146. / Kondratyeva E.I., Amelina E.L., Chernukha M.Yu. [Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 135–146. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146 (in Russian).
37. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
38. Lieberman J., Winter B., Sastre A. Alpha₁-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest.* 1986; 89 (3): 370–373. DOI: 10.1378/chest.89.3.370.
39. Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Строкова Т.В. и др. Недостаточность α₁-антитрипсина у детей с патологией печени. *Педиатрия.* 2008; 87 (3): 138–141. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/nedostatochnost-1-antitripsina-u-detey-s-patologiy-pecheni> / Zhurkova N.V., Kondakova O.B., Strokovaya T.V. et al. [α₁-Antitrypsin deficiency in children with liver pathology]. *Pediatrics.* 2008; 87 (3): 138–141. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nedostatochnost-1-antitripsina-u-detey-s-patologiy-pecheni> (in Russian).
40. Stoller J.K., Hupertz V., Aboussouan L.S. Alpha-1 antitrypsin deficiency. [Updated: 2020]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1519/>
41. Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците альфа-1-антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества. *Пульмонология.* 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295. / [Diagnosis and treatment of pulmonary disease in α₁-antitrypsin deficiency: a statement of European Respiratory Society]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295 (in Russian).
42. Страхов С.Н., Розина Н.Н., Соколова Л.В. и др. Болезнь Ослера-Рандю-Вебера с поражением легких у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 1994; 39 (4): 31–33. / Strakhov S.N., Rozinova N.N., Sokolova L.V. et al. [Osler-Rendu-Weber disease with lung involvement in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 1994; 39 (4): 31–33 (in Russian).
43. Kühnel T., Wirsching K., Wohlgemuth W. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2018; 51 (1): 237–254. DOI: 10.1016/j.otc.2017.09.017.
44. van Gent M.W., Post M.C., Snijder R.J. et al. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest.* 2010; 138 (4): 833–839. DOI: 10.1378/chest.09-1849.
45. Blivet S., Cobarzan D., Beauchet A. et al. Impact of pulmonary arteriovenous malformations on respiratory-related quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90937. DOI: 10.1371/journal.pone.0090937.
46. Shovlin C.L., Chamali B., Santhirapala V. et al. Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia: associations with iron deficiency and platelets. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88812. DOI: 10.1371/journal.pone.0088812.
47. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood.* 2021; 137 (7): 888–895. DOI: 10.1182/blood.202008739.
48. Menko F.H., van Steensel M.A., Giraud S. et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (12): 1199–1206. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70188-3.
49. Gunji Y., Akiyoshi T., Sato T. et al. Mutations of the Birt-Hogg-Dubé gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. *J. Med. Genet.* 2007; 44 (9): 588–593. DOI: 10.1136/jmg.2007.049874.
50. Schmidt L.S., Nickerson M.L., Warren M.B. et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76 (6): 1023–1033. DOI: 10.1086/430842.
51. Graham R.B., Nolasco M., Peterlin B., Garcia C.K. Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 39–44. DOI: 10.1164/rccm.200501-143OC.
52. Toro J.R., Wei M.H., Glenn G.M. et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J. Med. Genet.* 2008; 45 (6): 321–331. DOI: 10.1136/jmg.2007.054304.
53. Misago N., Joh K., Yatsuki H. et al. A BHD germline mutation identified in an Asian family with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Acta Derm. Venereol.* 2008; 88 (4): 423–425. DOI: 10.2340/00015555-0439.
54. Fröhlich B.A., Zeitz C., Mátyás G. et al. Novel mutations in the folliculin gene associated with spontaneous pneumothorax. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (5): 1316–1320. DOI: 10.1183/09031936.00132707.
55. Leter E.M., Koopmans A.K., Gille J.J. et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 20 families. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128 (1): 45–49. DOI: 10.1038/sj.jid.5700959.
56. Woodward E.R., Ricketts C., Killick P. et al. Familial non-VHL clear cell (conventional) renal cell carcinoma: clinical features, segregation analysis, and mutation analysis of FLCN. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (18): 5925–5930. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0608.
57. Butnor K.J., Guinee D.G. Jr. Pleuropulmonary pathology of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (3): 395–399. DOI: 10.1097/01.pas.0000183571.17011.06.
58. Ayo D.S., Aughenbaugh G.L., Yi E.S. et al. Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Chest.* 2007; 132 (2): 679–684. DOI: 10.1378/chest.07-0042.
59. Graham R.B., Nolasco M., Peterlin B., Garcia C.K. Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 39–44. DOI: 10.1164/rccm.200501-143OC.
60. Furuya M., Nakatani Y. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinicopathological features of the lung. *J. Clin. Pathol.* 2013; 66 (3): 178–186. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201200.
61. Zbar B., Alford W.G., Glenn G. et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (4): 393–400. Available at: <https://aacrjournals.org/cebip/article/11/4/393/166608/Risk-of-Renal-and-Colonic-Neoplasms-and>
62. Toro J.R., Pautler S.E., Stewart L. et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (10): 1044–1053. DOI: 10.1164/rccm.200610-1483OC.
63. Davis A.M., Wensley D.F., Phelan P.D. Spontaneous pneumothorax in paediatric patients. *Respir. Med.* 1993; 87 (7): 531–534. DOI: 10.1016/0954-6111(93)90009-o.
64. Berlin R. Familial occurrence of pneumothorax simplex. *Acta Med. Scand.* 1950; 137 (4): 268–275. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1950.tb11378.x.
65. Boyd D.H. Familial spontaneous pneumothorax. *Scott. Med. J.* 1957; 2 (5): 220–221. DOI: 10.1177/003693305700200506.
66. Ren H.Z., Zhu C.C., Yang C. et al. Mutation analysis of the FLCN gene in Chinese patients with sporadic and familial isolated primary spontaneous pneumothorax. *Clin. Genet.* 2008; 74 (2): 178–183. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01030.x.
67. Bourneville D.M. Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique. *Arch. Neurol. (Paris).* 1880; 1: 81–91.
68. Orlova K.A., Crino P.B. The tuberous sclerosis complex. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010; 1184: 87–105. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05117.x.
69. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (13): 1345–1356. DOI: 10.1056/NEJMra055323.
70. Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with

- The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

- Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.* 2020; 40 (1): 24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x.
104. Chinn I.K., Chan A.Y., Chen K. et al. Diagnostic interpretation of genetic studies in patients with primary immunodeficiency diseases: A working group report of the Primary Immunodeficiency Diseases Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (1): 46–69. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.009.
 105. Leonardi L., Rivalta B., Cancrini C. et al. Update in primary immunodeficiencies. *Acta Biomed.* 2020; 91 (11, Suppl.): e2020010. DOI: 10.23750/abm.v91i11-S.10314.
 106. Swift M., Morrell D., Cromartie E. et al. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am. J. Hum. Genet.* 1986; 39 (5): 573–583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1684065/>
 107. Bott L., Lebreton J., Thumerelle C. et al. Lung disease in ataxia-telangiectasia. *Acta Paediatr.* 2007; 96 (7): 1021–1024. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00338.x.
 108. Nowak-Węgrzyn A., Crawford T.O., Winkelstein J.A. et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J. Pediatr.* 2004; 144 (4): 505–511. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.12.046.
 109. Schroeder S.A., Swift M., Sandoval C., Langston C. Interstitial lung disease in patients with ataxia-telangiectasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 39 (6): 537–543. DOI: 10.1002/ppul.20209.
 110. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. / Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B. et al. [Mass gain manual for human DNA mass gain analytical sequencing (MPS) mass gain (2018 Revision, Version 2)]. *Meditsinskaya genetika.* 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (in Russian).
 111. Аникаев А.Ю., Ломоносов А.М. Применение секвенирования нового поколения (NGS) в клинической практике. *Лабораторная служба.* 2014; 3 (1): 32–36. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2014/1/032305-2198201415/> / Anikaev A.Yu., Lomonosov A.M. [Clinical applications of next-generation sequencing (NGS)]. *Laboratornaya sluzhba.* 2014; 3 (1): 32–36. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/laboratornaya-sluzhba/2014/1/032305-2198201415/> (in Russian).
 112. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
 113. Воинова В.Ю., Николаева Е.А., Щербакова Н.В., Яблонская М.И. Высокопроизводительное секвенирование ДНК для идентификации генетически детерминированных заболеваний в педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019; 64 (1): 103–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-103-109. / Voinova V.Yu., Nikolaeva E.A., Shcherbakova N.V., Yablonskaya M.I. [High-performance DNA sequencing to identify genetically determined diseases in pediatric practice]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2019; 64 (1): 103–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-103-109 (in Russian).

Поступила: 16.01.23

Принята к печати: 03.03.23

Received: January 16, 2023

Accepted for publication: March 03, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Director, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”, Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of

Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Союза педиатров России; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: orgkomitet@pediatr-russia.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

Leyla S. Namazova-Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; Head of Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief freelance pediatric specialist in preventive medicine, Healthcare Ministry of the Russian Federation, President of the Union of Pediatricians, Russia; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: orgkomitet@pediatr-russia.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования, подготовка текста и литературы, описание особенностей наследственных заболеваний у детей

Авдеев С.Н. — описание наследственных заболеваний взрослых, редактирование текста

Намазова-Баранова Л.С. — концепция и дизайн исследования, обсуждение наследственных заболеваний легких у детей, редактирование текста

Кутев С.И. — координация работы авторской группы, проверка статьи, концепция и дизайн табличных данных по генетике наследственных заболеваний, подготовка части по молекулярной диагностике

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — concept and design of the study, preparation of text and literature, description of the features of hereditary diseases in children

Avdeev S.N. — description of hereditary diseases in adults, text editing.

Namazova-Baranova L.S. — study concept and design, discussion of hereditary lung diseases in children, text editing

Kutsev S.I. — coordination of the work of the author's group, review of the article, concept and design of tabular data on the genetics of hereditary diseases, preparation of the part on molecular diagnostics

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.



Николай Семенович Молчанов (1899–1972) — академик АМН СССР, доктор медицинский наук, профессор, генерал-лейтенант медицинской службы, главный терапевт военно-медицинского управления МО СССР, начальник кафедры терапии усовершенствования врачей № 1 Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, председатель Санкт-Петербургского общества терапевтов имени С.П.Боткина.

Николай Семенович Молчанов родился в городе Гдове Псковской губернии в большой семье священника. В 1918 г. с отличием окончил 10-ю Петербургскую гимназию и поступил на лечебный факультет Военно-медицинской академии. В годы Гражданской войны совмещал учебу с работой санитаром дезинфекционного отдела по борьбе с сыпным тифом.

В 1923 г. по окончании академии Н.С.Молчанов начал практическую деятельность в качестве ординатора инфекционного, а затем 2-го терапевтического отделения 1-го Московского коммунистического военного госпиталя № 3 (ныне ГВКГ им. Н.Н.Бурденко), а также служил младшим врачом 61-го кавалерийского полка. В 1925 г. в составе группы военных советников командирован в особый район Китая. По возвращении назначен старшим ординатором терапевтического отделения, а затем начальником физиотерапевтического отделения Московского военного госпиталя № 3 (ныне ЦВКГ им. П.В.Мандрыка).

В 1931 г. Н.С.Молчанов вернулся в Военно-медицинскую академию в качестве младшего преподавателя кафедры физиотерапии и курортологии, параллельно под руководством профессора Н.Н.Савицкого активно занимался научной деятельностью. В 1935 г. получил ученую степень кандидата медицинских наук, в 1937 г. — назначение на должность старшего преподавателя кафедры пропедевтики внутренних болезней, в 1938 г. защитил докторскую диссертацию, в 1940 г. стал профессором кафедры внутренних болезней.

В годы Великой Отечественной войны Н.С.Молчанов был главным терапевтом армии на Брянском фронте, с июля 1942 г. — главным терапевтом 54-й армии, а затем Волховского (1942–1944), Карельского (1944–1945) и 1-го Дальневосточного (1945) фронтов, а также участником обороны Москвы, Ленинграда, Ленинградско-Новгородской, Выборгско-Петрозаводской, Петсамо-Киркинской и Маньчжурской наступательных операций. Даже в такие тяжелые времена Николай Семенович не прекращал научной деятельности. Признание и известность в медицинском сообществе ему принесли исследования в области пульмонологии. Военные условия заставили глубоко изучить различные поражения легких — пневмониты, кровоизлияния, ателектазы, нагноительные процессы, пневмонии, а также сепсис и газовую инфекцию. Работы, проведенные в эти годы, имеют огромную практическую значимость. Николай Семенович предложил классификацию пневмоний у раненых (1943), одним из первых начал успешно применять для их лечения пенициллин и другие антибактериальные препараты. Под руководством Н.С.Молчанова создан первый терапевтический полевой подвижный госпиталь. Собранный материал по выявлению и лечению заболеваний внутренних органов у раненых и контуженых обобщен в 29-м томе труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1951).

В 1946 г. Н.С.Молчанов в звании генерал-майора медицинской службы вернулся в Военно-медицинскую академию на должность заместителя начальника кафедры госпитальной терапии с курсом военно-полевой терапии, а в 1948 г. возглавил ее. Этой кафедрой, позднее преобразованной в кафедру терапии для усовершенствования врачей, Николай Семенович руководил до конца своей жизни. С 1956 г. он являлся главным терапевтом Министерства обороны СССР, одновременно с 1956 по 1958 гг. возглавлял кафедру клинической и военно-полевой терапии ЦИУВ.

Окончание см. на стр. 272

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
(ФГБНУ «МГНЦ»)**

Институт высшего и дополнительного профессионального образования

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ПУЛЬМОНОЛОГОВ

№ п/п	Наименование программы/аннотации	Кол-во часов	Форма обучения	Целевая аудитория
1.	Бронхоэктазы у детей и взрослых (генетические и клинические аспекты)	36	Очная с ДОТ*	Врачи-генетики, врачи-педиатры, врачи-терапевты, врачи-пульмонологи
2.	Диагностика и лечение муковисцидоза	36	Очная с ДОТ	Врачи-генетики, врачи-педиатры, врачи-терапевты, врачи-пульмонологи, врачи-гастроэнтерологи
3.	Диетологическая и ферментная коррекция при муковисцидозе	36	Очная с ДОТ	Врачи-генетики, врачи-педиатры, врачи-терапевты, врачи-пульмонологи, врачи-диетологи, врачи-гастроэнтерологи, врачи-эндокринологи, врачи-детские эндокринологи
4.	Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с подтвержденным диагнозом спинальная мышечная атрофия 5q	36	Очная с ДОТ	Врачи-неврологи, врачи-генетики, врачи-педиатры, врачи-терапевты, врачи общей практики, врачи-травматологи-ортопеды, врачи-анестезиологи-реаниматологи, врачи-пульмонологи, врачи-гастроэнтерологи, врачи-диетологи, врачи по лечебной физкультуре, врачи по медицинской реабилитации, врачи физической и реабилитационной медицины, врачи по паллиативной медицинской помощи
5.	Муковисцидоз у детей	36	Стажировка	Врачи-генетики, врачи-педиатры, врачи-пульмонологи, врачи-гастроэнтерологи
6.	Дыхательная поддержка у детей, подростков и взрослых в структуре мультидисциплинарного подхода оказания медицинской помощи пациентам со СМА5q	36	Очная, частично в форме стажировки	Врачи-неврологи, врачи-педиатры, врачи-терапевты, врачи общей практики, врачи-анестезиологи-реаниматологи, врачи-пульмонологи, врачи по лечебной физкультуре, врачи по медицинской реабилитации, врачи физической и реабилитационной медицине, врачи по паллиативной медицинской помощи
7.	Проблемы и осложнения течения СМА5q, связанные с состоянием желудочно-кишечного тракта и питанием	36	Очная, частично в форме стажировки	Врачи-диетологи, врачи-гастроэнтерологи, врачи-неврологи, врачи-педиатры, врачи-терапевты, врачи общей практики, врачи-анестезиологи-реаниматологи, врачи-пульмонологи, врачи-эндокринологи, врачи – детские эндокринологи, врачи по паллиативной медицинской помощи

*ДОТ – обучение с применением дистанционных образовательных технологий

По вопросам приема на обучение по программам повышения квалификации врачей следует обращаться:

Отдел организации образовательной деятельности
Института высшего и дополнительного профессионального образования (ИВиДПО) ФГБНУ «МГНЦ» –
<https://med-gen.ru/obrazovanie/dopolnitel-noe-professional-noe-obrazovanie/>
телефон: 8 (499) 320-61-40; e-mail: dpo@med-gen.ru

Заведующая отделом организации образовательной деятельности ИВиДПО – *Сипатова Елена Сергеевна*
Директор ИВиДПО – *Бухарова Татьяна Борисовна*

Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы

Е.И.Кондратьева^{1,2} ✉, А.Ю.Воронкова^{1,2}, Н.Ю.Каширская^{1,3}, С.А.Красовский^{1,4}, М.А.Старинова¹, Е.Л.Амелина⁴, С.Н.Авдеев^{4,5}, С.И.Куцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

С 2011 г. ежегодно формируется регистр больных муковисцидозом (МВ) Российской Федерации. Анализ данных национального регистра, в котором аккумулированы большие объемы клинических и лабораторных показателей, является инструментом для понимания изменений демографических показателей, планирования мер по улучшению качества медицинской помощи и оценки их эффективности. **Целью** исследования явился анализ состояния здоровья российских пациентов с МВ и динамики основных клинико-лабораторных показателей за 2011–2021 гг. **Материалы и методы.** Проанализировано состояние здоровья российских пациентов с МВ на основании данных регистра больных МВ (2011–2021). **Результаты.** По данным анализа установлено увеличение общего числа пациентов с 1 026 до 3 969, а также числа больных, выявленных при помощи неонатального скрининга, до 53,5 % (2021) vs 28,8 % (2011). В 2011 г. генетическое исследование выполнено у 91,8 % пациентов, а в 2021 г. — у 93,6 %, при этом количество выявленных мутаций увеличилось с 80 до 90,5 % соответственно, а число пациентов с невыявленными мутациями снизилось с 9,5 до 3,2 % соответственно. Средний возраст установления диагноза МВ не претерпел изменений (3,3 ± 5,5 года (2011) vs 3,1 ± 6,2 года (2021)), несмотря на увеличение числа пациентов, диагноз у которых установлен при неонатальном скрининге. Разница среднего возраста (M ± SD) пациентов составила 11,5 ± 8,9 года (2011) vs 14 ± 9,8 года (2021)), доля взрослых больных — 24,95 % (2011) vs 27,4 % (2021). В течение 11 лет также претерпела изменения терапия — с 70,9 до 36,4 снизилось число курсов внутривенной терапии, с 8,7 до 70,7 % увеличилось число пациентов, применяющих гипертонический раствор натрия хлорида, до 45 % — ингаляционную противосинегнойную терапию, уменьшилось число случаев использования глюкокортикостероидов. Таргетная терапия применяется с 2018 г., при этом число пациентов, получающих патогенетические препараты, возрастает. **Заключение.** Динамика показателей регистра является показателем здоровья и динамики состояния российских пациентов с МВ. По результатам анализа данных регистра улучшается организация медицинской помощи, прогноз и проведение санитарно-эпидемиологических мероприятий, планирование терапии, оказание помощи регионам в организации амбулаторного наблюдения и микробиологического контроля. Задачей анализа регистра является организация помощи взрослым пациентам. **Ключевые слова:** муковисцидоз, регистр, патогенные варианты гена *CFTR*, спирометрия, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании *Solopharm*.

Этическая экспертиза. Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» одобрен 20.12.12 Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Пациенты и / или их представители подписали добровольное информированное согласие. В связи с переходом на новый формат регистра добровольное информированное согласие с изменениями было одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 21.02.21, протокол № 1 / 2.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2023

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181

Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives

Elena I. Kondratyeva^{1,2} ✉, Anna Yu. Voronkova^{1,2}, Nataliya Yu. Kashirskaya^{1,3}, Stanislav A. Krasovsky^{1,4}, Marina A. Starinova¹, Elena L. Amelina⁴, Sergey N. Avdeev^{4,5}, Sergey I. Kutsev¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

- ² Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region": ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia
- ³ State Budgetary Health Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky": ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia
- ⁴ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

A registry of patients with cystic fibrosis (CF) of the Russian Federation has been compiled annually since 2011. Analysis of the national registry with large amounts of clinical and laboratory data helps understand changes in demographic indicators, plan measures to improve the quality of medical care and evaluate their effectiveness. **Aim.** To analyze health status of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation and the dynamics of key clinical and laboratory parameters from 2011 to 2021. **Methods.** The health status of CF patients was assessed using the registry data from 2011 to 2021. **Results.** The analysis revealed an increase in the total number of patients from 1,026 in 2011 to 3,969 in 2021, in the number of patients identified by neonatal screening from 28.8% to 53.5%, and in coverage by genetic testing from 91.8 to 93.6%. At the same time, the number of mutations detected dropped from 80 to 90.5% and the number of patients with unidentified mutations decreased from 9.5 to 3.2%. The mean age at diagnosis of cystic fibrosis did not change (3.3 ± 5.5 in 2011 and 3.1 ± 6.2 in 2021) despite an increase in the number of patients diagnosed through neonatal screening. There was a difference in $M \pm SD$ age from 2011 to 2021 (11.5 ± 8.9 in 2011 and 14 ± 9.8 in 2021). The proportion of adult patients was 24.95% in 2011 and 27.4% in 2021. The therapy changed over 11 years – the number of courses of intravenous therapy decreased from 70.9 to 36.4%, the number of patients using inhaled antipseudomonal therapy expanded to 45%, the number of patients using hypertonic sodium chloride solution expanded from 8.7 to 70.7%, the use of glucocorticoids decreased. The targeted therapy was introduced in 2018, and the number of patients receiving pathogenetic drugs is growing. **Conclusion.** The observed changes are indicative of the health status of Russian patients with cystic fibrosis. Analysis of registries helps improve the organization of medical care, predict and implement sanitary and epidemic measures, plan therapy, and assist the regions in organizing outpatient monitoring and microbiological control. The registry is analyzed to organize health care for adult patients.

Key words: cystic fibrosis, registry, pathogenic variants of the *CFTR* gene, spirometry, targeted therapy.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The article was prepared with the financial support of Solopharm.

Ethical review. The draft Register of cystic fibrosis patients of the Russian Federation was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on December 20, 2012. The patients with cystic fibrosis and/or their representatives signed an informed consent. When the new format of the registry was introduced, an updated informed consent was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on February 21, 2021, protocol No.1/2.

© Kondratyeva E.I. et al., 2023

For citation: Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Amelina E.L., Avdeev S.N., Kutsev S.I. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 171–181 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181

Появление национальных и многонациональных регистров, в которых аккумулируются большие объемы клинических данных, стало инструментом для улучшения понимания изменений демографических показателей при муковисцидозе (МВ), планирования мер по улучшению качества медицинской помощи, оценки их эффективности. В России с 2011 г. ежегодно формируется регистр больных МВ с единым форматом представления данных, который, однако, дополняется и изменяется в соответствии с требованиями времени и меняющимися реалиями современных знаний о МВ и состоянии системы оказания медицинской помощи больным МВ. В большинстве европейских стран, США, Канаде и Австралии существуют и эффективно функционируют национальные регистры больных МВ. Российский регистр интегрирован с момента его создания в европейский регистр [1, 2], содержит основные показатели для оценки состояния течения МВ у российских пациентов по сравнению с таковым у пациентов европейских стран [3, 4].

Европейский регистр существует с 2008 г. В настоящее время данные своих наблюдений за 52 246 пациентами с МВ представляют 40 стран [2]. Средняя

выживаемость пациентов с МВ неуклонно возрастает и в настоящее время в большинстве европейских стран превышает 40 лет [5, 6].

В Российской Федерации (РФ) с 2011 г. анализируются демографические данные пациентов с МВ и их динамика, диагностические критерии (сроки диагностики, число пациентов с меконияльным илеусом, у которых проводился неонатальный скрининг, данные потовой пробы, ДНК-диагностика), показатели респираторной функции, микробиологического пейзажа, осложнений и терапии. Таким образом реализована возможность проводить мониторинг и контроль над течением заболевания. По данным национального регистра оценивается влияние различных факторов на состояние больных, сравнивается организация медицинской помощи и противоэпидемиологических мероприятий в регионах [2, 7–10].

С 2011 г. регистр больных МВ в РФ являлся проектом общероссийской общественной организации «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом» (президент — профессор *Н.И.Капранов*) и Российского респираторного общества (президент — академик Российской академии наук *А.Г.Чучалин*). С 2019 г. регистр нового формата под эгидой Ассоци-

ации медицинских генетиков и Российского респираторного общества называется «База данных «Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации»». Операторами персональных данных и лицами, обрабатывающими персональные данные, являются с 2019 г. Акционерное общество «Астон Консалтинг» (<http://aston-health.com>) и Ассоциация медицинских генетиков. Преимуществом нового формата регистра является защита персональных данных, фиксированные статистические показатели, в которые невозможно внести изменения без участия оператора (паспортная часть, генотип, диагностика заболевания, генотип). Удобство и простота введения данных позволяет избежать ошибок внесения данных, в связи с этим ожидается снижение числа некорректно введенных показателей. Передача данных третьим лицам осуществляется в деперсонифицированном (обезличенном) виде.

Целью исследования явилось изучение состояния здоровья российских пациентов с МВ и динамики основных клинико-лабораторных показателей за 2011–2021 г. на основании данных регистров.

Материалы и методы

Проанализированы данные регистров российских пациентов с МВ с 2011 по 2021 гг.

Формат регистра соответствует Европейскому Регистру (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* (<https://www.ecfs.eu/ecfspr>); дата обращения: 12.12.22).

Проект «Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации» одобрен 20.12.12 Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России). Пациенты и / или их представители подписали добровольное информированное согласие. В связи с переходом на новый формат регистра добровольное информированное согласие с изменениями одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России 21.02.21, протокол № 1 / 2.

АО «Астон «Консалтинг» является сертифицированным оператором персональных данных (номер записи 77-14-002874 в реестре Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций), имеет аттестат соответствия обеспечения информационной безопасности объекта информатизации подсистемы «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными и клинико-эпидемиологическими данными» в режиме удаленного доступа *Quinta*[®] требованиям безопасности № 11 / 20-021АТТ.

Результаты

В 1-м издании российского регистра (2011) обобщены данные о пациентах ($n = 1\,015$) из 17 регионов РФ, во 2-м — неопубликованные данные (2021) о пациентах ($n = 3\,969$) из 82 регионов РФ (см. рисунок).

Динамика демографических и диагностических показателей за 2011–2021 гг. представлена в табл. 1. За 11 лет число пациентов, включенных в регистр, увеличилось с 1 026 (2011) до 3 969 (2021). Однако по данным программы «14 высокозатратных нозологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, примерное число российских пациентов с МВ составляет 4 230 человек. В РФ есть регионы, которые не участвуют или прекратили участие в национальном регистре, поэтому данные представлены неполностью. Однако за последние годы отмечено присоединение новых регионов-участников регистра.

В течение 11 лет установлено увеличение среднего возраста пациентов с МВ с $11,5 \pm 8,9$ до $14,0 \pm 9,8$ года ($M \pm SD$). Доля взрослых пациентов возросла с 25 до 27,4 % (2021).

Доля взрослых пациентов с МВ, включенных в Европейский регистр, составляет 53,13 %, детей — 46,87 %, медиана возраста установления диагноза МВ — 0,3 года [5].

С 2007 г. проводится неонатальный скрининг на МВ, в связи с этим число пациентов, выявленных по неонатальному скринингу, неуклонно растет. Доля

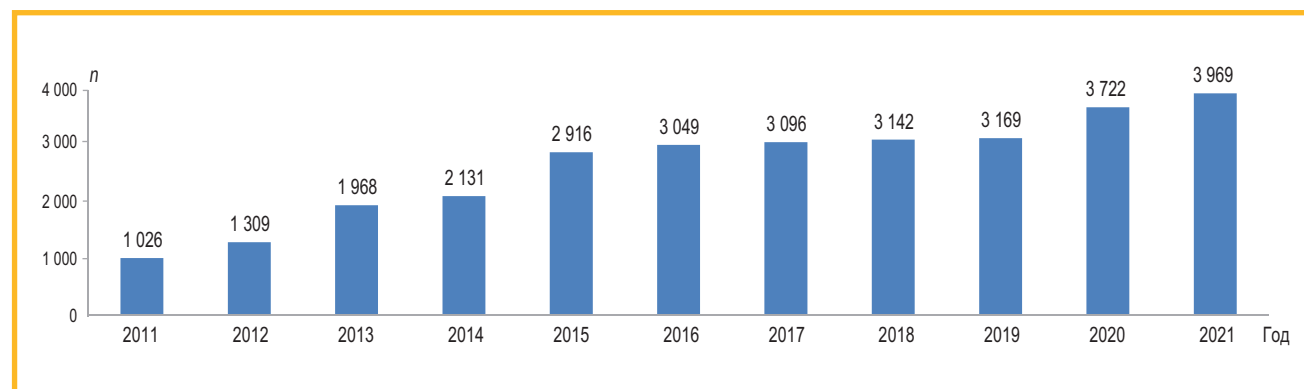


Рисунок. Динамика численности пациентов, включенных в российский регистр (2011–2021)*

Примечание: * — в т. ч. пациенты ($n = 1\,123$), которые не наблюдались в 2021 г.

Figure. Dynamics of the number of patients included in the Russian register (2011 – 2021)*

Note: *, incl. ($n = 1\,123$) patients that were not followed-up in 2021.

Таблица 1
Динамика демографических и диагностических показателей за период 2011–2021 гг.

Table 1
Demographic and diagnostic characteristics in 2011 – 2021

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018г	2019	2020	2021
Общее число больных, <i>n</i>	1 026	1 271	1 739	1 847	2 916	3 049	3 096	3 142	3 169	3 722	3 969
Статус больных:											
• живы, <i>n</i>	1 011	1 251	1 707	1 815	2 877	2 996	3 047	3 091	3 117	2 567	3 923
• умерли, <i>n</i> (%)	15 (1,46)	20 (1,57)	32 (1,84)	32 (1,73)	39 (1,33)	53 (1,73)	49 (1,60)	51 (1,62)	52 (1,57)	32 (0,85)	46 (1,15)
Возраст, годы, <i>M</i> ± <i>SD</i>	11,5 ± 8,9	11,8 ± 8,9	11,9 ± 9,1	12,2 ± 9,4	12,1 ± 9,5	12,2 ± 9,5	12,1 ± 9,4	12,8 ± 9,6	13,2 ± 9,8	13,7 ± 9,7	14,0 ± 9,8
Доля пациентов в возрасте ≥ 18 лет, %	25,0	26,2	25,9	25,7	24,6	24,3	22,3	24,7	25,5	26,5	27,4
Возраст установления диагноза, годы, <i>M</i> ± <i>SD</i>	3,3 ± 5,5	3,5 ± 5,6	3,4 ± 6,1	3,3 ± 5,8	3,2 ± 5,8	3,1 ± 5,8	3,1 ± 6,2	3,1 ± 6,1	3,2 ± 6,4	3,6 ± 6,1	3,1 ± 6,2
Мекониевый илеус, всего, %	5,4	5,7	6,4	7,0	7,3	7,7	8,1	8,5	8,7	8,9	9,2
Диагноз по неонатальному скринингу, %:											
• всего	28,8	32,4	36,0	38,5	40,0	44,7	47,8	48,2	49,7	52,3	53,5
• в отчетном году	78,3	73,8	75,0	79,8	74,6	73,0	66,0	72,9	64,9	80,2	65,8
Умерли, <i>n</i>	15	20	32	32	39	53	49	51	52	32	48
Возраст смерти, годы, <i>M</i> ± <i>SD</i>	15,9 ± 12,7	17,3 ± 8,8	17,1 ± 8,8	14,5 ± 10,4	18,9 ± 10,1	15,9 ± 11,2	22,0 ± 9,9	22,6 ± 9,9	22,5 ± 12,2	17,3 ± 10,7	23,7 ± 10,3

пациентов, выявленных по неонатальному скринингу, увеличилась с 28 (2011) до 53 % (2021).

Средний возраст установления диагноза остается без динамики — $3,3 \pm 5,5$ и $3,1 \pm 6,2$ года (*M* ± *SD*) соответственно.

Средний возраст смерти пациентов увеличился с $15,9 \pm 12,7$ (2011) до $23,7 \pm 10,3$ года (2021), однако в 2020 г. составил $17,3 \pm 10,7$ года.

Отмечается положительная динамика охвата генетическим исследованием и снижение доли невыявленных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* в 2011–2021 гг., в то время как суммарная частота идентифицированных аллелей увеличилась с 80 до 90,5 % за счет оптимизации генетических исследований — создания алгоритма

ДНК-диагностики, включая расширение генетических вариантов на 1-м этапе, секвенирования и поиска крупных перестроек [10] (табл. 2). С течением времени с 69,1 до 84,2 % увеличилось число пациентов с двумя идентифицированными патогенными вариантами, с 9,5 (2011) до 3,2 % (2021) снизилось число пациентов с двумя невыявленными мутациями (табл. 2).

В 2021 г. выявлено 230 патогенных вариантов гена *CFTR*, причем 58 из них уникальны, т. к. отсутствуют в международных базах *CFTR*. При этом для определения патогенности неописанных генетических вариантов, согласно европейским и отечественным клиническим рекомендациям, требуется применение функциональных методов исследования хлорного канала [11, 12].

Таблица 2
Динамика доли пациентов, у которых проведена ДНК-диагностика, и число выявленных патогенных вариантов в течение 11 лет наблюдения, %

Table 2
The proportion of patients who underwent DNA diagnostics and % of detected pathogenic variants during 11 years of follow-up, %

Год	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Число пациентов, <i>n</i>	1 026	1 309	1 968	2 131	2 916	3 049	3 096	3 142	3 169	3 722	3 969
Охват генетическим исследованием	91,8	91,1	87,5	87,7	88,2	90,4	92,4	94,3	95,0	93,0	93,6
Доля выявленных мутаций*	80,0	80,4	79,1	79,5	81,9	84,1	88,3	89,3	90,2	89,9	90,5
Выявлено мутаций:											
• 2*	69,1	69,2	66,1	66,5	70,4	73,4	80,2	82,4	83,5	83,3	84,2
• 1*	21,4	22,4	25,9	25,2	23,1	20,8	16,1	14,0	13,3	13,3	12,7
Обе мутации не выявлены*	9,5	8,4	8,0	8,3	6,5	5,8	3,7	3,7	3,2	3,5	3,2

Примечание: * – доля больных, у которых проведено генетическое исследование.

Note: *, the proportion of patients who underwent a genetic study.

За время наблюдения за российскими пациентами с МВ по мере расширения возможностей ДНК-диагностики, внедрения трехэтапного обследования пациентов с МВ, проведения программы ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России и фонда «Острова» по повышению охвата пациентов с МВ ДНК-диагностикой (2018–2019) (до пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2) и числа обследованных пациентов изменилась структура первых 10 наиболее часто встречающихся патогенных вариантов гена *CFTR* среди российских пациентов с МВ (табл. 3).

В течение 10 лет первые 2 позиции неизменно остаются за патогенными вариантами F508del и CFTRdele2,3 соответственно без явной динамики по частоте. На 3-й позиции остается «чувакская мутация» E92K, но частота ее выявляемости среди обследованных пациентов увеличилась и составила 3,46 % vs 2,65 % (2011). На 4-е место по распространенности среди российских пациентов в 2021 г. вышла т. н. кавказская мутация 1677delT>A (2,25 %), в то время как в 2011 г. ее не было в списке 10 частых патогенных вариантов. Патогенный вариант 2184insA, ранее не выявленный среди частых, в 2021 г. занял 7-е место, его частота составила 1,94 %, а ранее занимавший 7-ю позицию в таблице частых вариантов G542X теперь не является среди 10 частых вариантов гена *CFTR*.

При сравнении наиболее частых мутаций у российских больных с европейскими странами и США показано, что на 1-м месте остается патогенный вариант F508del, но отмечена разница в его распространении: 51,55 (в РФ), 60,41 (в Европе) и 85,8 % (в США). В то же время 2-я по частоте мутация CFTRdele2,3 в РФ в европейских странах составляет всего 0,96 %, а в США не входит в 1-ю десятку по распространенности патогенных вариантов. Второй по частоте вариант G542X в США (4,5 %) и Европе (2,75 %) в РФ занимал в 2011 г. лишь 7-е место (1,33 %), а в 2021 г.

он не входит в список 10 самых частых патогенных вариантов [6, 13].

В регистр вносятся и анализируются основные показатели, характеризующие здоровье пациентов и течение МВ. В табл. 4 представлена динамика (2011–2021) основных клинических и лабораторных показателей.

За период 2011–2021 гг. у пациентов с МВ изменился микробный пейзаж — уменьшилось количество резистентной флоры: доля MRSA составляла 6,4 % (2015), а в 2021 г. снизилась до 4,9 %, доля *Burkholderia cepacia complex* — 7 % (2011) vs 5,5 % (2021). Отмечен рост *Achromobacter spp.* с 3,2 (2014) до 7,6 % (2021). В течение изучаемого периода доля пациентов с микобактериозом несколько уменьшилась — с 1,6 до 1,2 %. В отношении числа пациентов, у которых выявлена *Pseudomonas aeruginosa* (как хронического, так и рецидивирующего течения), и респираторной функции ($M \pm SD$) (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — $84,6 \pm 30,1$ % (2011) vs $86,6 \pm 23,3$ % (2021)) положительная динамика не отмечена. Повышение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) с течением времени было несколько больше — $74,6 \pm 29,4$ (2011) vs $79,2 \pm 28,9$ (2021). Нутритивный статус у детей и взрослых не претерпел значимых изменений за весь период наблюдения. Данный факт можно связать с увеличением числа пациентов из регионов, где система динамического наблюдения пациентов отсутствует.

У пациентов с осложнениями МВ установлена положительная динамика в снижении доли лиц с электролитными расстройствами, что связано с профилактическими мерами, проводимыми сразу после установления диагноза МВ в виде повышенной дотации соли, своевременной коррекции электролитных нарушений в случаях повышенного потоотделения, обучения родителей.

Таблица 3
Частые генетические варианты гена *CFTR* по данным регистров российских пациентов с муковисцидозом в 2011 и 2021 гг. по сравнению с таковыми у пациентов из Европы и США (2020)

Table 3
Common genetic variants of the *CFTR* gene according to the 2011 and 2021 cystic fibrosis patient registries of the Russian Federation compared with common variants in Europe and the USA (2020)

№ п/п	Генетический вариант, %					
	Российская Федерация				США	
	2011		2021		2020	
1	F508del	52,79	F508del	51,55	F508del	85,8
2	CFTRdele2,3	6,32	CFTRdele2,3	6,11	G542X	4,5
3	E92K	2,65	E92K	3,46	N1303K	4,3
4	2184insA	2,02	1677delT>A	2,25	G551D	3,3
5	3849+10kbC>T	1,65	3849+10kbC>T	2,22	W1282X	2,4
6	2143delT	1,65	2143delT	1,98	2789+5G->A	2,2
7	G542X	1,33	2184insA	1,94	3849+10kbC->T	1,9
8	N1303K	1,33	W1282X	1,72	CFTRdele2,3	1,8
9	W1282X	1,11	L138ins	1,64	R117H	1,6
10	L138ins	1,06	N1303K	1,52	1717-1G->T	1,6

Таблица 4
Динамика основных клинических и лабораторных показателей у российских пациентов с муковисцидозом (2011–2021)

Table 4
Dynamics of the main clinical and laboratory parameters from 2011 to 2021 in Russian patients with cystic fibrosis (2011 – 2021)

Показатели	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Микробиологический статус											
<i>Staphylococcus aureus</i> , %	58,4	58,4	53,8	55,3	56,0	58,0	57,1	58,4	61,5	63,1	63,1
MRSA, %	–	–	–	–	6,4	4,0	4,0	4,1	4,1	3,1	4,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , %:											
• хроническое инфицирование	32,3	30,8	31,8	31,1	32,1	31,6	32,4	33,0	34,3	34,1	33,6
• интермиттирующий высеv	15,1	14,5	14,8	14,6	15,1	15,2	14,9	15,0	15,8	16,9	15,4
<i>Burkholderia cepacia</i> complex, %	7,0	6,3	7,9	6,9	6,6	6,0	6,2	5,8	5,5	5,1	5,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , %	3,4	3,8	3,9	3,3	3,4	3,5	3,5	4,3	5,9	5,3	4,3
<i>Achromobacter</i> spp., %	–	–	–	3,2	3,9	4,4	4,6	5,8	6,6	7,6	7,6
Непсевдомонадная грамотрицательная флора, %	13,4	14,9	11,4	10,3	7,5	8,4	14,1	8,9	11,0	–	–
Легочный (нетуберкулезный) микобактериоз, %	1,6	1,2	0,8	0,8	0,9	0,7	0,7	0,9	1,0	1,7	1,2
Респираторная функция, %_{допж.}, M ± SD											
ФЖЕЛ	84,6 ± 30,1	83,9 ± 26,4	84,5 ± 24,5	84,8 ± 25,0	83,4 ± 24,6	83,3 ± 23,5	84,5 ± 23,1	84,6 ± 21,8	84,6 ± 21,6	85,7 ± 22,1	86,6 ± 23,3
ОФВ ₁	74,6 ± 29,4	73,4 ± 28,5	75,2 ± 26,9	75,4 ± 26,9	77,6 ± 26,1	77,6 ± 26,1	77,6 ± 26,1	77,6 ± 26,1	77,6 ± 26,2	78,6 ± 26,5	79,2 ± 28,9
Нутритивный статус											
Медиана перцентиля ИМТ:											
• среди детей	29,0 (55,6)	24,3 (47,4)	31,1 (55,9)	31,6 (51,0)	29,1 (48,8)	26,5 (44,4)	29,5 (50,1)	29,1 (48,9)	30,5 (49,5)	30,2 (52,0)	Н/Д
• среди взрослых	18,8 (3,9)	19,1 (3,6)	18,9 (3,7)	19,0 (4,0)	19,1 (3,9)	19,4 (3,8)	19,1 (3,8)	19,0 (4,2)	19,1 (3,8)	19,1 (3,7)	Н/Д

Примечание: MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела; Н/Д – нет данных.

Снижение числа случаев поражения печени без цирроза связано с появлением четких критериев заполнения данного раздела в регистре. Отмечено снижение числа пациентов с остеопорозом с 14,5 (2011) до 6,4 % (2021). Доля пациентов, у которых наблюдались легочное кровотечение и пневмоторакс, снизилась до 0,6 % (2021). С 3,2 до 4,2 % возросла заболеваемость сахарным диабетом и с 15,0 % (2011) до 36,7 % (2021) – полипозом носа. Динамика частоты осложнений течения МВ среди российских пациентов представлена в табл. 5.

Динамика проводимой терапии и внедрения новых методов лечения пациентов с МВ в РФ представлена в табл. 6. За анализируемый период наблюдения с 8,7 до 70,7 % возросло число пациентов, у которых применяется 7%-ный гипертонический раствор (ГР) натрия хлорида. В РФ 7%-ный ГР с 0,1%-ным раствором гиалуроната натрия зарегистрирован как средство медицинского назначения, что затрудняет его закупки для пациентов с МВ региональными органами здравоохранения. В сложившейся ситуации особое значение приобретает стоимость данной комбинации, что делает более доступным применение средства меди-

цинского назначения 7%-ный ГР с 1%-ным раствором гиалуроната натрия Ингасалин® (ООО «Гротекс», Россия).

С 2019 г. в качестве муколитической терапии у пациентов с МВ применяется ингаляционный маннитол 400 мг 2 раза в день, за 3 года эта цифра увеличилась до 5,8 %. Традиционно сохраняется высокая доля лиц, у которых применяется дорназа альфа – 93,4 % (2011) vs 95,1 % (2021). Отмечено снижение с 70,9 (2011) до 36,4 % доли пациентов, у которых проводится внутривенная антибактериальная терапия. Несколько снизилось число случаев назначения азитромицина в субингибирующих дозировках – с 34,7 (2011) до 25,9 % (2021). Таргетная терапия (ТТ) вносится в регистр с 2018 г., при этом за 4 года доля пациентов, получающих различные патогенетические препараты, увеличилась до 7,5 % (2021).

В течение 11 лет прогрессивно увеличивается число трансплантаций органов у больных МВ (табл. 7). За отчетный период проведено 53 трансплантации легких (на 31.12.21 живы 38 пациентов), 17 трансплантаций печени (живы 14 пациентов), 1 трансплантация почек (пациент жив).

Таблица 5
Динамика осложнений муковисцидоза среди российских пациентов (2011–2021); %

Table 5
Cystic fibrosis complications in Russian patients (2011 – 2021); %

Осложнения заболевания в отчетном году	2011	2018	2019	2020	2021
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	1,3	2,0	2,3	2,5	2,2
Сахарный диабет с применением инсулина	3,2	2,7	3,3	3,2	4,2
Пневмоторакс, при котором потребовалось дренирование	1,5	0,5	0,7	0,7	0,6
Легочное кровотечение	2,6	0,9	1,0	1,5	0,6
Цирроз печени:					
• с портальной гипертензией / гиперспленизмом	4,2	3,9	4,9	4,0	3,9
• без портальной гипертензии / гиперспленизма	4,3	2,2	2,3	3,1	3,4
• о наличии гипертензии неизвестно	0,3	0,4	0,3	0,5	0,1
Поражение печени без цирроза	23,2	11,9	13,0	17,9	15,5
Остеопороз (низкая костная масса)	14,5	6,9	6,4	5,2	6,4
Полипоз верхних дыхательных путей	15,0	28,3	33,4	31,8	36,7
Электролитные расстройства	4,0	2,9	3,2	3,1	3,7

Таблица 6
Динамика применяемой терапии у пациентов с муковисцидозом (2011–2021); %

Table 6
Therapy used by patients with cystic fibrosis (2011 – 2021); %

Терапия в отчетном году	2011	2018	2019	2020	2021
Гипертонический раствор натрия хлорида	8,7	67,6	71,5	72,7	70,7
АБП:					
• ингаляционные	41,3	45,9	46,7	45,7	45,0
• внутривенные	70,9	38,0	33,2	32,3	36,4
• пероральные	69,1	59,4	55,0	57,4	61,4
Бронходилататоры	63,0	49,9	50,5	45,5	47,5
ГКС:					
• ингаляционные	26,8	14,9	14,6	10,3	11,3
• системные	8,3	3,7	3,4	3,6	3,4
Дорназа альфа	93,4	95,7	95,8	95,2	95,1
Азитромицин в субингибирующей дозе	34,7	31,9	30,6	26,5	25,9
Урсодезоксихолевая кислота	93,2	88,6	87,9	88,1	86,4
Панкреатические ферменты	94,2	92,2	90,8	93,3	89,8
Жирорастворимые витамины	88,1	88,9	88,3	91,2	84,2
Кинезитерапия	79,9	80,0	79,4	81,6	73,1
Кислородотерапия	6,2	4,5	4,5	4,4	5,4
Ингибиторы протонной помпы	–	18,8	20,3	23,5	21,2
Ингаляционный маннитол	–	–	3,2	3,9	5,8
ТТ	–	0,35	0,48	0,9	7,35

Примечание: АБП – антибактериальные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; ТТ – таргетная терапия.

Таблица 7
Динамика трансплантаций органов у российских больных муковисцидозом; n (%)

Table 7
Dynamics of organ transplants in Russian patients with cystic fibrosis; n (%)

Трансплантация	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Всего
Легких	1 (1)	2 (2)	2 (1)	1 (0)	9 (7)	6 (6)	8 (6)	9 (7)	7 (4)	5 (1)	3 (3)	53 (38)
Печени	0	1 (1)	0	0	3 (3)	0	0	4 (3)	2 (2)	2 (0)	4 (0)	17 (14)
Почек	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)

Обсуждение

За 11 лет число пациентов с МВ, включенных в российский регистр, увеличилось с 1 026 (2011) до 3 969 (2021). Однако по данным программы «14 высокозатратных нозологий» Минздрава России примерное число пациентов с МВ в РФ составляет 4 230. С 25 (2011) до 27,4 % (2021) возросла доля взрослых пациентов. В течение 11 лет с $11,5 \pm 8,9$ до $14,0 \pm 9,8$ года ($M \pm SD$) увеличился средний возраст пациентов. Однако с учетом того, что по данным Европейского регистра число взрослых пациентов составляет 53,13 % [6], РФ значительно отстает по этому показателю от европейских стран. Незначительное увеличение доли взрослых пациентов, включенных в российский регистр, в целом связано с добавлением в регистр новых регионов, в которых еще отсутствует динамическое наблюдение за пациентами с МВ, не налажена служба амбулаторной помощи, в большинстве регионов страны не созданы условия для наблюдения за взрослыми пациентами с МВ, которые вынуждены обращаться в московский центр по мере возможности.

Несмотря на увеличение с 28 (2011) до 53 % (2021) доли больных МВ, выявленных при неонатальном скрининге, средний возраст установления диагноза остается без динамики — $3,3 \pm 5,5$ года vs $3,1 \pm 6,2$ года ($M \pm SD$) соответственно, что, возможно, связано с совершенствованием настороженности врачей и большим числом пациентов с диагнозом, установленным по клиническим проявлениям, родившихся до внедрения неонатального скрининга.

Средний возраст смерти пациентов повысился с $15,9 \pm 12,7$ (2011) до $23,7 \pm 10,3$ года (2021), однако в 2020 г. он составил $17,3 \pm 10,7$ года. Возможно, в 2020 г. снижение возраста смерти связано с пандемией новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Увеличение суммарной частоты идентифицированных аллелей с 80 до 90,5 % произошло за счет оптимизации генетических исследований — создания алгоритма ДНК-диагностики, включая расширение генетических вариантов на 1-м этапе, секвенирование и поиск крупных перестроек. С течением времени доля пациентов с 2 идентифицированными патогенными вариантами увеличилась с 69,1 до 84,2 %, а с 2 невыявленными мутациями — снизилась с 9,5 до 3,2 %. В течение 10 лет первые 2 позиции неизменно остаются за патогенными вариантами F508del и CFTRdele2,3 соответственно, без явной динамики частоты. Выявляемость «чуважской мутации» E92K по сравнению с 2011 г. увеличилась и составила 3,46 %. Увеличение распространенности патогенного варианта 1677delT>A до 2,25 % связано с включением в регистр данных пациентов из кавказских республик и работой лаборатории эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» Минобрнауки России. При сравнении наиболее частых мутаций у пациентов из РФ, европейских стран и США отмечена разница в распространенности патогенного варианта F508del: 51,55 (в РФ), 60,41 (в Европе) и 85,8 % (в США). Патогенный вариант CFTR dele2,3 в РФ и европейских странах составляет всего 0,96 %, а в США не входит в 1-ю десятку [6].

За период 2011–2021 гг. уменьшилось количество резистентной флоры: доля MRSA в 2015 г. составляла 6,4 %, а в 2021 г. снизилась до 4,9 %, доля *Burkholderia cepacia complex* — с 7 (2011) до 5,5 % (2021), что, безусловно, говорит об эффективности противоэпидемических мер, принимаемых врачебным сообществом (микробиологический мониторинг, разделение потоков пациентов, агрессивная антибактериальная терапия при первом высеве *Burkholderia cepacia complex* и т. д.). Настораживает рост *Achromobacter spp.* с 3,2 (2014) до 7,6 % (2021). Возможно, это связано с улучшением диагностических возможностей микробиологических лабораторий и повышением их информированности. В течение изучаемого периода число пациентов с микобактериозом снизилось с 1,6 до 1,2 %, хотя число лиц, направляемых на это обследование, растет с каждым годом. К сожалению, не отмечено отчетливой положительной динамики доли пациентов, инфицированных *P. aeruginosa* как хронического, так и рецидивирующего течения.

Факт отсутствия положительной динамики нутритивного статуса пациентов с МВ (как взрослых, так и детей) можно связать с увеличением доли пациентов из регионов, где отсутствует система динамического наблюдения.

При анализе числа пациентов с осложнениями МВ отмечена положительная динамика в снижении доли пациентов с электролитными расстройствами, что связано с введением неонатального скрининга, профилактическими мерами, проводимыми сразу после установления диагноза в виде повышенной дотации соли, своевременной коррекции электролитных нарушений в случаях повышенного потоотделения, а также обучением родителей. Снижение числа пациентов с поражением печени без цирроза связано с появлением четких критериев заполнения данного раздела в регистре. Снижение числа пациентов с остеопорозом с 14,5 (2011) до 6,4 % (2021) связано с профилактическими мероприятиями в виде повышенными дотациями витамина D, препаратов кальция, коррекцией кишечного синдрома. Увеличение числа пациентов с сахарным диабетом с 3,2 до 4,2 % соответствует росту числа взрослых пациентов. Увеличение числа случаев полипоза носа с 15,0 % (2011) до 36,7 % (2021) связано не только с совершенствованием диагностики и настороженности врачей, но и регулярным динамическим наблюдением.

Изменение схемы терапии связано с внесением в протоколы ведения пациентов новых ее видов. С 8,7 до 70,7 % возросло число пациентов, у которых применяется 7%-ный ГР натрия хлорида. Это связано также с информированием врачей и пациентов о быстром муколитическом эффекте 7%-го ГР как регидранта и его способностью ингибировать рост *P. aeruginosa* в биопленках. По результатам исследований показано, что уже 3%-ный ГР способен ингибировать рост *P. aeruginosa* в биопленках, которые обнаруживались на эндотрахеальных трубках через 24 ч после их установки [14, 15].

Кроме того, ГР ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов [16].

Следует отметить, что в состав медицинского изделия Ингасалин® также входит высокомолекулярная гиалуроновая кислота массой > 1 млн Да, что обуславливает ее высокую противовоспалительную активность, при которой снижается риск нежелательных реакций [17].

При использовании ингаляционного медицинского изделия Ингасалин® форте 7 % на модели блеомицинового фиброза легких у крыс продемонстрирована способность на 87,5 % уменьшать выраженность альтерационных и фибротических изменений в органе, вызываемых токсикантом. Таким образом, при применении препарата Ингасалин® форте 7 % минимизируется выраженность интерстициально-десквамативных и фиброзных изменений в легких [18].

Дополнительным удобством является возможность применения препарата Ингасалин® 3- и 7%-ной концентраций раствора NaCl. В раннем детском возрасте, как правило, терапия начинается с 3%-ной концентрации раствора и последовательно повышается до 7%-ной.

С 2019 г. в качестве муколитической терапии у пациентов с МВ применяется маннитол; за 3 года число случаев его применения увеличилось до 5,8 %. Доля пациентов, которым назначается дорназа альфа, на фоне появления на российском рынке отечественного биоаналога (2020–2021) не снизилась и остается по-прежнему высокой. Снижение применения глюкокортикостероидной терапии свидетельствует о некотором улучшении состояния здоровья пациентов. При включении в базисную терапию ингаляционных противосинегнойных препаратов у пациентов, инфицированных *P. aeruginosa*, число курсов внутривенной антибактериальной терапии понизилось с 70,9 (2011) до 36,4. Применение азитромицина с противовоспалительной целью снизилось с 34,7 (2011) до 25,9 % (2021), хотя доля пациентов с хронической *P. aeruginosa*, при которой азитромицин назначается в субингибирующих дозировках, не уменьшилась с течением времени.

Особый интерес представляет увеличение числа пациентов, получающих ТТ (эти данные вносятся в регистр с 2018 г.). За эти 4 года доля пациентов, получающих различные патогенетические препараты, прогрессивно увеличивается и составляет 7,5 % (2021). ТТ в 2021 г. в основном получали дети, которые обеспечиваются через Фонд поддержки детей с жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра». В РФ в целом ТТ стартовала на 1 десятилетие позднее, чем в экономических развитых странах Европы и Северной Америки.

Заключение

В регистре пациентов с МВ содержится информация, которая позволяет врачам и организаторам здравоохранения не только объективно оценивать состояние здоровья пациентов с МВ, эффективность разных методов терапии МВ и объем доступной медицинской помощи в разных регионах РФ, но и совершенство-

вать организацию помощи пациентам и разрабатывать клинические рекомендации. По результатам анализа данных регистра установлено, что основной задачей является не только создание специализированных центров, особенно для взрослых пациентов, но и обеспечение их ТТ, при этом требуются организация ежеквартального динамического наблюдения за пациентами квалифицированных специалистов и разработка организационных решений по внедрению необходимых методов исследования. При решении организационных проблем и доступности применения ТТ у взрослых больных МВ, несомненно, увеличится не только доля взрослых пациентов, но и продолжительность жизни российских больных МВ.

Формат регистра пациентов с МВ позволяет получить точные эпидемиологические данные о заболевании, провести клинико-микробиологические и генетические корреляции для получения новых знаний о болезни и оценить новые возможности диагностики, терапии и профилактики, наметить пути повышения качества медицинской помощи.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf [Дата обращения: 05.12.22].
2. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Updated: February 13, 2019. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project> [Accessed: December 12, 2022].
3. Salvatore D., Buzzetti R., Mastella G. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 5: Update 2012–2015 on lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (11): 1251–1263. DOI: 10.1002/ppul.23473.
4. Vongthilath R., Richaud Thiriez B., Dehillotte C. et al. Clinical and microbiological characteristics of cystic fibrosis adults never colonized by *Pseudomonas aeruginosa*: analysis of the french CF registry. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0210201. DOI: 10.1371/journal.pone.0210201.
5. McKone E.F., Ariti C., Jackson A. et al. Survival estimates in European cystic fibrosis patients and the impact of socioeconomic factors: a retrospective registry cohort study. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (3): 2002288. DOI: 10.1183/13993003.02288-2020.
6. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry annual data report. 2020. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSR_Report_2020_v1.0%202807Jun2022%29_website.pdf [Accessed: December 10, 2022].
7. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2013; (2): 27–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32.
8. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Регистр как средство улучшения качества медицинской помощи больным муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (3): 96–100. DOI: 10.15690/pf.v9i3.330.
9. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровнический В.И. и др. Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь. *Пульмонология.* 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306.
10. Красовский С.А., Черняк А.В., Воронков А.Ю. и др. (ред.). Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016. М.: Медпрактика-М; 2018. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf [Дата обращения: 05.12.22].
11. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Дата обращения: 10.12.22].

12. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
13. European Cystic Fibrosis Society. Patient Registry. 2021. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> [Accessed: December 10, 2022].
14. Michon A.L., Jumas-Bilak E., Chiron R. et al. Advances toward the elucidation of hypertonic saline effects on *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e90164. DOI: 10.1371/journal.pone.0090164.
15. Thorarindottir H.R., Kander T., Holmberg A. et al. Biofilm formation on three different endotracheal tubes: a prospective clinical trial. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 382. DOI: 10.1186/s13054-020-03092-1.
16. Mitra S., Schiller D., Anderson C. et al. Hypertonic saline attenuates the cytokine-induced pro-inflammatory signature in primary human lung epithelia. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189536. DOI: 10.1371/journal.pone.0189536.
17. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
18. Семивеличенко Е.Д., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В., Карев В.Е. Эффективность медицинского изделия на основе гипертонического раствора натрия хлорида (7 %) и натрия гиалуроната (0,1 %) на модели экспериментального фиброза легких. *Фарматека.* 2022; 29 (10): 31–36. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.10.31-36.
19. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry annual data report. 2020. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf [Accessed: December 10, 2022].
20. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. [A role of Moscow regional register for management of cystic fibrosis patients]. *Pul'monologiya.* 2013; (2): 27–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32 (in Russian).
21. Asherova I.K., Kapranov N.I. [The register as a means of improving the quality of mucoviscidosis patients' treatment]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2012; 9 (3): 96–100. DOI: 10.15690/pf.v9i3.330 (in Russian).
22. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Bobrovichiy V.I. et al. [Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306 (in Russian).
23. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkov A.Yu. et al. (eds.). [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2016]. Moscow: Medpraktika-M; 2018. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf [Accessed: December 05, 2022] (in Russian).
24. [Cystic fibrosis (cystic fibrosis)]. Clinical guidelines. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Accessed: December 10, 2022] (in Russian).
25. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
26. European Cystic Fibrosis Society. Patient Registry. 2021. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> [Accessed: December 10, 2022].
27. Michon A.L., Jumas-Bilak E., Chiron R. et al. Advances toward the elucidation of hypertonic saline effects on *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e90164. DOI: 10.1371/journal.pone.0090164.
28. Thorarindottir H.R., Kander T., Holmberg A. et al. Biofilm formation on three different endotracheal tubes: a prospective clinical trial. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 382. DOI: 10.1186/s13054-020-03092-1.
29. Mitra S., Schiller D., Anderson C. et al. Hypertonic saline attenuates the cytokine-induced pro-inflammatory signature in primary human lung epithelia. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189536. DOI: 10.1371/journal.pone.0189536.
30. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
31. Semivelichenko E.D., Ivkin D.Yu., Okovity S.V. et al. Efficiency of a medical product based on hypertonic sodium chloride (7%) and sodium hyaluronate (0.1%) in experimental pulmonary fibrosis model. *Farmateka.* 2022; 29 (10): 31–36. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.10.31-36 (in Russian).

Поступила: 22.12.22
Принята к печати: 21.01.23

References

1. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf [Accessed: December 05, 2022] (in Russian).
2. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry. Updated: February 13, 2019. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/project> [Accessed: December 12, 2022].
3. Salvatore D., Buzzetti R., Mastella G. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 5: Update 2012–2015 on lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (11): 1251–1263. DOI: 10.1002/ppul.23473.
4. Vongthilath R., Richaud Thiriez B., Dehillotte C. et al. Clinical and microbiological characteristics of cystic fibrosis adults never colonized by *Pseudomonas aeruginosa*: analysis of the french CF registry. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0210201. DOI: 10.1371/journal.pone.0210201.
5. McKone E.F., Ariti C., Jackson A. et al. Survival estimates in European cystic fibrosis patients and the impact of socioeconomic factors: a retrospective registry cohort study. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (3): 2002288. DOI: 10.1183/13993003.202288-2020.
6. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry annual data report. 2020. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf [Accessed: December 10, 2022].
7. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. [A role of Moscow regional register for management of cystic fibrosis patients]. *Pul'monologiya.* 2013; (2): 27–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-2-27-32 (in Russian).
8. Asherova I.K., Kapranov N.I. [The register as a means of improving the quality of mucoviscidosis patients' treatment]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2012; 9 (3): 96–100. DOI: 10.15690/pf.v9i3.330 (in Russian).
9. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Bobrovichiy V.I. et al. [Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306 (in Russian).
10. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkov A.Yu. et al. (eds.). [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2016]. Moscow: Medpraktika-M; 2018. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf [Accessed: December 05, 2022] (in Russian).
11. [Cystic fibrosis (cystic fibrosis)]. Clinical guidelines. 2021. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> [Accessed: December 10, 2022] (in Russian).
12. Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
13. European Cystic Fibrosis Society. Patient Registry. 2021. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry> [Accessed: December 10, 2022].
14. Michon A.L., Jumas-Bilak E., Chiron R. et al. Advances toward the elucidation of hypertonic saline effects on *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e90164. DOI: 10.1371/journal.pone.0090164.
15. Thorarindottir H.R., Kander T., Holmberg A. et al. Biofilm formation on three different endotracheal tubes: a prospective clinical trial. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 382. DOI: 10.1186/s13054-020-03092-1.
16. Mitra S., Schiller D., Anderson C. et al. Hypertonic saline attenuates the cytokine-induced pro-inflammatory signature in primary human lung epithelia. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189536. DOI: 10.1371/journal.pone.0189536.
17. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27 (11): 870–878. DOI: 10.1007/s12325-010-0076-8.
18. Semivelichenko E.D., Ivkin D.Yu., Okovity S.V. et al. Efficiency of a medical product based on hypertonic sodium chloride (7%) and sodium hyaluronate (0.1%) in experimental pulmonary fibrosis model. *Farmateka.* 2022; 29 (10): 31–36. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.10.31-36 (in Russian).

Received: December 22, 2022

Accepted for publication: January 21, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Воронкова Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; ведущий научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Leading Researcher, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: voronkova111@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>)

Каширская Наталия Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; профессор кафедры педиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor of the Department of Pediatrics, State Budgetary Health Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky"; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovsky, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Старинова Марина Александровна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: registrycfrf@gmail.com
Marina A. Starinova, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-

исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 410-67-00; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 410-67-00; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования
Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л. — набор клинического материала

Старинова М.Ю. — обработка баз данных

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. — написание текста

Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Куцев С.И., Авдеев С.И. — редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — the concept and design of the study

Voronkova A.Yu., Krasovsky S.A., Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L. — a set of clinical material

Starinova M.Yu. — database processing

Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu. — writing the text

Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Kashirskaya N.Yu., Kutsev S.I., Avdeev S.N. — editing

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Функция ионных каналов эпителиальных клеток при муковисцидозе

Ю.Л.Мельяновская^{1,2} ✉, Е.И.Кондратьева^{1,2}, А.М.Будаева²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене *CFTR*, который регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) через мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки экзокринных желез. Нарушение функции белка *CFTR* приводит к снижению пассажа ионов хлора через мембраны клеток и нарушению пассажа ионов натрия, бикарбонат-ионов, воды. **Целью** исследования явилось комплексное изучение функционирования хлорного и альтернативных (натриевых и кальциевых) каналов эпителия у пациентов с МВ в возрастном аспекте с использованием функциональных тестов *in vitro*. **Материалы и методы.** Использованы данные историй болезни пациентов с МВ и метод определения разницы кишечных потенциалов. **Результаты.** Установлено, что с возрастом снижается функция кальциевого канала у людей без МВ и носителей «тяжелых» генотипов при МВ. Функция натриевого, хлорного, кальциевого каналов ниже во всех возрастных группах у пациентов с МВ по сравнению с таковой у лиц контрольной группы ($p < 0,05$). При сравнении групп пациентов с «тяжелым» и «мягким» генотипами выявлены статистически значимые различия в ответ на применение форсколина ($p < 0,05$), при «мягких» генотипах действует остаточная функция *CFTR*-канала, которая снижается с возрастом. **Заключение.** Впервые описаны особенности функционирования хлорного и альтернативных каналов в возрастном аспекте при МВ с учетом генотипа пациентов.

Ключевые слова: *CFTR*, муковисцидоз, определение разности кишечных потенциалов, ионные каналы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на выполнение научно-исследовательских работ.

Этическая экспертиза. Исследование и форма информированного добровольного согласия были одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 15.10.18 (председатель Этического комитета — профессор Л.Ф.Курило).

© Мельяновская Ю.Л. и соавт., 2023

Для цитирования: Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Будаева А.М. Функция ионных каналов эпителиальных клеток при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 182–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-182-188

Function of ion channels of epithelial cells in cystic fibrosis

Yulia L. Melyanovskaya^{1,2} ✉, Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Ayuna M. Budaeva²

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

Abstract

Cystic fibrosis is a systemic hereditary disease caused by mutations in the *CFTR* gene, which regulates the transport of electrolytes (mainly chloride) across the membranes of the epithelial cells that line excretory ducts of exocrine glands. Dysfunction of the *CFTR* protein reduces passage of chloride ions through cell membranes and disrupts the passage of sodium ions, bicarbonate ions, and water. **The aim** of the study was to analyze comprehensively functioning of chloride and alternative (sodium and calcium) channels in the epithelium of patients with cystic fibrosis in relation to the age using functional tests *in vitro*. **Methods.** We used data from medical histories of patients with cystic fibrosis and intestinal current measurements. **Results.** The function of the calcium channel decreased with age in people without cystic fibrosis and carriers of “severe” genotypes. The function of sodium, chloride, and calcium channels was lower in all age groups of patients with cystic fibrosis compared to controls ($p < 0.05$). When comparing groups of patients with “severe genotype” and “mild genotype”, statistically significant differences were found in response to forskolin ($p < 0.05$). Patients with “mild” genotypes had a residual function of the *CFTR* channel which decreased with age. **Conclusion.** For the first time, the functioning of chloride and alternative channels in cystic fibrosis have been described in relation to the age and the genotype of patients.

Key words: *CFTR*, cystic fibrosis, intestinal current measurement method, ion channels.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The work was carried out under the state research task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Ethical review. The study and the informed voluntary consent form were approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on October 15, 2018 (Professor L.F.Kurilo was Chairman of the Ethics Committee).
© Melyanovskaya Y.L. et al., 2023

For citation: Melyanovskaya Y.L., Kondratyeva E.I., Budaeva A.M. Function of ion channels of epithelial cells in cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 182–188 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-182-188

Ионные каналы представляют собой белки, связанные с мембраной пор, которые обеспечивают движение ионных потоков между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями и внутриклеточными компартментами (митохондрии, хлоропласты, пероксисомы, лизосомы, эндоплазматический ретикулум, ядро клетки и аппарат Гольджи). Около 1,5 % генома человека кодирует > 400 ионных каналов. Кроме того, при гетеромеризации и альтернативном сплайсинге еще больше увеличивается функциональное разнообразие ионных каналов [1–3].

Большинство ионных каналов являются селективными, поскольку они могут различать электрический заряд и размер ионов и обеспечивать однонаправленное движение только определенного иона (в основном K^+ , Na^+ , Ca_2^+ или Cl^- и т. д.) через пору. При изменениях ионных потоков и, следовательно, вариации электрического заряда через мембраны контролируется практически каждое клеточное событие, включая сокращение, проводимость нейронов, секрецию, пролиферацию и гибель клеток. Следовательно, аномальные изменения ионных градиентов могут лежать в основе возрастного снижения физиологических функций. Кроме того, нарушение работы ионных каналов часто связано со снижением функции органов в процессе старения [4].

Муковисцидоз (МВ) — системное наследственное заболевание, обусловленное изменениями в гене *CFTR*, который регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) через мембраны эпителиальных клеток.

В настоящее время описаны > 2 000 генетических вариантов гена *CFTR* [5]. Генетические варианты I–III классов приводят к прекращению функции хлорного канала и относятся к «тяжелым» генетическим вариантам, тогда как при генетических вариантах IV–VI классов сохраняется остаточная функция хлорного канала, что позволяет объединить их в группу «мягких» генетических вариантов [5].

При нарушении функции белка CFTR снижается пассаж ионов хлора через мембраны клеток, при этом также нарушается пассаж ионов натрия, бикарбонат-ионов, воды. Происходит дегидратация апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости всех секретов, что является ключевым фактором в развитии патологического процесса в том или ином органе [5]. Таким образом, МВ является мультисистемным заболеванием, поражающим преимущественно дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт, поджелудочную железу, печень, а также ряд других органов (слюнные, потовые железы, репродуктивную систему), обусловленным универсальным повреждением мембран всех клеток организма.

Формирование и поддержание жидкостного пространства на апикальной поверхности эпителия имеет решающее значение для нормальной функции многих систем органов. К примеру, состояние слоя поверхностной жидкости, выстилающей дыхательные пути, жизненно важно для мукоцилиарного клиренса, как и образование водянистого щелочного секрета, обладающего благодаря ионам HCO_3^- высокой буферной емкостью, и необходимо для секреции пищеварительных ферментов поджелудочной железой и их доставки в просвет кишечника, а в кишечнике — поддержание соответствующего уровня просветной жидкости для пищеварения.

Исследование активной секреции хлора и вторичных посредников (*second-messenger pathways* — внутриклеточные сигнальные молекулы, высвобождаемые в ответ на стимуляцию рецепторов и вызывающие активацию первичных эффекторных белков) стало возможным, когда по данным исследования, смоделированного на биоптатах кишечника кроликов, помещенных в камеры Уссинга и стимулированных циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) или агентами, которые увеличивают его клеточную активность, было установлено, что увеличенная секреция жидкости, вызванная кишечной инфекцией *Vibrio cholerae*, связана с активным процессом секреции хлора [6]. При этом перечислены основные принципы транспорта натрия и хлоридов [7], а в течение следующего десятилетия установлена их молекулярная идентичность. Повышение клеточного цАМФ, обусловленное многочисленными первичными агонистами (протеинкиназы А, ионы калия), вызывает секрецию анионов, стимулируя 3 основных транспортных процесса:

- апикальный анионный канал CFTR;
- базолатеральные К-каналы по крайней мере 2 типов (калиевые каналы внутреннего выпрямления, потенциал-зависимые калиевые каналы);
- базолатеральный канал, связанный с натрием процесс проникновения хлоридов NKCC1 ($Na/K/2Cl$ cotransporter-1).

Известно, что продолжительность жизни пациентов с МВ значительно ниже таковой в общей популяции. По данным национального регистра МВ, за 2020 г. средний возраст пациентов составил $13,7 \pm 9,7$ года, при этом доля взрослых составляет 26,5 % [8]. Заболевание рассматривается как модель ускоренного старения [9]. Исследование работы хлорного и альтернативных каналов (натриевого, кальциевого) позволит понять как степень нарушения работы хлорного канала, так и компенсаторные возможности альтернативных каналов. Изучение изменения работы каналов с возрастом при мутациях гена *CFTR*

не проводилось. Эти данные могут стать основой для разработки новых подходов к терапии заболевания с учетом возрастных особенностей.

Целью работы явилось комплексное исследование функционирования хлорного и альтернативных (натриевых и кальциевых) каналов кишечного эпителия в возрастном аспекте при различных вариантах гена *CFTR* с использованием функциональных тестов *in vitro*.

Материалы и методы

Обследованы пациенты с МВ ($n = 48$) с «тяжелым» (варианты I–II классов) ($n = 19$) и «мягким» (варианты IV–V классов) генотипами ($n = 11$). Контрольную группу составили здоровые добровольцы ($n = 18$). Средний возраст пациентов контрольной группы составил в 28,98 года, лиц с «тяжелым» генотипом — 14,15 года, с «мягким» генотипом — 16 лет.

Пациенты были распределены в 3 возрастные группы: 4–10, 11–18 и старше 18 лет.

Забор ректальных биоптатов проводился на оборудовании *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps (model #FB-23OU)*. Исследование методом определения разницы кишечных потенциалов проводилось согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 [10] по следующему алгоритму:

- на 1-м этапе проводилась калибровка каждой рециркуляционной камеры в отдельности на приборе VCC MC 8B421 *Physiologic Instrument* (Сан-Диего, США). Учитывались физические факторы, такие как наличие воздуха в контактных наконечниках с агаром и сопротивление жидкости, а также факторы окружающей среды: отсутствие вибраций вблизи оборудования, случайные контакты с электродами, отсутствие посторонних работающих приборов в кабинете;
- на 2-м этапе после калибровки прибора в камеру помещался ректальный биопсийный материал. Забор биоптатов проводился с использованием оборудования *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps (model #FB-23OU)* согласно инструкции. Размер биоптата составлял 3–5 мм. Биопсийный материал помещался в специальный слайдер,

который далее вставлялся в камеру. Камеры заполнялись раствором буфера *Meyler*. Буфер готовился перед исследованием, в него входили 105 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 1,3 мМ CaCl₂·6H₂O, 20,2 мМ NaHCO₃, 0,4 мМ NaH₂PO₄·H₂O, 0,3 мМ Na₂HPO₄, 1,0 мМ MgCl₂·6H₂O, 10 мМ HEPES и 10 мМ *D-glucose*, а также 0,01 мМ индометацина. Регистрация исследования начиналась с записи базального тока короткого замыкания ($\mu\text{A} / \text{cm}^2$) (стадия преамилорид);

- на 3-м этапе последовательно добавлялись следующие стимуляторы: амилорид (натриевый канал), форсколин / IBMX (хлорный канал), гинестеин (хлорный канал), карбахол (кальциевый канал), DIDS (анионный транспорт), в конце — гистамин (кальциевый канал).

Исследование завершалось после записи базального тока короткого замыкания. Группу контроля составили здоровые добровольцы, а пациенты с МВ, гомозиготные по F508del, — группу сравнения (F508del/F508del) [11].

Исследование проводилось специалистами научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (заведующая — профессор *Е.И.Кондратьева*).

Статистическая обработка проводилась с использованием программ *Excel Microsoft Office* и *Statistica 8.0*. Для оценки различий между выборками использовались критерий Краскела–Уоллиса, U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони; для признания различий достоверными принят уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты

По результатам анализа функционирования ионных каналов у пациентов контрольной группы показано, что функционирование натриевого и хлорного каналов с возрастом не изменяется, а функция кальциевого канала — снижается ($p < 0,05$). Вероятно, это связано со снижением проницаемости клеточных мембран в течение жизни (табл. 1).

Таблица 1
Функция ионных каналов у контрольной группы (здоровых) в зависимости от возраста; Me (Q1; Q3)

Table 1
Function of ion channels in the control group (healthy) depending on the age; Me (Q1; Q3)

$\Delta \text{ISC}, \mu\text{A} / \text{cm}^2$	Амилорид (натриевый канал)	Форсколин (хлорный канал)	Гистамин (кальциевый канал)
Дети 4–10 лет (1-я группа; $n = 3$)	1,5 (1,5; 6,5)	27,0 (23,0; 30,0)	171,0 (154,0; 199,5)
Дети 11–18 лет (2-я группа; $n = 5$)	4,5 (2,8; 5,8)	28,0 (21,3; 31,0)	118,0 (85,8; 149,8)
Взрослые (3-я группа; $n = 10$)	3,0 (1,5; 11,0)	24,0 (11,0; 37,5)	100,8 (68,0; 124,0)
p	0,927	0,731	$p = 0,021$ $p_{1-2} = 0,257$ $p_{1-3} = 0,017$ $p_{2-3} = 0,916$

Таблица 2
Функция ионных каналов у пациентов с муковисцидозом с мутациями I–II класса («тяжелыми»)
в зависимости от возраста; Me (Q1; Q3)

Table 2
Function of ion channels in patients with cystic fibrosis with class I–II mutations (severe) depending on the age;
Me (Q1; Q3)

Δ ISC, $\mu\text{A} / \text{cm}^2$	Амилорид (натриевый канал)	Форсколин (хлорный канал)	Гистамин (кальциевый канал)
Дети 4–10 лет (1-я группа; $n = 9$)	22,0 (9,3; 27,5)	1,5 (1,3; 2,5)	9,5 (7,3; 15,5)
Дети 11–18 лет (2-я группа; $n = 5$)	7,0 (6,8; 12,3)	2,5 (1,3; 3,8)	12,5 (9,0; 16,0)
Взрослые (3-я группа; $n = 5$)	8,0 (5,5; 12,3)	1,0 (0,5; 1,5)	3,5 (3,0; 6,5)
p	0,113	0,052	0,000
			$p_{1-2} = 0,903$
			$p_{1-3} = 0,001$
			$p_{2-3} < 0,001$

Таблица 3
Функция ионных каналов у пациентов с муковисцидозом с мутациями IV и V класса («мягкими»)
в зависимости от возраста; Me (Q1; Q3)

Table 3
Ion channel function in patients with cystic fibrosis with class IV and V (mild) mutations depending on the age;
Me (Q1; Q3)

Δ ISC, $\mu\text{A} / \text{cm}^2$	Амилорид (натриевый канал)	Форсколин (хлорный канал)	Гистамин (кальциевый канал)
Дети 4–10 лет (1-я группа; $n = 5$)	9,0 (5,5; 23,8)	15,5 (13,5; 16,5)	13,5 (7,8; 23,3)
Дети 11–18 лет (2-я группа; $n = 3$)	7,0 (5,0; 12,5)	7,0 (5,0; 8,5)	12,0 (6,0; 16,5)
Взрослые (3-я группа; $n = 3$)	4,0 (3,0; 9,5)	8,0 (7,0; 14,0)	17,0 (11,0; 25,5)
p	0,152	0,017	0,192
		$p_{1-2} = 0,023$	
		$p_{1-3} = 0,164$	

По данным анализа функционирования ионных каналов у пациентов с МВ с «тяжелыми» генотипами показано, что функционирование натриевого и хлорного каналов не различается с возрастом, при этом функция кальциевого канала также снижалась ($p < 0,05$) (табл. 2).

По данным анализа функционирования ионных каналов у пациентов с МВ с «мягкими» генотипами показано, что функционирование натриевого и кальциевого каналов не изменяется с возрастом. Одновременно функция хлорного канала снижалась ($p < 0,05$) (табл. 3).

Установлено, что у пациентов с «мягкими» мутациями клинические показатели, такие как функция дыхания, снижаются с возрастом (табл. 4). Уровень панкреатической эластазы-1 (выделяется с калом и имеет важное диагностическое значение при оценке внешнесекреторной функции поджелудочной железы) в кале составлял > 200 нг / г, что является нормой и подтверждает сохранную функцию поджелудочной железы. Также у пациентов всех возрастных групп отмечено увеличение хронических синуситов с 40 % в 1-й группе до 66 % — в 3-й группе. Кроме того, у пациентов старше 18 лет выявлены аллергический бронхолегочный аспергиллез и легочные кровотечения. Также у пациентов с МВ в регистрах описано снижение функции легких и увеличение числа осложнений [8].

Таблица 4
Показатели функции внешнего дыхания пациентов с «мягкими» мутациями в возрастных группах ($M \pm m$)

Table 4
Parameters of respiratory function in patients with “mild” mutations in different age groups ($M \pm m$)

Группа	ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %
Дети 4–10 лет (1-я группа)	101,25 $\pm$ 3,96	102,25 $\pm$ 5,93
Дети 11–18 лет (2-я группа)	84,67 $\pm$ 4,50	81,33 $\pm$ 7,04
Взрослые (3-я группа)	84,00 $\pm$ 9,90	61,30 $\pm$ 7,36
p	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$
	$p_{1-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$

При сравнительном анализе показателей работы хлорного и кальциевого каналов у пациентов с МВ и контрольной группы разных возрастных групп (табл. 5) отмечены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Также получены статистически значимые различия показателей работы натриевого канала у лиц контрольной группы и пациентов с МВ в возрасте 4–10 и 11–18 лет ($p < 0,002$) (см. табл. 5). Возможно, у лиц до 18 лет это имеет компенсаторный характер. В дальнейшем при взрослении эта компенсаторная реакция не наблюдается.

Таблица 5
Функционирование ионных каналов в зависимости от возраста; Δ ISC, $\mu A / cm^2$

Table 5
Functioning of ion channels depending on the age; Δ ISC, $\mu A / cm^2$

Группы	Амилорид (натриевый канал)	Форсколин (хлорный канал)	Гистамин (кальциевый канал)
4–10 лет			
Контроль	1,5 (1,5; 6,5)	27,0 (23,0; 30,0)	171,0 (154,0; 199,5)
МВ («тяжелая» + «мягкая» мутации)	18,0 (5,5; 27,5)	2,5 (1,5; 14,0)	10,5 (7,5; 16,0)
<i>p</i>	< 0,002	< 0,001	< 0,001
11–18 лет			
Контроль	4,5 (2,8; 5,8)	28,0 (21,3; 31,0)	118,0 (85,8; 149,8)
МВ («тяжелая» + «мягкая» мутации)	7,0 (6,0; 12,8)	4,5 (2,0; 6,5)	12,3 (7,5; 16,8)
<i>p</i>	< 0,002	< 0,001	< 0,001
Старше 18 лет			
Контроль	3,0 (1,5; 11,0)	24,0 (11,0; 37,5)	100,8 (68,0; 124,0)
МВ («тяжелая» + «мягкая» мутации)	7,5 (3,3; 11,5)	1,8 (1,0; 7,0)	6,8 (3,3; 14,0)
<i>p</i>	0,057	< 0,001	< 0,001

Таблица 6
Функционирование ионных каналов в зависимости от генотипа пациентов с муковисцидозом; Δ ISC, $\mu A / cm^2$

Table 6
Functioning of ion channels depending on the genotype of patients with cystic fibrosis; Δ ISC, $\mu A / cm^2$

Группы сравнения	Амилорид (натриевый канал)	Форсколин (хлорный канал)	Гистамин (кальциевый канал)
Здоровые лица (контроль) (1-я)	7,12 $\pm$ 9,92	26,67 $\pm$ 15,60	117,37 $\pm$ 59,94
«Тяжелый» генотип (2-я)	23,57 $\pm$ 3,61	2,83 $\pm$ 0,48	15,6 $\pm$ 2,9
«Мягкий» генотип (3-я)	4,83 $\pm$ 0,23	10,17 $\pm$ 2,34	26,08 $\pm$ 5,91
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,014$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$
	$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
	$p_{2-3} = 0,340$	$p_{2-3} = 0,016$	

Статистически значимые различия в работе всех каналов отмечены при сравнительном анализе функционирования каналов у пациентов групп контроля, пациентов с МВ с «тяжелыми» и «мягкими» генотипами (табл. 6). Работа хлорного канала достоверно различается в группе контроля и у пациентов с МВ между «тяжелыми» и «мягкими» генотипами, что подтверждает наличие сниженной функции канала CFTR у пациентов с «мягкими» генотипами и отсутствие функции — при «тяжелых» генотипах.

Обсуждение

Поскольку эволюционно ионные каналы представляют собой консервативные белки, а клетки всех живых существ используются для восприятия и адаптации к изменениям как внеклеточной, так и внутриклеточной среды, то это свидетельствует о том, что препараты, нацеленные на ионные каналы, могут быть перспективными для лечения старения [12]. Однако принимая во внимание тот факт, что к настоящему времени идентифицировано > 400 генов, кодирующих субъединицы ионных каналов, их роль в патогенезе многих заболеваний остается недостаточно изученной.

При МВ патология систем органов зависит от вклада функции CFTR в секрецию солей и воды по сравнению с активностью других путей. Его влияние на различные системы органов связано также с локусом экспрессии CFTR в ткани и последствиями его дефицита для развития заболевания. Например, считается, что всего лишь 20 % нарушения секреции Cl^- достаточно, чтобы вызвать обструктивную дегенерацию семявыносящего протока [13], что делает его развитие особенно чувствительным к экспрессии CFTR. Около 20 % нормально функционирующего белка CFTR уже приводит к недостаточности функции поджелудочной железы при МВ [13], при этом в потовых железах даже нарушение активности CFTR на 50 % не определяется как изменение показателей хлоридов пота, поэтому при нормализации активности канала при лечении таргетным препаратом относительно небольшая активность CFTR приводит к значительному снижению уровня хлоридов пота [13].

Среди более чем 2 000 зарегистрированных генетических вариантов и полиморфизмов в гене CFTR обнаружены широкие вариации функции CFTR, хотя в настоящее время полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутант-

ный белок CFTR таким образом, что его функция становится близкой к нормальной. Все более очевидно, что основным дефектом при МВ является транспорт анионов, что делает CFTR главной целью терапевтических разработок [14]. Поиск молекул, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного белка CFTR представляется более перспективным. Возможность терапевтических мероприятий определяется классом мутации и в настоящее время является актуальной темой для обсуждения [15–17]. В 2012 г. для лечения МВ разработана молекула ивакафтор (первый потенциатор), которая меняет функцию хлорного канала и используется для патогенетической терапии заболевания, в дальнейшем разработаны и зарегистрированы еще 2 потенциатора и корректор. Восстановление функции хлорного канала является основой для увеличения продолжительности жизни. Коррекция снижения функции кальциевого канала с возрастом может быть перспективной как для терапии МВ у взрослых, так и пациентов без МВ (каналопатии центральной нервной системы — спиноцеребеллярная атаксия 6-го типа, семейная гемиплегическая мигрень). Разрабатываются также терапевтические подходы, направленные на увеличение активности натриевого канала.

Заключение

В работе впервые описаны особенности функционирования хлорного и альтернативных каналов в возрастном аспекте у здоровых добровольцев и при МВ. Показано, что с возрастом снижается функция кальциевого канала у лиц без МВ и носителей «тяжелых» генотипов. Установлено также, что функция натриевого, хлорного, кальциевого каналов снижается у пациентов с МВ в всех возрастных групп по сравнению с таковой у лиц контрольной группы ($p < 0,05$).

При сравнении пациентов с «тяжелым» и «мягким» генотипами МВ выявлены статистически значимые различия в ответ на применение форсколина ($p < 0,05$), что подтверждает остаточную функцию хлорную канала в группе пациентов с «мягким» генотипом, которая снижается с возрастом и определяет изменение клинической картины заболевания.

Литература

1. Lee A., Fakler B., Kaczmarek L.K., Isom L.L. More than a pore: ion channel signaling complexes. *J. Neurosci.* 2014; 34 (46): 15159–15169. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3275-14.2014.
2. Brueggemann L.I., Gentile S., Byron K.L. Social networking among voltage-activated potassium channels. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013; 117: 269–302. DOI: 10.1016/B978-0-12-386931-9.00010-6.
3. Hille B. Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches. *Biophys. J.* 1978; 22 (2): 283–294. DOI: 10.1016/S0006-3495(78)85489-7.
4. Kass R.S. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (8): 1986–1989. DOI: 10.1172/JCI26011.
5. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., ред. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: Медпрактика-М; 2021. Доступно на: www.medpraktika.ru/books/new/?id=316
6. Kimberg D.V., Baerg R.D., Gershon E., Graudusius R.T. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small

- intestine. *J. Clin. Invest.* 1971; 50 (6): 1309–1321. DOI: 10.1172/JCI106610.
7. Frizzell R.A., Field M., Schultz S.G. Sodium-coupled chloride transport by epithelial tissues. *Am. J. Physiol.* 1979; 236 (1): F1–8. DOI: 10.1152/ajprenal.1979.236.1.F1.
8. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf
9. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алёшкин В.А. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении. Часть I: Патогенез и факторы риска. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 69 (5–6): 14–22. DOI: 10.15690/vramn.v69i5-6.1038.
10. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
11. Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Куцев С.И. Определение референтных значений для метода определения разности кишечных потенциалов в Российской Федерации. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020; 15 (2): 162–165. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-referentnyh-znacheniy-dlya-metoda-opredeleniya-raznosti-kishechnykh-potentsialov-v-rossiyskoy-federatsii/viewer>
12. Rao V., Kaja S., Gentile S. Ion channels in aging and aging-related diseases. In: Shiomi, N., ed. *Molecular mechanisms of the aging process and rejuvenation.* London: IntechOpen; 2016. DOI: 10.5772/63951.
13. Marcorelles P., Gillet D., Friocourt G. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression in the male excretory duct system during development. *Hum. Pathol.* 2012; 43 (3): 390–397. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.04.031.
14. Frizzell R.A., Hanrahan J.W. Physiology of epithelial chloride and fluid secretion. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2 (6): a009563. DOI: 10.1101/cshperspect.a009563.
15. Amaral M.D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *J. Intern. Med.* 2015; 277 (2): 155–166. DOI: 10.1111/joim.12314.
16. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1193–1208. DOI: 10.1164/rccm.201910-1943SO.
17. Fajac I., Wainwright C.E. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017; 46 (6, Pt 2): e165–175. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.01.024.

Поступила: 26.12.22
Принята к печати: 21.02.23

References

1. Lee A., Fakler B., Kaczmarek L.K., Isom L.L. More than a pore: ion channel signaling complexes. *J. Neurosci.* 2014; 34 (46): 15159–15169. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3275-14.2014.
2. Brueggemann L.I., Gentile S., Byron K.L. Social networking among voltage-activated potassium channels. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013; 117: 269–302. DOI: 10.1016/B978-0-12-386931-9.00010-6.
3. Hille B. Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches. *Biophys. J.* 1978; 22 (2): 283–294. DOI: 10.1016/S0006-3495(78)85489-7.
4. Kass R.S. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (8): 1986–1989. DOI: 10.1172/JCI26011.
5. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., Kondratyeva E.I., eds. [Cystic Fibrosis]. 2nd Edn. Moscow: Medpraktika-M; 2021. Available at: www.medpraktika.ru/books/new/?id=316 (in Russian).
6. Kimberg D.V., Baerg R.D., Gershon E., Graudusius R.T. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J. Clin. Invest.* 1971; 50 (6): 1309–1321. DOI: 10.1172/JCI106610.
7. Frizzell R.A., Field M., Schultz S.G. Sodium-coupled chloride transport by epithelial tissues. *Am. J. Physiol.* 1979; 236 (1): F1–8. DOI: 10.1152/ajprenal.1979.236.1.F1.

8. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al., eds. [Russian Federation Cystic Fibrosis Patients Registry. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: https://api.med-gen.ru/site/assets/files/51107/site_registre_2020.pdf (in Russian).
9. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Alyoshkin V.A. [Immune dysfunction and cognitive deficit in stress and physiological aging. Part 1: pathogenesis and risk factors]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2014; 69 (5–6): 14–22. DOI: 10.15690/vramn.v69i5-6.1038 (in Russian).
10. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
11. Melyanovskaya Yu. L., Kondratyeva E. I., Kutsev S. I. [Determination of reference values for the method of intestinal current measurement in the Russian Federation]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15 (2): 162–166. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opredelenie-referentnykh-znacheniy-dlya-metoda-opredeleniya-raznosti-kishechnykh-potentsialov-v-rossiyskoy-federatsii/viewer> (in Russian).
12. Rao V., Kaja S., Gentile S. Ion channels in aging and aging-related diseases. In: Shiomi, N., ed. *Molecular mechanisms of the aging process and rejuvenation*. London: IntechOpen; 2016. DOI: 10.5772/63951.
13. Marcelles P., Gillet D., Friocourt G. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression in the male excretory duct system during development. *Hum. Pathol.* 2012; 43 (3): 390–397. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.04.031.
14. Frizzell R.A., Hanrahan J.W. Physiology of epithelial chloride and fluid secretion. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2 (6): a009563. DOI: 10.1101/cshperspect.a009563.
15. Amaral M.D. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *J. Intern. Med.* 2015; 277 (2): 155–166. DOI: 10.1111/joim.12314.
16. Mall M.A., Mayer-Hamblett N., Rowe S.M. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1193–1208. DOI: 10.1164/rccm.201910-1943SO.
17. Fajac I., Wainwright C.E. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017; 46 (6, Pt 2): e165–175. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.01.024.

Received: December 26, 2022

Accepted for publication: February 21, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Мельяновская Юлия Леонидовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Melyanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Researcher, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood”; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по науке

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Science, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Будаева Аюна Мункоевна — лаборант-исследователь Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (498) 699-53-10; e-mail: budaeva@nikid.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2941-8411>)

Ayuna M. Budaeva, Research Laboratory Assistant, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (498) 699-53-10; e-mail: budaeva@nikid.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2941-8411>)

Участие авторов

Мельяновская Ю.Л. — проведение экспериментов по определению разности кишечных потенциалов, анализ полученных результатов, оформление рисунков, написание рукописи.

Кондратьева Е.И. — идея, руководство на всех этапах выполнения работы, написание и редактирование рукописи.

Будаева А.М. — написание рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Melyanovskaya Yu.L. — conducting the determination of intestinal potential difference experiments, analyzing the results, creating the figures, writing the manuscript.

Kondratyeva E.I. — idea, guidance at all stages of the work, writing and editing the manuscript.

Budaeva A.M. — writing the manuscript.

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение)

Е.И.Кондратьева^{1,2}, Н.Д.Одинаева², Е.К.Жекайте^{1,2}, Е.В.Паснова², И.Р.Фатхуллина^{1,2}, Т.Ю.Максимычева^{1,2} ✉, В.Д.Шерман¹, С.И.Куцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

Резюме

В настоящее время для лечения муковисцидоза (МВ) разработана патогенетическая терапия, направленная на модуляцию белка CFTR и восстановление его активности в качестве хлорного канала. Она представлена таргетными препаратами (CFTR-модуляторами) для пациентов с различными генотипами и охватывает 85–90 % больных МВ. **Целью** исследования явился анализ эффективности применения 2 таргетных препаратов у пациентов с МВ 6–18 лет в условиях клинической практики в течение 6 мес. наблюдения. **Материалы и методы.** Исследование проведено на основе анализа базы данных Регистра больных МВ Российской Федерации (2021–2022). В 2021 г. разработан блок «Таргетная терапия» для оценки эффективности и безопасности терапии. В исследовании принимали участие пациенты с МВ в возрасте 6–18 лет, получавшие лумакафтор / ивакафтор ($n = 178$) и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($n = 158$). Анализировались показатели функции внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)), проводимость электролитов потовой жидкости, антропометрические данные. **Результаты.** В группе детей, получавших лумакафтор / ивакафтор, через 6 мес. наблюдения отмечено увеличение медианы (Me) (Q1–Q3) массы тела с 40,0 (28,9–48,0) до 44,9 (29,3–50,8) кг ($p < 0,001$) и роста — с 156,0 (140,0–161,0) до 158,0 (143,0–162,0) см ($p < 0,001$). Me (Q1–Q3) ОФВ₁ достоверно улучшилась — с 63,5 (42,3–84,8) до 72,0 (56,9–82,4) %_{долж.} ($p < 0,045$). Проводимость пота достоверно снизилась (Me (Q1–Q3) — со 115 (101,0–123,0) до 86,5 (79,0–103,0) ммоль / л ($p < 0,001$)). На фоне терапии комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор через 6 мес. отмечено увеличение Me (Q1–Q3) массы тела — с 44,4 (36,8–50,0) до 49,3 (44,1–51,9) кг ($p < 0,001$), роста — с 160,5 (152,3–165,1) до 163,0 (155,5–166,9) см ($p < 0,001$). Me (Q1–Q3) показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ улучшились: ФЖЕЛ — с 78,5 (60,9–91,0) до 90,5 (76,8–106,8) %_{долж.} ($p < 0,001$), ОФВ₁ — с 73,5 (60,5–82,1) до 95,0 (65,3–107,0) %_{долж.} ($p < 0,001$). Достоверно снизились показатели потового теста — с 119 (108–126) до 75,5 (65,3–88) ммоль / л ($p < 0,001$). **Заключение.** Проведен анализ показателей, характеризующих состояние здоровья детей 6–18 лет с МВ за 6 мес. применения таргетной терапии (лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор). Отмечена положительная динамика массы тела, роста, показателей функции внешнего дыхания и потового теста. **Ключевые слова:** муковисцидоз, CFTR, модуляторы трансмембранного регулятора муковисцидоза, таргетная терапия, потовый тест, функция внешнего дыхания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по теме «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» № 122032300396-1.

Этическая экспертиза. Информированное согласие для внесения персональных данных в базу данных «Регистр пациентов с муковисцидозом Российской Федерации» одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 21.02.21.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2023

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Куцев С.И. Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197

Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up)

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Nuriniso D. Odinaeva², Elena K. Zhekaite^{1,2}, Ekaterina V. Pasnova², Irina R. Fatkhullina^{1,2}, Tatyana Yu. Maksimychyeva^{1,2} ✉, Victoria D. Sherman¹, Sergey I. Kutsev¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution Moscow Region “Research Clinical Institute of Childhood”, Ministry of Health of the Moscow Region: Bolshaya Serpukhovskaya ul. 62, Moscow, 115093, Russia

Abstract

Pathogenetic therapy for the treatment of cystic fibrosis (CF) has been developed that modulates the CFTR protein and restores its activity as a chloride channel. This treatment is represented by CFTR modulators for various genotypes covering 85 – 90% of patients with CF. **The aim** was to analyze the efficacy of two targeted drugs in patients aged 6 – 18 years with CF in clinical practice during a 6-month follow-up. **Methods.** The

study was conducted based on the analysis of the database “CF Patient Registry of the Russian Federation” for 2021 – 2022. The study included 178 patients receiving lumacaftor/ivacaftor and 158 patients receiving elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Respiratory function indicators (FEV_1 , FVC), sweat test, and anthropometric data were analyzed. **Results.** In the group of children treated with lumacaftor/ivacaftor, Me (Q1 – Q3) body weight (kg) increased at 6-month follow-up from 40.0 (28.9 – 48.0) to 44.9 (29.3 – 50.8), $p < 0.001$, and the height (cm) increased from 156.0 (140.0 – 161.0) to 158.0 (143.0 – 162.0), $p < 0.001$. Me (Q1 – Q3) FEV_1 improved from 63.5 (42.3 – 84.8) to 72.0 (56.9 – 82.4) %, $p < 0.045$. Sweat test (mmol/l) decreased Me (Q1 – Q3) from 115 (101.0 – 123.0) to 86.5 (79.0 – 103.0), $p < 0.001$. During therapy with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor, Me (Q1 – Q3) body weight (kg) increased at 6-month follow-up from 44.4 (36.8 – 50.0) to 49.3 (44.1 – 51.9), $p < 0.001$, and Me (Q1 – Q3) height (cm) increased from 160.5 (152.3 – 165.1) to 163.0 (155.5 – 166.9), $p < 0.001$. Me (Q1 – Q3) FVC and FEV_1 improved: FVC from 78.5 (60.9 – 91.0) to 90.5 (76.8 – 106.8) %, $p < 0.001$, FEV_1 from 73.5 (60.5 – 82.1) to 95.0 (65.3 – 107.0) %, $p < 0.001$. Sweat test (mmol/l) decreased from 119 (108 – 126) to 75.5 (65.3 – 88); $p < 0.001$. **Conclusion.** Health status indicators of children with CF aged 6 – 18 years were analyzed for 6 months of targeted therapy (lumacaftor/ivacaftor and elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Positive changes were observed in weight, height, respiratory function, and sweat test.

Key words: cystic fibrosis, CFTR, modulators of the transmembrane regulator of cystic fibrosis, targeted therapy, sweat test, respiratory function.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The work was carried out under the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, on the topic: “Comprehensive analysis of geno-phenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia” No.122032300396-1.

Ethical review. The informed consent for entering personal data into the database “Register of Patients with Cystic Fibrosis of the Russian Federation” was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on December 20, 2012.

© Kondratyeva E.I. et al., 2023

For citation: Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Zhekaite E.K., Pasnova E.V., Fatkhullina I.R., Maksimycheva T.Yu., Sherman V.D., Kutsev S.I. Efficacy of CFTR modulators in clinical practice (6-month follow-up). *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 189–197 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197

Муковисцидоз (МВ) — частое моногенное заболевание, обусловленное патогенными вариантами нуклеотидной последовательности (мутациями) гена *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)* (ABCC7). Ген *CFTR* содержит 27 экзонов и расположен в регионе 31.1 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.1).

На настоящий момент известно более чем 2 000 различных вариантов гена трансмембранного регулятора *CFTR*¹ многие из которых приводят к различной степени дисфункции белка *CFTR*, нарушая нормальный синтез белка, фолдинга, переноса, активации или стабильности мембраны, с возможными комбинациями этих аномалий [1]. Генетический дефект при МВ приводит к нарушению функции всех органов, где есть экзокринные железы. Патология дыхательных путей является главной причиной осложнений и летальности при МВ [2]. Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка *CFTR*, называются *CFTR*-модуляторами [3].

В связи с многообразием генетических вариантов *CFTR* и различными их последствиями разработка этиотропной и патогенетической терапии, направленной на восстановление функции гена, изначально являлась сложной задачей и проводилась по нескольким направлениям [4].

В настоящее время в клинической практике применяются *CFTR*-модуляторы 2 видов. Различаются потенциаторы *CFTR* (восстанавливают функцию ионного канала) и корректоры *CFTR* (улучшают структуру и фолдинг белка).

Первым модулятором для пациентов-гомозигот по F508del в гене *CFTR* стал комплексный препарат лумакафтор / ивакафтор (VX-809 + VX-770), который

зарегистрирован в Российской Федерации (РФ) в декабре 2020 г. При назначении лумакафтора улучшаются конформационная стабильность F508del-*CFTR*, процессинг и миграция зрелого белка к поверхности эпителиальных клеток соответственно, а при приеме ивакафтора, который является активатором *CFTR*, облегчается транспорт ионов хлора через апикальную мембрану [3, 5].

Действие комбинации элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор направлено на все механизмы, вызванные дефектом гена *CFTR* [6]. Элексакафтор и тезакафтор способствуют увеличению количества белка *CFTR* и нормализации его структуры для достижения апикальной мембраны клеток, а ивакафтор — потенциалов белка *CFTR*, присоединяясь к протеину *CFTR*, включает и / или повышает его анионную проводимость, тем самым увеличивая активность ионного канала *CFTR*² [7].

Согласно литературным источникам и обзорам клинических исследований, при таргетной терапии у пациентов с МВ значительно улучшаются качество жизни, нутритивный статус, увеличивается функция внешнего дыхания (ФВД), уменьшаются количество обострений и, как следствие, число госпитализаций и курсов антибактериальных препаратов [8–10].

Целью исследования явился анализ эффективности применения 2 таргетных препаратов у пациентов с МВ 6–18 лет в условиях реальной клинической практики в течение 6 мес. наблюдения.

Материалы и методы

На основе базы данных Регистра пациентов с МВ в Российской Федерации (операторы — Акционер-

¹ <https://cfr2.org/> [Дата обращения: 29.04.22].

² DailyMed. Trikafta-elxacaftor, tezacaftor, and ivacaftor kit. Доступно на: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=f354423a-85c2-41c3-a9db-0f3ae135d8d> [Дата обращения: 08.04.22].

ное общество «Астон Консалтинг»³ и Ассоциация медицинских генетиков)⁴ по данным, внесенным в 2021–2022 г. в блок «Таргетная терапия», проведено проспективное лонгитудинальное исследование в одной группе (до, после).

В исследование были включены данные о пациентах из 39 регионов Российской Федерации, начавших таргетную терапию.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз МВ [11];
- возраст пациента — 6–18 лет;
- назначение таргетного препарата лумакафтор / ивакафтор или элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, ивакафтор согласно инструкции;
- подписание информированного согласия на участие в создании базы данных «Регистр пациентов с муковисцидозом Российской Федерации».

Все дети обеспечивались таргетной терапией через Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в т. ч. редкими, «Круг добра». Ивакафтор / лумакафтор зарегистрирован в РФ (№ ЛП-006652 от 02.12.20) и применяется у пациентов с 2 лет, имеющих в генотипе F508del на 2 аллелях. Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, ивакафтор назначается детям с 6 лет, гетерозиготам по F508del, гомозиготам по F508del или с хотя бы одним патогенным вариантом, входящим в список мутаций, чувствительных к действию препарата [12], в РФ не зарегистрирован.

Лумакафтор / ивакафтор получали 135 пациентов-гомозигот по варианту F508del с подтвержденной гомозиготностью при исключении комплексного аллеля F508del;L467F.

Ивакафтор 125 мг / лумакафтор 200 мг в таблетках для детей 12 лет и старше по 2 таблетки 2 раза в день получали 63 пациента, ивакафтор 125 мг / лумакафтор 100 мг в таблетках для детей 6–12 лет по 2 таблетки 2 раза в день — 72 пациента.

Из исследования исключались дети, получавшие на момент исследования саше с гранулами ивакафтор 188 мг / лумакафтор 150 мг для детей 2–5 лет массой тела ≥ 14 кг — по 1 саше 2 раза в день ($n = 34$), ивакафтор 125 мг / лумакафтор 100 мг для детей 2–5 лет массой тела < 14 кг — по 1 саше 2 раза в день ($n = 9$).

Элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор получали 158 пациентов — компаунд-гетерозигот F508del и другого известного патогенного варианта.

Элексакафтор 100 мг / тезакафтор 50 мг / ивакафтор в дозе 75 мг по 2 таблетки утром и ивакафтор 150 мг по 1 таблетке вечером (для детей от 12 лет и взрослых и детей 6–12 лет массой тела > 30 кг) получали 123 пациента.

Элексакафтор 50 мг / тезакафтор 25 мг / ивакафтор 37,5 мг по 2 таблетки утром и ивакафтор 75 мг по 1 таблетке вечером для детей 6–12 лет массой тела < 30 кг получали 35 пациентов.

Для оценки эффективности таргетных препаратов лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор перед началом терапии, через 14 дней (или 1 мес.), далее — 1 раз в 3 мес. проводился осмотр пациентов. Максимальное число осмотров проведено через 1 мес. (или 14 дней) и через 3 мес. Через 6 мес. обследованы 79 пациентов (лумакафтор / ивакафтор ($n = 43$), элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор — 35 детей и подростков). Также детям ($n = 23$) назначены внеплановые визиты.

Для оценки эффективности таргетных препаратов лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор проводились осмотр и обследования — измерялись рост, масса тела, вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по *Quetelet* (масса (кг) / рост (м)²), шкала *Anthro plus*, выполнялась спирометрия; показатели ФВД оценивались по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (%_{долж.}). Исследование проводилось в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) обществ. Проводимость пота определялась на аппарате *Nano-duct ELITechGroup* (США). Значения до 50 ммоль / л расценивались как нормальные, пограничный результат — 50–80 ммоль / л, положительный результат > 80 ммоль / л [11].

Информированное согласие для внесения персональных данных в базу данных «Регистр пациентов с МВ Российской Федерации» было одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 21.02.21, протокол № 1 / 2. Акционерное общество «Астон «Консалтинг» является сертифицированным оператором персональных данных (номер записи 77-14-002874 в реестре Роскомнадзора), имеется аттестат соответствия обеспечения информационной безопасности объекта информатизации подсистемы «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными и клинико-эпидемиологическими данными» в режиме удаленного доступа *Quinta*[®] требованиям безопасности № 11 / 20-021АТТ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS *Statistics* 26. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах) / ($Q1$; $Q3$). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 , точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

³ <http://aston-health.com>

⁴ Ассоциация медицинских генетиков. Аудит выполнения неонатального скрининга и оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями. Доступно на: <http://audit-orfan.clin-reg.ru/>

Результаты

По результатам исследования эффективности препарата лумакафтор / ивакафтор показано достоверное увеличение показателей физического развития детей и подростков (табл. 1). Масса тела увеличилась с 40,0 (28,9–48,0) до 44,9 (29,3–50,8) кг ($p < 0,001$), рост – со 156,0 (140,0–161,0) до 158,0 (143,0–162,0) см ($p < 0,001$). Выявлена положительная динамика ИМТ – с 16,9 (15,2–18,4) кг / м² на старте до 17,6 (15,4–19,2) кг / м² – через 6 мес. терапии. Показатели ОФВ₁ достоверно повысились, $Me (Q1-Q3)$ ОФВ₁ составила 63,5 (42,3–84,8) %_{дож.} до начала терапии и 72,0 (56,9–82,4) – через 6 мес. ($p < 0,045$). $Me (Q1-Q3)$ ФЖЕЛ достоверно не изменилась.

Показатели потового теста ($Me (Q1-Q3)$) на старте терапии составили 115 (101,0–123,0) ммоль / л и снизились на фоне терапии лумакафтор / ивакафтор через 6 мес. до 86,5 (79,0–103,0) ммоль / л ($p < 0,001$).

При контрольном исследовании биохимических показателей крови (билирубин общий, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) на фоне терапии препаратами лумакафтор / ивакафтор отрицательной динамики не показано. Выявлено достоверное снижение показателей ($Me (Q1-Q3)$) общего билирубина – с 6,1 (4,9–9,9) до 5,0 (3,4–7,4) мкмоль / л ($p < 0,001$). Случаев повышения систолического и диастолического артериального давления не отмечено.

Динамика показателей за весь период наблюдения представлена на рис. 1.

Проведен также анализ эффективности препарата элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор по сравнению с таковой на старте терапии и через 6 мес. приема препарата. Динамика показателей в течение 6 мес. представлена в табл. 2. Выявлено достоверное увеличение показателей ($Me (Q1-Q3)$) массы тела и роста через 6 мес. приема элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор. Масса тела увеличилась с 44,4 (36,8–50,0) до 49,3 (44,1–51,9) кг ($p < 0,001$), рост – со 160,5 (152,3–165,1) до 163,0 (155,5–166,9) см ($p < 0,001$). При этом отмечена положительная динамика показателей ИМТ – с 17,2 (15,9–20,1) на старте терапии до 18,7 (17,5–20,1) кг / м² – через 6 мес.

Достоверно улучшились показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ ($Me (Q1-Q3)$). По сравнению со стартом терапии ОФВ₁ повысился с 73,5 (60,5–82,1) до 95,0 (65,3–107,0) %_{дож.} ($p < 0,001$); ФЖЕЛ – с 78,5 (60,9–91,0) до 90,5 (76,8–106,8) %_{дож.} ($p < 0,001$) – через 6 мес. терапии элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор.

Показатели потового теста ($Me (Q1-Q3)$) на фоне терапии элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор достоверно снизились и составили на старте терапии 119 (108–126) ммоль / л, а через 6 мес. – 75,5 (65,3–88) ммоль / л ($p < 0,001$).

Динамика показателей за весь период наблюдения представлена на рис. 2.

По результатам потовой пробы (Me) в группе пациентов, получавших лумакафтор / ивакафтор, через 6 мес. показано достоверное снижение показателей

Таблица 1
Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов с муковисцидозом от старта до 180-го дня терапии препаратом ивакафтор + лумакафтор

Table 1
Anthropometric, laboratory, and instrumental indicators of patients with cystic fibrosis at the start and at 180 days of therapy with ivacaftor + lumacaftor

Показатель	День терапии	n	M	SD	Me	Q1-Q3	p
Масса тела, кг	1-й день (старт)	39	39,4	11,3	40,0	28,9–48,0	0,001
	180-й день	39	42,2	12,2	44,9	29,3–50,8	
Рост, см	1-й день (старт)	39	151,4	15,8	156,0	140,0–161,0	0,001
	180-й день	39	153,5	14,8	158,0	143,0–162,0	
ИМТ, м / кг ²	1-й день (старт)	39	16,8	2,3	16,9	15,2–18,4	0,001
	180-й день	39	17,5	2,5	17,6	15,4–19,2	
Потовый тест, ммоль / л	1-й день (старт)	31	113,2	15,8	115,0	101,0–123,0	0,001
	180-й день	31	85,1	20,3	86,0	79,0–103,0	
АЛТ, ед. / л	1-й день (старт)	39	32,1	31,1	22,0	18,0–31,0	0,584
	180-й день	39	26,9	15,8	21,0	15,8–34,0	
АСТ, ед. / л	1-й день (старт)	39	32,8	21,7	27,4	22,0–38,0	0,209
	180-й день	39	30,8	12,0	29,0	21,0–36,3	
ФЖЕЛ, % _{дож.}	1-й день (старт)	36	69,9	20,2	73,5	59,7–83,0	0,412
	180-й день	36	74,0	19,8	76,5	60,5–86,5	
ОФВ ₁ , % _{дож.}	1-й день (старт)	36	63,1	22,5	63,5	42,3–84,8	0,024
	180-й день	36	69,2	21,0	72,0	56,9–82,4	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; p – t-критерий Стьюдента.

Note: p, Student's t-test.

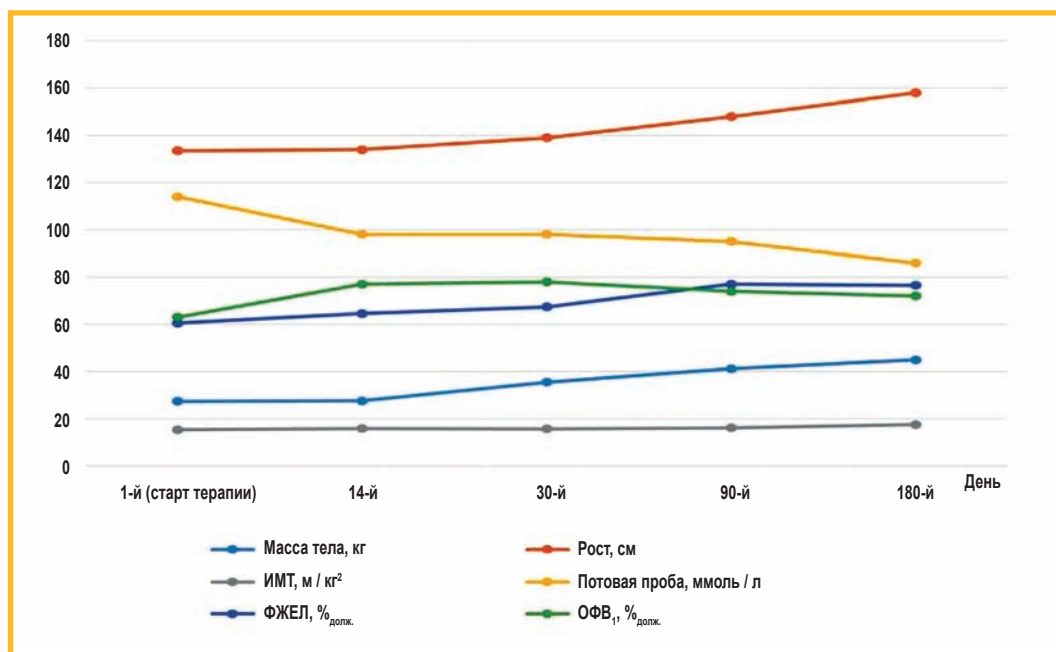


Рис. 1. Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с муковисцидозом от старта до 180-го дня терапии препаратом ивакафтор + лумакафтор

Figure 1. Anthropometric, laboratory, and instrumental indicators of patients with cystic fibrosis from the start to 180 days of therapy with ivacaftor + lumacaftor

Таблица 2
Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов с муковисцидозом от старта до 180-го дня терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

Table 2
Anthropometric, laboratory and instrumental indicators of patients with cystic fibrosis at the start and at 180 days of therapy with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

Показатель	День терапии	n	M	SD	Me	Q1–Q3	p
Масса тела, кг	1-й день (старт)	32	43,2	9,1	44,5	36,8–50,0	0,001
	180-й день	32	48,1	8,8	49,3	44,1–51,9	
Рост, см	1-й день (старт)	32	158,3	9,8	160,5	152,3–165,1	0,001
	180-й день	32	160,8	9,7	163,0	155,3–166,9	
ИМТ, м / кг²	1-й день (старт)	32	17,0	2,2	17,2	15,9–19,0	0,001
	180-й день	32	18,4	2,1	18,7	20,1	
Потовый тест, ммоль / л	1-й день (старт)	24	118,0	17,1	119,0	108,0–126,0	0,001
	180-й день	24	78,8	23,4	75,5	65,3–88,0	
АЛТ, ед. / л	1-й день (старт)	32	19,5	11,3	18,5	11,0–23,2	0,098
	180-й день	32	26,7	30,0	21,0	13,3–30,5	
АСТ, ед. / л	1-й день (старт)	32	26,0	13,4	23,4	16,3–31,8	0,354
	180-й день	32	25,6	21,6	22,0	16,8–27,8	
ФЖЕЛ, % _{доп.}	1-й день (старт)	30	75,8	19,0	78,5	60,9–91,0	0,001
	180-й день	30	89,9	19,0	90,5	76,8–106,8	
ОФВ ₁ , % _{доп.}	1-й день (старт)	30	70,6	19,3	73,5	60,5–82,1	0,001
	180-й день	30	89,2	24,8	95,0	65,3–107,0	
	180-й день	28	68,0	5,9	69,0	63,3–70,8	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; p – t-критерий Стьюдента.

Note: p, Student's t-test.

со 115 до 86 ммоль / л по сравнению с таковыми у пациентов, получавших элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, — с 119 до 75,7 ммоль / л. Очевидно, что

снижение показателей потовой пробы было более выражено при тройной таргетной терапии (рис. 3). При анализе показателей ОФВ₁ отмечено достоверное

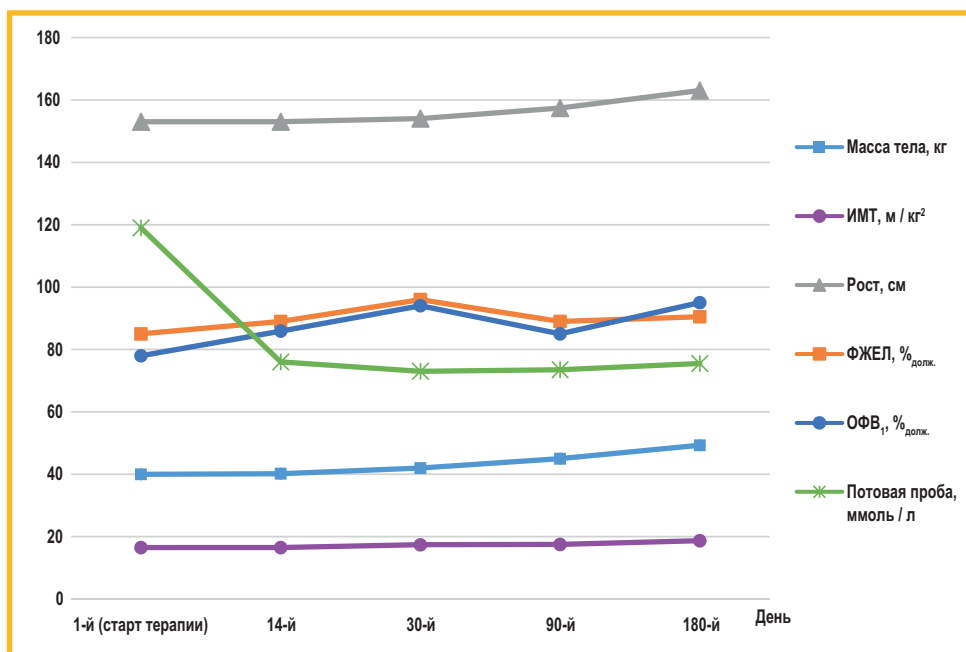


Рис. 2. Динамика антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с муковисцидозом от старта до 180-го дня терапии препаратом элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор

Figure 2. Anthropometric, laboratory and instrumental indicators of patients with cystic fibrosis from the start to 180 days of therapy with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor

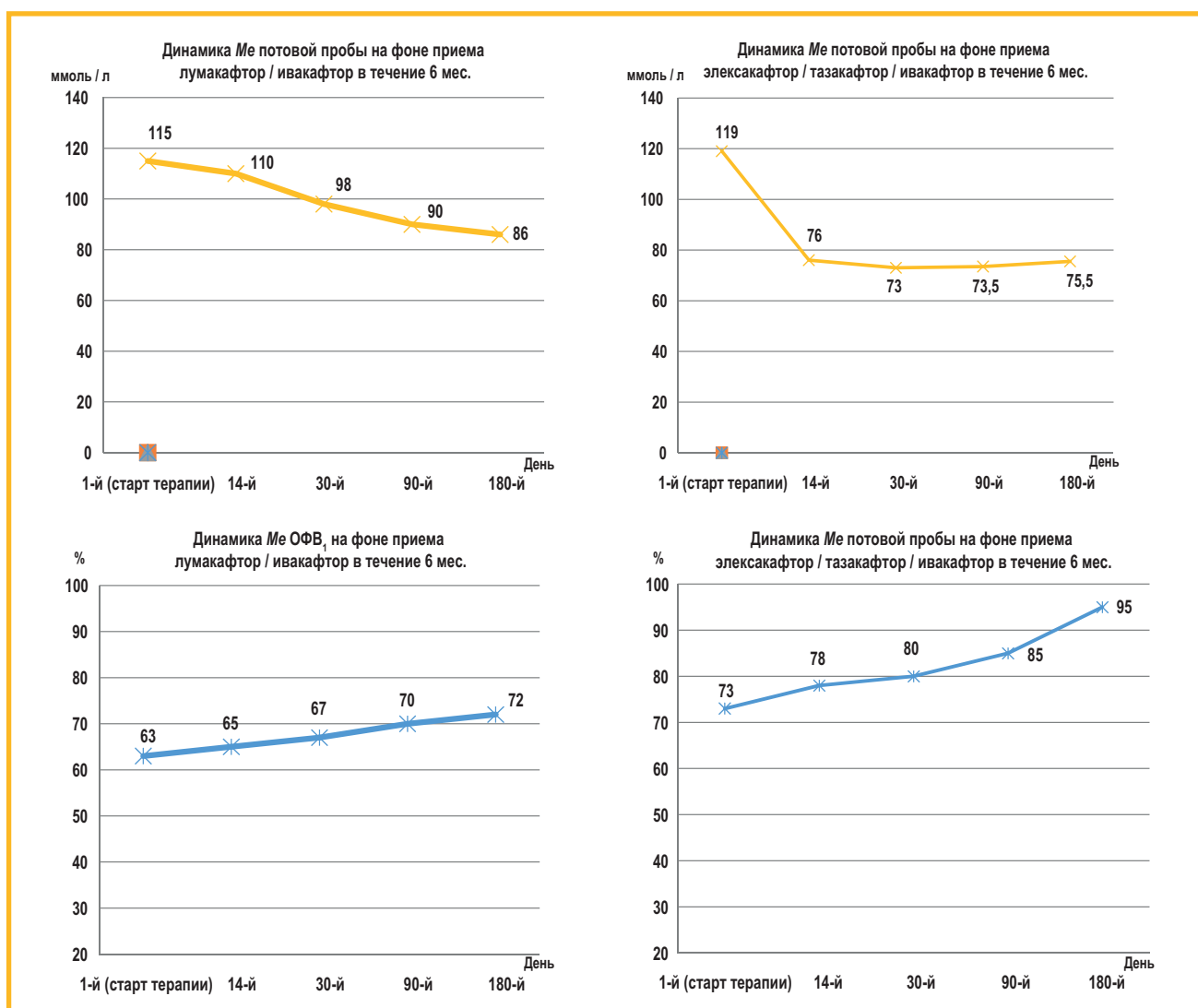


Рис. 3. Динамика показателей *Me* потовой пробы и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду за весь период наблюдения в группах пациентов, получавших лумакафтор / ивакафтор ($n = 36$) и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор ($n = 32$)

Figure 3. Median sweat test and median forced expiratory volume in 1st second for the entire follow-up period in the group of patients receiving lumacaftor/ivacaftor ($n = 36$) and in the group of patients receiving elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor ($n = 32$)

повышение значения Me , однако более выраженное увеличение (с 73 до 95 %) отмечено в группе пациентов, получавших элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор (прирост Me — 9 %), в то время как у пациентов, получавших лумакафтор / ивакафтор, прирост ОФВ₁ составил 22 % (Me).

Обсуждение

Показано, что нутритивный статус (масса тела, ИМТ) и рост пациентов значительно изменились. По данным зарубежных исследований отмечена эффективность препаратов лумакафтор / ивакафтор при терапии пациентов-гомозигот F508del всех возрастных групп (2–6, 6–12 и 12 лет и старше). Показаны положительные эффекты в отношении динамики показателей ФВД, физического развития и нутритивного статуса⁵ [13].

По данным многочисленных зарубежных исследований продемонстрировано увеличение антропометрических показателей (масса тела, рост, ИМТ (перцентиль), Z-критерий) на фоне приема элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. В среднем у пациентов старше 12 лет отмечено увеличение массы тела на 2,7 и 1,9 кг в группах 6–11 лет через 1 год приема препарата по сравнению с таковыми показателями в группе плацебо [14]. Результаты данного исследования согласуются с этими выводами — начиная с 14-го дня терапии и далее, за 6 мес. наблюдения все антропометрические показатели прогрессивно увеличились на фоне приема таргетных препаратов.

По данным исследования фазы III показано, что у лиц, получавших элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор, через 4 нед. улучшились показатели ОФВ₁ с устойчивым улучшением через 24 нед. Частота легочных обострений снизилась на 63 %, а концентрация хлоридов пота — на 41,8 ммоль / л по сравнению с таковыми показателями на старте терапии [15, 16].

Продemonстрировано также достоверное улучшение показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ ($p < 0,001$) при терапии комбинацией элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор + ивакафтор и ОФВ₁ — при терапии комбинацией лумакафтор / ивакафтор ($p < 0,024$). Показатели потового теста через 6 мес. достоверно снизились у пациентов обеих групп ($p < 0,001$), причем снижение отмечено уже через 14 дней терапии в обеих группах и в дальнейшем стабильно держалось на достигнутых цифрах в течение 6 мес. наблюдения (см. рис. 1, 2).

Заключение

Представлен анализ динамики показателей здоровья детей и подростков с МВ за 6 мес. на фоне применения таргетной терапии в группах пациентов, получающих лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор. Динамика потового теста как показателя оценки функции хлорного канала показывает улучшение его работы через 14–28 дней терапии и его стабилизацию на достигнутых цифрах в течение 6 мес.

У пациентов на фоне терапии препаратами лумакафтор / ивакафтор и элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор установлены лучшие показатели массы тела, роста, спирометрии через 6 мес. терапии по сравнению с исходными значениями, полученными до старта таргетной терапии. В настоящее время все пациенты продолжают получать таргетную терапию.

Литература

1. Veit G., Avramescu R.G., Chiang A.N. et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell.* 2016; 27 (3): 424–433. DOI: 10.1091/mbc.E14-04-0935.
2. Koch C., Nøiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993; 341 (8852): 1065–1069. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92422-p.
3. Cain C. Cystic fibrosis two-step. *SciBX.* 2012; 5 (8): 192. DOI: 10.1038/scibx2012192.
4. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 226–237. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
5. Van Goor F., Hadida S., Grootenhuys P.D. et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (46): 18843–18848. DOI: 10.1073/pnas.1105787108.
6. Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.cd010966.pub2.
7. Zaher A., Saygh J.E., Elorsi D. et al. A review of Trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus.* 2021; 13 (7): e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144.
8. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Шерман В.Д. и др. Первые результаты терапии двумя CFTR-модуляторами при муковисцидозе в детском возрасте. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2022; 101 (3): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-98-105.
9. Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
10. Fajac I., Daines C., Durieu I. et al. Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 13: S1569-1993(22)00655-5. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.08.018.
11. Минздрав Российской Федерации. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2021. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>
12. Donaldson S.H., Laube B.L., Mogayzel P. et al. Effect of luma-caftor-ivacaftor on mucociliary clearance and clinical outcomes in cystic fibrosis: results from the PROSPECT MCC sub-study. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (1): 143–145. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.05.004.
13. Carter S.C., Kearns S., Grogan B. et al. Effects of lumacaftor/ivacaftor in patients homozygous for F508del mutation with very advanced lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): S76. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30412-5.
14. Cai Z.W., Liu J., Li H.Y., Sheppard D.N. Targeting F508del-CFTR to develop rational new therapies for cystic fibrosis. *Acta Pharmacol. Sin.* 2011; 32 (6): 693–701. DOI: 10.1038/aps.2011.71.
15. Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (2): 00082–2019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
16. Heijerman H.G., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

Поступила: 23.12.22
Принята к печати: 07.03.23

⁵ Trikafta (elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor and ivacaftor). Доступно на: <https://www.trikafta.com/> [Дата обращения: 20.11.22].

References

- Veit G., Avramescu R.G., Chiang A.N. et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell.* 2016; 27 (3): 424–433. DOI: 10.1091/mbc.E14-04-0935.
- Koch C., Høiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1993; 341 (8852): 1065–1069. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92422-p.
- Cain C. Cystic fibrosis two-step. *SciBX.* 2012; 5 (8): 192. DOI: 10.1038/scibx2012192.
- Kutsev S.I., Izhevskaya V.L., Kondratyeva E.I. [Targeted therapy for cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 226–237. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236 (in Russian).
- Van Goor F., Hadida S., Grootenhuis P.D. et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (46): 18843–18848. DOI: 10.1073/pnas.1105787108.
- Southern K.W., Patel S., Sinha I.P., Nevitt S.J. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 8 (8): CD010966. DOI: 10.1002/14651858.cd010966.pub2.
- Zaher A., Saygh J.E., Elson D. et al. A review of Trikafta: triple cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy. *Cureus.* 2021; 13 (7): e16144. DOI: 10.7759/cureus.16144
- Kondratyeva E.I., Odinaeva N.D., Sherman V.D. et al. [First results of treatment with two CFTR-modulators for cystic fibrosis in childhood]. *Pediatr. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo.* 2022; 101 (3): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-98-105 (in Russian).
- Middleton P.G., Mall M.A., Dřevínek P. et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single phe508del allele. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1809–1819. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
- Fajac I., Daines C., Durieu I. et al. Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 13: S1569-1993(22)00655-5. DOI: 10.1016/j.jcf.2022.08.018.
- Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Cystic fibrosis]. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (in Russian).
- Donaldson S.H., Laube B.L., Mogayzel P. et al. Effect of lumacaftor-ivacaftor on mucociliary clearance and clinical outcomes in cystic fibrosis: results from the PROSPECT MCC sub-study. *J. Cyst. Fibros.* 2022; 21 (1): 143–145. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.05.004.
- Carter S.C., Kearns S., Grogan B. et al. Effects of lumacaftor/ivacaftor in patients homozygous for F508del mutation with very advanced lung disease. *J. Cyst. Fibros.* 2017; 16 (Suppl. 1): S76. DOI: 10.1016/S1569-1993(17)30412-5.
- Cai Z.W., Liu J., Li H.Y., Sheppard D.N. Targeting F508del-CFTR to develop rational new therapies for cystic fibrosis. *Acta Pharmacol. Sin.* 2011; 32 (6): 693–701. DOI: 10.1038/aps.2011.71.
- Taylor-Cousar J.L., Mall M.A., Ramsey B.W. et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (2): 00082–2019. DOI: 10.1183/23120541.00082-2019.
- Heijerman H.G., McKone E.F., Downey D.G. et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1940–1948. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8.

Received: December 23, 2022

Accepted for publication: March 07, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; руководитель Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Cystic Fibrosis Center, State budgetary healthcare institution Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Ministry of Health of the Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Одинаева Нуринисо Джумаевна — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Nuriniso D. Odinaeva, Doctor of Medicine, Professor, Director, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Паснова Екатерина Витальевна — заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

Ekaterina V. Pasnova, Head of the Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: repjeva.katerina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-0502>)

Фатхуллина Ирина Ринатовна — врач-педиатр научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Pediatrician, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Максимычева Татьяна Юрьевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 959-86-96; e-mail: t.y.leus@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>)

Tat'yana Yu. Maksimycheva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 959-86-96; e-mail: t.y.leus@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Куцев Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — идея статьи, формализация задачи, разработчик дизайна статьи, отбор материала, работа с регистром, базами патогенных вариантов CFTR, сбор материала, написание статьи, внесение правок, окончательный вариант

Одинаева Н.Д. — коррекция данных, коррекция текста, внесение правок

Жекайте Е.К. — сбор материала, работа с базами данных и патогенных вариантов CFTR, коррекция текста, внесение правок

Паснова Е.В. — сбор материала, коррекция данных, коррекция текста, внесение правок

Фатхуллина И.Р. — написание статьи, работа с материалом, коррекция фактического материала

Максимычева Т.Ю. — работа с данными нутритивного статуса, коррекция фактического материала

Шерман В.Д. — сбор материала, оформление, коррекция, правки текста

Куцев С.И. — коррекция данных, внесение правок, коррекция текста, правки окончательного варианта

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — the idea of the article, the formalization of the objective, article design, selecting the material, working with the register, databases of pathogenic CFTR variants, collecting the material, writing the article, editing, final version of the text

Odinaeva N.D. — data correction, text correction, editing

Zhekaite E.K. — collecting the material, working with databases and pathogenic variants of CFTR, text correction, editing

Pasnova E.V. — collecting the material, data correction, text correction, editing

Fathullina I.R. — writing the article, processing the material, correcting the factual information

Maksimychева T.Yu. — processing the nutritional status data, correcting the factual information

Sherman V.D. — collecting the material, design, correction, editing the text

Kutsev S.I. — data correction, editing, text correction, editing the final version

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией

Е.Д.Николаева¹ ✉, Д.Ю.Овсянников³, В.А.Стрельникова³, Д.П.Поляков^{4,5}, Т.В.Тронза⁶, О.А.Карпова⁷, И.Р.Фатхуллина^{1,2}, Е.Е.Брагина^{1,8}, О.А.Шагина¹, М.А.Старинова¹, С.А.Красовский¹, Т.А.Киян^{1,2}, Е.К.Жекайте^{1,2}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
- ⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»: 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2
- ⁶ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
- ⁷ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) (код по медицинской базе данных известных заболеваний с генетическим компонентом и генов, ответственных за их развитие, «Менделевское наследование у человека») (*Online Mendelian Inheritance in Man* — OMIM — #242650) — редкое наследственное заболевание, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур, что приводит к нарушению их двигательной функции. В Российской Федерации информации о характеристиках здоровья пациентов с ПЦД недостаточно. **Целью** исследования являлось изучение клинко-лабораторной и инструментальной характеристики пациентов с ПЦД. **Материалы и методы.** Изучены данные пациентов ($n = 90$: 22 (24,4 %) взрослых и 68 (75,6 %) детей) из нескольких медицинских центров. При обследовании использовались анамнестический метод, спирометрия, микробиологическое исследование дыхательного тракта, видеомикроскопический анализ функциональной активности реснитчатого эпителия слизистой оболочки носа, трансмиссионная электронная микроскопия реснитчатого эпителия, ДНК-диагностика. **Результаты.** Медиана возраста установления диагноза у взрослых составила 17,0 лет, среди детей — 5,0 лет. Синдром Картагенера выявлен у 23 (27 %) больных, из них 6 (26,0 %) взрослых. В анамнезе пациентов преобладали рецидивирующие бронхиты, пневмонии, отиты. Снижение слуха отмечено у 5 (26,3 %) взрослых пациентов и 15 (26,8 %) детей. Световая микроскопия реснитчатого эпителия выполнена у 14 (82,3 %) детей и 3 (17,7 %) взрослых. У 12 (3 взрослых и 9 детей) пациентов двигательной активности ресничек на каждом из увеличений микроскопа ($\times 100$, $\times 400$, $\times 1000$) не зарегистрировано. При трансмиссионной электронной микроскопии чаще встречалось полное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек (51 %) и внутренних динеиновых ручек (17,9 %). Молекулярно-генетическое исследование выполнено у 55 (61,2 %) пациентов (16 (29,1 %) взрослых и 38 (70,9 %) детей). Наиболее часто встречались генетические варианты в генах *DNAH5* и *HYDIN*. Функция легких была снижена как у взрослых, так и у детей, но в значительной степени снижение отмечено у взрослых пациентов. В микробиологических посевах преобладает *Pseudomonas aeruginosa* — 21,3 % (интермиттирующий высев — у 13,2 %, хронический высев — у 9 %), обладающая повышенной резистентностью к антибактериальным препаратам (АБП). **Заключение.** Полученные результаты коррелируют с европейскими данными. У пациентов с ПЦД обнаружено преобладание инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, характеризующейся повышенной резистентностью к АБП.

Ключевые слова: цилиопатия, аксонема, электронная микроскопия, ДНК-диагностика, антибактериальные препараты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Научно-исследовательской работы «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (регистрационный номер 122032300396-1). Работа по выполнению ультраструктурных исследований поддержана программой развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации (PNR 5.13).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 4 от 19.04.21).

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность Е.И.Кондратьевой за идею статьи, организацию микроскопических и генетического обследований, помощь в сборе данных разных центров и редактуру текста.

© Николаева Е.Д. и соавт., 2023

Для цитирования: Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А., Поляков Д.П., Тронза Т.В., Карпова О.А., Фатхуллина И.Р., Брагина Е.Е., Шагина О.А., Старинова М.А., Красовский С.А., Киян Т.А., Жекайте Е.К. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209

Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia

Eugenia D. Nikolaeva¹ ✉, Dmitry Yu. Ovsyannikov³, Valeriya A. Strel'nikova³, Dmitry P. Polyakov^{4,5}, Tat'yana V. Tronza⁶, Ol'ga A. Karpova⁷, Irina R. Fatkhullina^{1,2}, Elizaveta E. Bragina^{1,8}, Ol'ga A. Shchagina¹, Marina A. Starinova¹, Stanislav A. Krasovskiy¹, Tatiana A. Kyian^{1,2}, Elena K. Zhekaite^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² State budgetary healthcare institution Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Ministry of Health of the Moscow Region: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

³ The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and higher Education of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁵ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Volokolamskoe shosse 30, build. 2, Moscow, 123182, Russia

⁶ Federal Budgetary Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology", Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Novogireyevskaya 3a, Moscow, 111123, Russia

⁷ State Autonomous Health Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan": ul. Orenburgskiy trakt 140, 420138, Republic of Tatarstan, Kazan', Russia

⁸ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskie gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) (*Online Mendelian Inheritance in Man* — OMIM — #242650) is a rare hereditary disease, which is based on a defect in the ultrastructure of the cilia epithelium of the respiratory tract which leads to the motor function disorder. Data about health characteristics of patients with PCD in the Russian Federation are incomplete. **The aim** of the study was to investigate the clinical, laboratory, and instrumental characteristics of patients with PCD. **Methods.** The data of 90 patients (22 adults (24.4%) and 68 children (75.6%)) from several medical centers were studied. The following methods were used: medical history, spirometry, microbiological examination of the respiratory tract, video microscopic analysis of the functional activity of the nasal mucosa ciliated epithelium, transmission electron microscopy of the ciliated epithelium, and DNA testing. **Results.** The median age at diagnosis was 17.0 years for adults and 5.0 years for children. Kartagener syndrome was detected in 23 (27%) people, including 6 (26.0%) adults. Hearing loss was noted in 5 (26.3%) adult patients and 15 (26.8%) children. Light microscopy of the ciliated epithelium was performed in 14 (82.3%) children and 3 (17.7%) adults. In 12 patients, cilia motor activity was not registered at each of the magnifications ($\times 100$, $\times 400$, $\times 1,000$). Transmission electron microscopy showed that absence of internal and external dynein handles (51%) and absence of internal dynein handles (17.9%) were the most common disorders. DNA testing was performed in 55 (61.2%) patients: 16 (29.1%) adults and 38 (70.9%) children. The most common genetic variants were found in the *DNAH5* and *HYDIN* genes. Lung function was reduced in both adults and children, but a significant decrease was noted in adult patients. *P. aeruginosa* predominated in the culture and accounted for 21.3% (intermittent detection in 13.2%, persistent detection in 9%). It has increased resistance to antibiotics. **Conclusion.** The results correlate with the European data. Infection caused by *P. aeruginosa* with the increased resistance to antibiotics was prevalent in patients with PCD.

Key words: ciliopathy, axonema, electron microscopy, DNA testing, antibiotics.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. This study was part of the research project "Comprehensive analysis of genophenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia" (registration number 122032300396-1). Implementation of ultrastructural studies was supported by the development program of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University (PNR 5.13).

Ethical expertise. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Minutes No.4 dated April 19, 21).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Elena I. Kondratyeva for the idea of the article, organization of microscopic and genetic examinations, assistance in collecting data from different centers, and editing the text.

© Nikolaeva E.D. et al., 2023

For citation: Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strel'nikova V.A., Polyakov D.P., Tronza T.V., Karpova O.A., Fatkhullina I.R., Bragina E.E., Shchagina O.A., Starinova M.A., Krasovskiy S.A., Kyian T.A., Zhekaite E.K. Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 198–209 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) (код по медицинской базе данных известных заболеваний с генетическим компонентом и генов, ответственных за их развитие, «Менделевское наследование у человека» (*Online Mendelian Inheritance in Man* — OMIM — #242650) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, энденди-

мы желудочков и др.), который приводит к нарушению их двигательной функции. При этом поражаются все отделы респираторного тракта, часто формируется хронический воспалительный процесс и нарушается фертильность (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). При этом заболевании полное или неполное обратное расположение внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии (OMIM #244400) отмечается у $\approx 50\%$ пациентов [1–5].

Классические проявления ПЦД зависят от возраста. Ведущими проявлениями болезни являются рецидивирующие воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием бронхоэктазов, поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, прогрессивное снижение слуха).

В настоящее время «золотой стандарт» диагностики ПЦД отсутствует. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований — при определении уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, ДНК-диагностики, высокоскоростной видеомикроскопии, трансмиссионной электронной микроскопии [6, 7]. Подходы к генетической диагностике в мировой практике разработаны недостаточно, а в нашей стране отсутствуют.

Актуальность работы определяется недостатком материала с описанием клинических наблюдений в российской литературе [8–11] и характеристик здоровья пациентов с ПЦД в Российской Федерации (РФ).

Целью исследования являлось изучение клинико-лабораторной и инструментальной характеристики пациентов с ПЦД.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое когортное ретроспективное исследование, материалом которого послужили данные медицинских карт пациентов ($n = 90$), наблюдаемых в 2022 г. в нескольких центрах: Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России), Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», Государственном автономном учреждении здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие в анамнезе данных, указывающих на возможность ПЦД;
- жалобы и симптомы, характерные для ПЦД (ежедневный кашель, хронический риносинусит, бронхоэктазы, рецидивирующие отиты, подозрение на снижение слуха или его снижение);
- результаты диагностических тестов (снижение функции легких при спирометрии, высеv пато-

логической флоры по результатам бактериального посева мокроты или из задней стенки глотки, бронхоэктазы по данным компьютерной томографии легких);

- данные световой микроскопии, электронной микроскопии и генетического исследования согласно Европейским и Российским клиническим рекомендациям (2021) [6, 7].

При обследовании пациентов использовались анамнестические данные, проводилось также исследование функции внешнего дыхания — форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Исследования проводились в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society — ATS*) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society — ERS*) обществ [12].

Микробиологические исследования выполнялись в соответствии с Руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом [13], а также методическими рекомендациями «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии» (утверждены Министерством здравоохранения РСФСР 19.12.91) [14] в лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Исследования по определению чувствительности к антимикробным препаратам проводились согласно рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [15] и рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) (2021–2022), версии 11.0 и 12.0 [16].

Выполнялся видеомикроскопический анализ функциональной активности реснитчатого эпителия щеточных биоптатов слизистой оболочки носа. Для оценки биоптатов цилиарного эпителия использовались нативные препараты движущихся объектов. В качестве материала исследования использовались щеточные биоптаты слизистой оболочки носа и / или бронхов. Щеточные биоптаты получали с малоизмененной слизистой оболочки в период ремиссии заболевания.

При проведении электронной микроскопии материал фиксировался 2%-ным глutarовым альдегидом на 0,1 М какодильном 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 ультрами-

кроме *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.

Молекулярно-генетические методы исследования. Для выделения ДНК из цельной крови пациентов использовался коммерческий набор «ДНК-Экстрем-1» (Синотол). Анализ ДНК пациентов проведен на секвенаторе нового поколения *Ion S5*. Для пробоподготовки использовалась технология ультрамультиплексной полимеразной цепной реакции, сопряженной с последующим секвенированием (*AmpliSeq™*). Анализ проведен с использованием кастомной панели «Поиск мутаций в 17 генах, ответственных за муковисцидоз, первичную цилиарную дискинезию, бронхоэктазии и подобные состояния», включающей кодирующие последовательности генов *CCDC40, ZMYND10, CA12, DNAIL1, DNAJC21, EFL1, SRP54, CCDC39, CCDC103, SCNN1G, SCNN1B, SCNN1A, DNAH5, CFTR, SBDS, DNAH11, SPAG1, CFTR*, области экзон-интронных соединений указанных генов, а также область промотора, некоторые области интронов 4, 7, 11, 12, 18, 21, 22 гена *CFTR*.

Для наименования выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте (<http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA20.05>). У некоторых пациентов проводилось секвенирование экзона. Обработка данных секвенирования выполнялась с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого *TermoFisher Scientific (Torrent Suite™)*, а также программного обеспечения *Gene-Talk* и *NGSData*.

Информация о вариантах генов, ответственных за ПЦД, получена из баз данных ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России по генетике, *Genome Aggregation Database* (gnomAD v.2.1.1), программы предсказания клинической значимости *EIGEN, BayesDel addAF, FATHMM-MKL, MutationTaster*.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *IBM SPSS Statistics 26*. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния для количественных данных служили среднее значение (*Me*) $\pm$ стандартное отклонение (*SD*) (при нормальном распределении); медиана (*Me*) и интерквартильный размах (*IQR*) (при распределении, отличном от нормального). Формат представления качественных признаков — абсолютные числа с указанием долей (%), достоверными считались показатели при $p < 0,05$.

Анализ полученного материала проведен с использованием системы для статистической обработки данных для *LabForce*.

Результаты

Всего в исследовании принимали участие 90 пациентов, из них 22 (24,4 %) взрослых и 68 (75,6 %) детей. Соотношение мужчин и женщин среди взрослых составляло 1 : 2,6, среди детей — 1,3 : 1. На момент исследования жив 21 (95,5 %) взрослый пациент; 1 (4,5 %) пациент умер (причина смерти — дыхательная недостаточность на фоне бронхолегочного заболевания). Среди детей были живы все пациенты.

Медиана возраста установления диагноза (Q25; Q75) среди взрослых составила 17,0 (7,0; 28,0) лет, среди детей — 5,0 лет (1,0; 7,0). Синдром Зиверта–Картагенера (СЗК) выявлен у 23 пациентов (6 (26,0 %) взрослых и 17 детей (74 %) из 90). Таким образом, доля пациентов с СЗК в общей группе составила 27 % (табл. 1).

Таблица 1
Возрастные и гендерные особенности пациентов*

Table 1
Age and gender of the patients*

Характеристика	Всего (n = 90)	Взрослые (n = 22)	Дети (n = 68)
Возраст, годы			
M $\pm$ SD	14,5 $\pm$ 10,5	29,1 $\pm$ 8,8	9,3 $\pm$ 4,2
Me (Q25; Q75)	11,8 (7,2; 18,3)	29,8 (20,2; 35,2)	8,2 (6,5; 13,03)
Пол, n (%):			
• мужской	45 (50,0)	6 (27,3)	39 (57,4)
• женский	45 (50,0)	16 (72,7)	29 (42,6)
Статус пациента, n (%):			
• жив	89 (98,9)	21 (95,5)	68 (100)
• умер	1 (1,1) **	1 (4,5)	0 (0,0)
Возраст установления диагноза, годы			
M $\pm$ SD	8,3 $\pm$ 9,5	17,9 $\pm$ 13,5	5,1 $\pm$ 4,5
Me (Q25; Q75)	5,5 (1,8; 12,0)	17,0 (7,0; 28,0)	5,0 (1,0; 7,0)

Начало. Окончание табл. 1 см. на стр. 202

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 201

Диагноз, n (%):			
• ПЦД (Q33.8) без СЗК	62 (73)	13 (74)	49 (74,3)
• полный СЗК	22 (24,4)	5 (22,7)	17 (25,0)
• неполный СЗК	1 (1,1)	1 (4,5)	0
• всего пациентов с СЗК	23 (27)	6 (26,0)	17 (25,7)

Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; СЗК – синдром Зиверта–Картагенера; * – согласно имеющейся информации в медицинской документации; ** – умер в 2022 г. в возрасте 35,2 года, причина смерти – бронхолегочная патология.

Note: *, according to the medical records; **, died in 2022 at the age of 35.2 years, the cause of death was bronchopulmonary pathology.

Таблица 2

Анамнестические данные* и проявления заболевания у пациентов с первичной цилиарной дискинезией; n (%)

Table 2

Medical history* and manifestations of the disease in patients with primary ciliary dyskinesia; n (%)

Данные анамнеза	Всего (n = 90)	Взрослые (n = 20)	Дети (n = 67)
Неонатальный анамнез:			
• доношенный	83 (98,8)	22 (100,0)	61 (98,4)
• недоношенный	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,6)
Анамнестические данные:			
• госпитализация в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде в связи с респираторным дистресс-синдромом	30 (36,1)	3 (13,6)	27 (44,3)
• пневмонии	69 (80,2)	21 (95,5)	48 (75,0)
• бронхиты	68 (87,2)	22 (100,0)	46 (82,1)
• синуситы	57 (67,9)	18 (81,98)	39 (62,9)
• отиты	44 (53,7)	11 (55,0)	33 (53,2)

Примечание: * – расчет проводился по данным медицинской документации.

Note: *, calculated according to the medical records.

Согласно данным анамнеза, 7 (35 %) взрослых состоят в браке, 13 (65 %) – не состоят. Внематочных беременностей ни у одной из женщин не отмечено. Экстракорпоральное оплодотворение для зачатия ребенка выполнено в 2 (2,4 %) случаях. Обследование на бесплодие проводилось у 3 (14,3 %) мужчин.

Среди детей с ПЦД 98,4 % родились доношенными, 1,6 % – недоношенными. Госпитализация в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде в связи с респираторным дистресс-синдромом потребовалась 27 (44,3 %) детям и 3 (13,6 %) взрослым. Пневмония в анамнезе отмечена у 21 (95,5 %) взрослых и 48 (75,0 %) детей. В общей группе в анамнезе бронхиты отмечены в 68 (22 (100 %) взрослых и 46 (82,1 %) детей), синуситы – в 57 (18 (81,9 %) детей и 39 (62,9 %) взрослых), отиты – в 44 (11 (55,0 %) взрослых и 33 (53,2 %) детей) случаях (табл. 2).

У сурдолога обследовались 75 пациентов. Снижение слуха отмечено у 5 (26,3 %) взрослых и 15 (26,8 %) детей. Глубокая степень снижения слуха не зарегистрирована, тяжелое и умеренно тяжелое снижение установлено у 1 (5,3 %) взрослого и 2 (3,6 %) детей, у остальных пациентов отмечено легкое, незначительное или умеренное снижение слуха.

У 12 (13,3 %) пациентов диагностированы следующие пороки и структурная патология сердца:

- дефект межжелудочковой перегородки – у 2 (16,6 %);
- дефект межпредсердной перегородки – у 4 (33,3 %);

- регургитация на трикуспидальном клапане – у 3 (25 %);
- открытый артериальный проток – у 2 (16,7 %);
- аневризма межпредсердной перегородки – у 1 (8,4 %) пациента.

Инструментальные методы диагностики первичной цилиарной дискинезии

Световая микроскопия реснитчатого эпителия проведена у 17 пациентов (14 (82,3 %) детей и 3 (17,7 %) взрослых). Протоколы световой микроскопии анализировались согласно медицинской документации. При каждом увеличении микроскопа ($\times 100$, $\times 400$, $\times 1000$) двигательная активность ресничек не зарегистрирована у 12 пациентов (3 взрослых, 9 детей).

Доля клеток с подвижными ресничками в цельных эпителиальных пластах у взрослых составила $11,7 \pm 20,2$ %, у детей – $23,9 \pm 44,0$ %.

По характеру движений ресничек у 3 пациентов выявлены ундулирующие, у 1 взрослого – разнонаправленные движения.

Частота движения ресничек у 3 (17,7 %) взрослых и 7 (41,2 %) детей составляла ≤ 6 Гц, у 4 (23,5 %) детей – 6,0–8,0 Гц.

Методом электронной микроскопии просмотрено 47 (52,2 %) образцов. В 8 (8,8 %) образцах имелся дефект сбора биоптата, реснитчатые клетки не обнаружены.

В 39 (43,3 %) образцах чаще всего встречались изменения наружных и внутренних динеиновых ручек — либо их полное отсутствие (20 (51 %) образцов), либо отсутствие внутренних динеиновых ручек (7 (17,9 %) образцов). Отсутствие или сдвиг центральной пары микротрубочек выявлены в 5 (12,8 %) образцах, сдвиги периферических микротрубочек — в 2 (5,1 %). Отсутствие радиальных спиц установлено в 3 (7,6 %) образцах; в 6 (15,3 %) — аксонома имела нормальное строение.

Из 90 пациентов с ПЦД молекулярно-генетическое исследование проведено в 55 (61,2 %) случаях (16 (29,1 %) взрослых и 38 (70,9 %) детей). Генетические варианты выявлены у 21 (38,1 %) пациента (18 (85,7 %) детей и 3 (14,3 %) взрослых).

Наиболее частой причиной ПЦД явились биаллельные варианты гена *DNAH5* — по 2 варианта выявлено у 5 из 55 пациентов, еще у 4 пациентов установлены безусловно патогенные, приводящие к сдвигу рамки считывания варианты, но в гетерозиготном состоянии, вторых вариантов не отмечено. Таким образом, учитывая, что не для всех больных завершены все этапы диагностики, на долю гена *DNAH5* приходится ≥ 85 % случаев ПЦД.

У 1 пациента из 55 установлен гетерозиготный вариант в гене *DNAH5*, у него же дополнительно выявлено 2 варианта в гене *HYDIN*. У 1 пациента выявлено 3 варианта в гене *HYDIN*. Однако учитывая высокую полиморфность этого гена, для уточнения патогенности этих вариантов нужны дополнительные исследования.

У 1 пациента с вариантом *CFTR* c.650A>G выявлен в гетерозиготном состоянии вариант в гене *DNAH11* — c.180C>T, который при отсутствии 2-го варианта также невозможно рассматривать как первопричину ПЦД. Кроме того, у 2 пациентов в гене *DNAH11* обнаружены патогенные варианты c.7402dupA и c.8592G>C в гетерозиготном состоянии, вторых вариантов не выявлено. Еще у 7 пациентов обнаружены генетические варианты в различных генах, однако отсутствие вторых мутаций не позволяет в настоящее время рассматривать их как причину ПЦД.

Таким образом, причина ПЦД установлена у 6 (10,9 %) из 55 обследованных больных, при этом у 5 выявлены биаллельные варианты в гене *DNAH5* (табл. 3).

Спирометрия проводилась у 26 (33,3 %) больных. *Me* ФЖЕЛ среди взрослых и детей существенно не различалась (табл. 4) и у взрослых составила 73,3 %_{долж.}, у детей — 84,3 %_{долж.}; *Me* ОФВ₁ у взрослых составила 39,0 %_{долж.}, у детей этот показатель был выше — 76,0 %_{долж.}. Эти данные свидетельствуют не только о низком охвате спирометрией пациентов с ПЦД, но и более высоких показателях ОФВ₁ у детей. При этом падение показателей функции легких у взрослых можно объяснить возможным отсутствием своевременной диагностики и лечения.

Me перцентилля (Q25; Q75) ИМТ у детей 2–18 лет составила 32,0 (11,5; 84,0) кг / м²; *Me* перцентилля (Q25; Q75) роста и массы тела детей до 10 лет составляла пределы возрастных норм (см. табл. 4). *Me* ИМТ взрослых (Q25; Q75) составила 17,0 (16,0; 21,7) кг / м²

Таблица 3

Идентифицированные генетические варианты в генах первичной цилиарной дискинезии, n

Table 3

Identified variants of the primary ciliary dyskinesia genes, n

Ген (количество вариантов)	Вариант	Всего	Взрослые	Дети
CCDC39	c.G1874T	1	1	0
	c.180C>T	1	1	0
	c.7402dupA	1	0	1
	c.8592G>C	1	0	1
DNAH5 (10)	c.10420-2A>G	1	0	1
	c.5563dupA	1	0	1
	c.10815delT	2	1	1
	c.12850dupT	2	0	2
	c.1354A>T	1	0	1
	c.4488G>A	2	0	2
	c.8314C>T	1	0	1
	c.8361delA	1	0	1
	c.8403G>A	1	0	1
	c.8440-8447del8	2	0	2
HYDIN (6)	c.13989delC	1	0	1
	c.1443T>G	1	0	1
	c.2144C>T	1	0	1
	c.2455G>A	1	0	1
	c.7483G>A	1	0	1
	c.8795C>T	1	0	1
OFD1	c.2674C>T	1	0	1

Таблица 4

Показатели спирометрии и нутритивного статуса у пациентов с первичной цилиарной дискинезией; *Me* (Q25; Q75)

Table 4

Spirometry and nutritional status in patients with primary ciliary dyskinesia; *Me* (Q25; Q75)

Показатель	Всего	Взрослые (n = 12)	Дети (n = 14)
ФЖЕЛ, л			
<i>Me</i> (Q25; Q75)	2,65 (1,75; 3,06)	2,60 (1,77; 2,97)	2,66 (1,83; 3,06)
ФЖЕЛ, % _{долж.}			
<i>Me</i> (Q25; Q75)	83,0 (73,0; 91,0)	73,3 (47,0; 83,6)	84,3 (74,5; 93,50)
ОФВ ₁ , л			
<i>Me</i> (Q25; Q75)	1,88 (1,14; 2,25)	1,04 (1,00; 1,49)	2,12 (1,54; 2,27)
ОФВ ₁ , % _{долж.}			
<i>Me</i> (Q25; Q75)	73,5 (53,0; 85,5)	39,0 (33,2; 67,5)	76,0 (68,0; 94,0)
ИМТ, кг / м ²			
<i>Me</i> (Q25; Q75)		17,0 (16,0; 21,7)	32,0 (11,5; 84,0)
Рост, см			
<i>Me</i> (Q25; Q75)		167,0 (162,0; 174,0)	75,0 (28,0; 88,0)
Масса тела, кг			
<i>Me</i> (Q25; Q75)		53,0 (41,5; 64,0)	46,0 (11,3; 75,0)

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; *Me* – медиана; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела.

и была ниже рекомендуемых показателей (норма — 18,5–24,9 кг / м²). *Me* роста взрослых (Q25; Q75) — 167,0 (162,0; 174,0) см; *Me* массы тела (Q25; Q75) у взрослых — 53,0 (41,5; 64,0) кг.

Микробиологическое исследование дыхательных путей и антибактериальная терапия

Микробиологическое исследование проведено у 74 (16 (21,6 %) взрослых и 58 (78,4 %) детей) из 90 больных ПЦД.

По данным анализа микробиологического исследования дыхательных путей у детей ($n = 58$) установлено, что по частоте выявляемости превалирует *Pseudomonas aeruginosa* — 21,3 % (интермиттирующий высев — у 13,2 %, хронический — у 9 %), затем следуют *Staphylococcus aureus* — 17,0 %, *Haemophilus influenzae* — 13,2 %, *Streptococcus pneumoniae* — 9,4 %, метициллинрезистентный золотистый стафилококк (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* — MRSA) — 3,8 %. *Moraxella catarrhalis*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, грам-отрицательная флора и нетуберкулезные микобактерии у пациентов изучаемой группы не идентифицированы.

При оценке резистентности патологической микрофлоры 32 образцов отделяемого дыхательных путей показано, что все штаммы *S. aureus* являлись метициллин-чувствительными и чувствительными к ванкомицину, моксифлоксацину, оксациллину, цефокситину, линезолиду, котримоксазолу. Резистентность зарегистрирована к бензилпенициллину (64 %), тетрациклину и тобрамицину (18 %), эритромицину, гентамицину и клиндамицину (9 %).

Обнаружено, что 33 % штаммов *H. influenzae* резистентны к ампициллину, ципрофлоксацину, левофлоксацину и рифампицину; 100 % штаммов чувствительны при увеличенной экспозиции к амоксициллину / клавуланату и моксифлоксацину, а 67 % штаммов чувствительны к котримоксазолу при увеличении экспозиции.

Выявлено, что штаммы *P. aeruginosa* резистентны к тикарциллину / клавуланату (90 % случаев), пиперациллину / тазобактаму (83 %), имипенему (58 %), азтреонаму, цефепиму, цефтазидиму, цефтазидиму / авибактаму и цефталозану / тазобактаму (50 %). Чувствительность при увеличенной экспозиции отмечена к левофлоксацину (80 %) и полимексину В (100 %) и сохранена — к аминогликозидам (82–83 %) и меропенему (73 % случаев).

Данные о проведении антибактериальной терапии (АБТ) отмечены у 69 пациентов. Из 18 взрослых у 12 проводились курсы ингаляционной АБТ, у 9 — применялись внутривенные антибактериальные препараты (АБП), у 12 — таблетированные пероральные АБП.

У большинства детей курсы ингаляционных АБП не применялись. У 12 детей проводились курсы эрадикационной АБТ, у 24 — внутривенные курсы АБТ, у 3 — курсы таблетированных АБП.

У 29 (82 %) детей проводилось до 2 курсов АБП в год, у 2 (5,8 %) — 3–5 курсов пероральных АБП в год, у 4 (11,4 %) — 6–12 курсов в год.

До 2 курсов АБП в год получали 8 (53,5 %) взрослых, 7 (46,7 %) пациентов — 3–5 курсов в год.

Me количества курсов пероральных АБП в год в общей группе составила 1,0 (1,0; 3,0); среди взрослых — 2,0 (1,0; 3,5), среди детей — 1,0 (1,0; 2,0). *Me* количе-

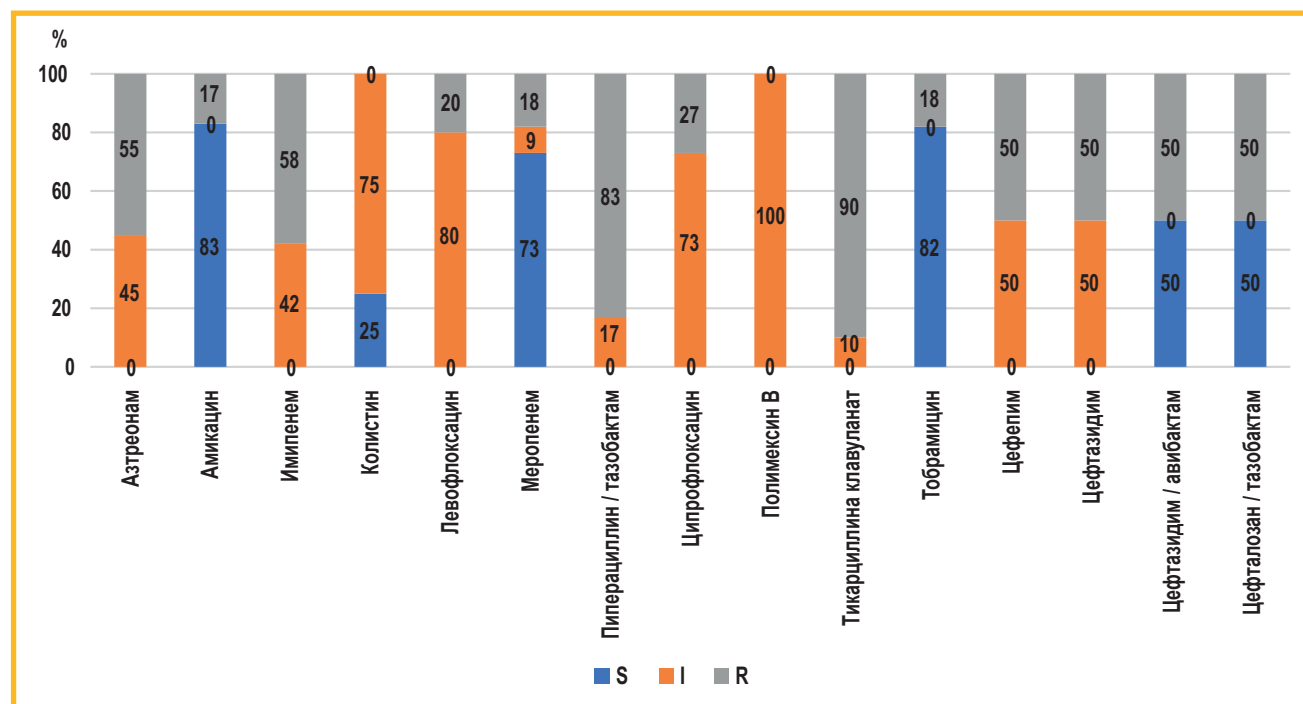


Рисунок. Спектр чувствительности *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам

Примечание: S (*Susceptible*) — чувствительный; I (*Intermediate*) — промежуточный; R (*Resistant*) — резистентный.

Figure. Antibiotic susceptibility of *P. aeruginosa*

Таблица 5
Характеристика микробиологического пейзажа дыхательного тракта и антибактериальной терапии; n (%)

Table 5
Microbiological landscape of the respiratory tract and antibiotic therapy; n (%)

Возбудитель*	Всего (n = 74)	Взрослые (n = 16)	Дети (n = 58)
<i>S. pneumoniae</i>	5 (6,8)	0 (0,0)	5 (8,6)
<i>H. influenzae</i>	8 (10,8)	1 (6,2)	7 (12,1)
Хроническое инфицирование <i>P. aeruginosa</i>	14 (18,9)	9 (56,3)**	5 (8,6)
Интермиттирующий высев <i>P. aeruginosa</i>	12 (16,2)	4 (25,0)	7 (12,0)
<i>S. aureus</i>	12 (16,2)	3 (18,7)	9 (15,5)
MRSA	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (3,4)
Курсы ингаляционных АБП	Всего (n = 69)	Взрослые (n = 18)	Дети (n = 51)
• не проводились	39 (60,9)	6 (33,3)	33 (71,7)
• проводились для эрадикации	24 (37,5)	12 (66,7)	12 (26,1)
• проводились при обострении	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (2,2)
Внутривенные АБП			
• не применялись	35 (51,5)	8 (47,1)	27 (54,0)
• применялись	33 (48,5)	9 (52,9)	24 (47,1)
Таблетированные АБП			
• не применялись	23 (34,8)	6 (33,3)	17 (34,7)
• применялись	43 (65,2)	12 (63,7)	32 (65,3)

Примечание: АБП – антибактериальные препараты; MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; * – расчет проводился по данным медицинской документации; ** – $p < 0,05$ в группе детей и взрослых.

Note: *, calculated according to the medical records; ** – $p < 0.05$ in the group of children and adults.

ства курсов внутривенных АБП в год в общей группе составила 1,0 (0,0; 1,0); среди взрослых – 2,0 (1,0; 3,0).

Муколитическая и другая терапия

Из 48 детей 18 (37,5 %) получали муколитическую терапию в виде ингаляций гипертонического раствора. Из 17 взрослых гипертонический раствор получали 11 (64 %). Длительные (> 3 мес.) курсы ингаляционных бронходилататоров получали 30 (44,8 %) пациентов достоверно чаще взрослые (72,2 %), чем дети (34,7 %); $p = 0,0007$). Курсы ингаляционных глюкокортикостероидов проводились при обострении бронхолегочного процесса у 30 (46,2 %) пациентов (в 4 раза чаще у взрослых (66,7 %) по сравнению с детьми (38,3 %); $p < 0,05$).

Терапия хронического риносинусита назальными глюкокортикостероидами проведена у 13 (19,1 %) пациентов (15,8 % – взрослые, 20,4 % – дети). Неинвазивная вентиляция легких проводилась 2 пациентам (1 взрослый, 1 ребенок). В кислородотерапии нуждались 13 пациентов (1 (5,9 %) взрослый и 12 (18,2 %) детей). Постоянный прием азитромицина назначен 76,2 % пациентов. Кинезитерапия проводилась у 6 (35,3 %) взрослых и 24 (44,4 %) детей.

Согласно полученным данным, у большинства взрослых 16 (76,2 %) пациентов и детей 64 (93,4 %) оперативные вмешательства на легких не проводились. Лобэктомия проводилась у 3 (14,03 %) взрослых и 4 (6,6 %) детей, плевральная пункция – у 1 (4,8 %) взрослого пациента. У 2 (10 %) взрослых наблюдались эпизоды кровохарканья.

Обсуждение

По данным исследования показано, что средний возраст установления диагноза ПЦД у детей – 5 лет – согласуется с таковым у европейских пациентов [17]; у взрослых – 17 лет. *C.E. Kuehni et al.* установлено, что ПЦД встречается чаще, чем принято считать, но во многих европейских странах диагностируется недостаточно и поздно [17]. Считается, что предпосылки для улучшения диагностики включают большую клиническую осведомленность о диагнозе, обследование и лечение пациентов в крупных диагностических центрах [17].

В анамнезе заболевания пациентов с ПЦД изучаемой выборки имеются указания на респираторные симптомы, синуситы и отиты, а потеря слуха чаще встречается в легкой форме. Согласно данным зарубежных авторов, у детей дошкольного и школьного возраста ежедневный влажный кашель на фоне повторных эпизодов бронхита и / или рецидивирующей пневмонии является универсальной находкой при ПЦД, а рецидивирующий отит секреторного типа встречается у 76–100 % детей с ПЦД [18].

При электронной микроскопии преобладают дефекты внутренних и наружных динеиновых ручек, что совпадает с данными литературы [19–21].

По результатам генетического исследования показано, что в небольшой группе пациентов, у которых проводилась ДНК-диагностика, наиболее часто при ПЦД встречались генетические варианты в генах *DNAH5* и *HYDIN*, а генетические варианты в генах

DNAI1, *DNAH11*, *CCDC39*, *OFD1* регистрировались реже. Учитывая небольшое количество данных, можно заключить, что требуются дальнейшие исследования генетических особенностей ПЦД в РФ.

Функция легких была снижена как у взрослых, так и у детей, но в значительной степени снижение отмечено у взрослых пациентов. Это снижение можно связать с несвоевременно поставленным диагнозом, отсутствием адекватной терапии и контроля за микрофлорой дыхательных путей, что в итоге приводит к снижению функции легких.

При анализе микробиологического статуса у пациентов с ПЦД достоверно чаще показана высокая доля *P. aeruginosa*, особенно после 18 лет. Согласно зарубежным данным, в раннем детстве в мокроте обычно выявляется флора ротоглотки, включая *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. aureus*, в то время как *P. aeruginosa* (сначала гладкие, а затем мукоидные колонии) и другие грамотрицательные патогены, преобладают в более старшем возрасте [22]. Также мукоидная *P. aeruginosa* обнаруживается у 5 % пациентов с ПЦД моложе 19 лет [23]. Согласно результатам лонгитудинального исследования *M.C. Alanin et al.* [22], *P. aeruginosa* является распространенным и важным патогеном при ПЦД, ежегодно колонизируя 15–47 % пациентов. Так, хроническое инфицирование *P. aeruginosa* отмечено у 56,3 % взрослых пациентов ($p < 0,05$), табл. 5. Можно заключить, что *P. aeruginosa* превалирует в структуре микробных патогенов и у взрослых встречается чаще.

При исследовании чувствительности *P. aeruginosa* показана высокая резистентность патогена к основным классам АБП, что затрудняет выбор адекватной терапии.

По данным анализа чувствительности *H. influenzae* показано наличие резистентности к ампициллину и чувствительность при высоких дозах — к амоксициллину / клавуланату и моксифлоксацину, что отличается от чувствительности *H. influenzae* к данным АБП у детей без ПЦД [24].

Известно, функция легких пациентов с ПЦД может стабилизироваться после диагностики и адекватной терапии (оптимальные дозы и курс АБТ — 14 дней, по показаниям — использование ингаляционных АБП) [17, 25].

В исследуемой выборке пациентов ингаляционные АБП для лечения хронической легочной инфекции в основном использовались у взрослых, среди большинства детей курсы ингаляционных АБП не проводились, внутривенные курсы АБТ проводились редко, продолжительность курса не превышала 7 дней.

Согласно рекомендациям, у большинства пациентов в качестве муколитической терапии применялся ингаляционный гипертонический раствор курсами [6]. Кинезитерапия использовалась редко и в основном у детей, несмотря на высокий уровень доказательности данного вида терапии [6].

Заключение

По результатам исследования на ограниченной выборке пациентов с ПЦД показано, что проблемы свое-

временной диагностики, организации динамического наблюдения и адекватного лечения на сегодняшний день актуальны для российских пациентов и их требуется решать. Создание регистра пациентов с ПЦД в будущем позволит изучать заболевание, поможет сформировать требования к алгоритму по генетической диагностике, определять стратегии АБТ и решать многие вопросы организации помощи пациентам.

Литература

1. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский Совет*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
2. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133.
3. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
4. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
5. Zariwala M.A., Knowles M.R., Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia. [Updated: 2019]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>
6. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
7. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
8. Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю. и др. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (1): 107–114. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114.
9. Асманов А.И., Злобина Н.В., Радциг Е.Ю. и др. Полипозный пансинусит с деформацией наружного носа у ребенка 8 лет с синдромом первичной цилиарной дискинезии. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82 (5): 61–63. DOI: 10.17116/otorino201782561-63.
10. Богорад А.Е., Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э. и др. Особенности генотипа у детей с первичной цилиарной дискинезией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63 (4): 241. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018.
11. Башта С.А., Маркова Ю.А., Чулкова Е.С., Кожуев В.В. Первичная цилиарная дискинезия (клиническое наблюдение у двух сиблингов). *FORCIPE*. 2019; 2: 67. Доступно на: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/1058> [Дата обращения: 20.12.22].
12. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
13. Поликарпова С.В., Жилина С.В., Кондратенко О.В. И др. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. М.: Триада: 2019.
14. Министерство здравоохранения РСФСР. Методы бактериологического исследования условно патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии: Методические рекомендации. М.; 1991. Доступно на: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> [Дата обращения: 17.07.22].
15. МАКМАХ. Клинические рекомендации. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов

- к антимикробным препаратам (2021)». Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> [Дата обращения: 17.08.22].
16. The European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf [Accessed: August 17, 2022].
 17. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
 18. Mirra V., Werner C., Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 135. DOI: 10.3389/fped.2017.00135.
 19. Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (3): 518–524. DOI: 10.1016/s0091-6749(03)01799-8.
 20. Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F. et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1057–1063. DOI: 10.1183/09031936.00046209.
 21. Shoemark A., Dixon M., Corrin B., Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (3): 267–271. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200415.
 22. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
 23. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M. et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (3): 316–324. DOI: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
 24. Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Антибактериальная терапия острых инфекций верхнего отдела дыхательных путей у детей. *Медицинский совет.* 2018; (11): 58–62. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-58-62.
 25. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC.
 26. Frolov P. A., Kolganova N. I., Ovsyannikov D. Yu. [Possibilities of early diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2022; 101 (1): 107–114. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114 (in Russian).
 27. Asmanov A.I., Zlobina N.V., Radtsig E.Y. et al. [Polypous pansinusitis with the deformation of the external nose in a 8 year-old child presenting with the primary ciliary dyskinesia syndrome]. *Vestnik otorinolaringologii.* 2017; 82 (5): 61–63. DOI: 10.17116/otorino201782561-63 (in Russian).
 28. Bogorad A.E., Mizernitskiy Yu.L., D'yakova S.E. et al. [Features of the genotype in children with primary ciliary dyskinesia]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63 (4): 241. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018 (in Russian).
 29. Bashta S.A., Markova Yu.A., Chulkova E.S., Kozhueva V.V. [Primary ciliary dyskinesia (clinical observation in two siblings)]. *FORCIPE.* 2019; 2: 67. Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/1058> [Accessed: December 20, 2022] (in Russian).
 30. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
 31. Polikarpova S.V., Zhilina S.V., Kondratenko O.V. et al. [Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis]. Moscow: Triada; 2019 (in Russian).
 32. Ministry of Health of the RSFSR. [Methods of bacteriological research of conditionally pathogenic microorganisms in clinical microbiology: Guidelines]. Moscow; 1991. Available at: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> [Accessed: July 17, 2022] (in Russian).
 33. IACMAC. [Clinical guidelines. IACMAC recommendations “Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs (2021)”]. Available at: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> [Accessed: August 17, 2022] (in Russian).
 34. The European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf [Accessed: August 17, 2022].
 35. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
 36. Mirra V., Werner C., Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 135. DOI: 10.3389/fped.2017.00135.
 37. Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (3): 518–524. DOI: 10.1016/s0091-6749(03)01799-8.
 38. Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F. et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1057–1063. DOI: 10.1183/09031936.00046209.
 39. Shoemark A., Dixon M., Corrin B., Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (3): 267–271. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200415.
 40. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
 41. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M. et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (3): 316–324. DOI: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
 42. Tulupov D.A., Karpova E.P. [Acute upper respiratory tract infections in children: antibiotic therapy]. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (11): 58–62. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-58-62 (in Russian).
 43. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC.

Поступила: 20.12.22
Принята к печати: 03.03.23

References

1. Novak A.A., Mizernitskiy Y.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy Sovet.* 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
2. Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to diagnosis and therapy]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133 (in Russian).
3. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
4. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.).* 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
5. Zariwala M.A., Knowles M.R., Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia. [Updated: 2019]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>
6. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
7. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
8. Frolov P. A., Kolganova N. I., Ovsyannikov D. Yu. [Possibilities of early diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2022; 101 (1): 107–114. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114 (in Russian).
9. Asmanov A.I., Zlobina N.V., Radtsig E.Y. et al. [Polypous pansinusitis with the deformation of the external nose in a 8 year-old child presenting with the primary ciliary dyskinesia syndrome]. *Vestnik otorinolaringologii.* 2017; 82 (5): 61–63. DOI: 10.17116/otorino201782561-63 (in Russian).
10. Bogorad A.E., Mizernitskiy Yu.L., D'yakova S.E. et al. [Features of the genotype in children with primary ciliary dyskinesia]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63 (4): 241. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018 (in Russian).
11. Bashta S.A., Markova Yu.A., Chulkova E.S., Kozhueva V.V. [Primary ciliary dyskinesia (clinical observation in two siblings)]. *FORCIPE.* 2019; 2: 67. Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/1058> [Accessed: December 20, 2022] (in Russian).
12. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
13. Polikarpova S.V., Zhilina S.V., Kondratenko O.V. et al. [Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis]. Moscow: Triada; 2019 (in Russian).
14. Ministry of Health of the RSFSR. [Methods of bacteriological research of conditionally pathogenic microorganisms in clinical microbiology: Guidelines]. Moscow; 1991. Available at: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> [Accessed: July 17, 2022] (in Russian).
15. IACMAC. [Clinical guidelines. IACMAC recommendations “Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs (2021)”]. Available at: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> [Accessed: August 17, 2022] (in Russian).
16. The European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf [Accessed: August 17, 2022].
17. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
18. Mirra V., Werner C., Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 135. DOI: 10.3389/fped.2017.00135.
19. Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (3): 518–524. DOI: 10.1016/s0091-6749(03)01799-8.
20. Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F. et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1057–1063. DOI: 10.1183/09031936.00046209.
21. Shoemark A., Dixon M., Corrin B., Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (3): 267–271. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200415.
22. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
23. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M. et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (3): 316–324. DOI: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
24. Tulupov D.A., Karpova E.P. [Acute upper respiratory tract infections in children: antibiotic therapy]. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (11): 58–62. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-58-62 (in Russian).
25. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (4): 459–467. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC.

Received: December 20, 2022
Accepted for publication: March 03, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Николаева Евгения Доржиевна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: eugenia786@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-3048>)

Eygeniya D. Nikolaeva, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: eugenia786@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-3048>)

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 959-88-00 (доб. 1508); e-mail: mdovskyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Dmitry Y. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pediatrics Department, The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (495) 959-88-00 (add. 1508); e-mail: mdovskyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Стрельникова Валерия Алексеевна — ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 959-88-00 (доб. 1508); e-mail: doc.strelnikova@mail.ru (SPIN: 2567-2850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>)

Valeriya A. Strel'nikova, Department Assistant, Department of Pediatrics, The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (495) 959-88-00 (add. 1508); e-mail: doc.strelnikova@mail.ru (SPIN: 2567-2850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>)

Поляков Дмитрий Петрович — к. м. н., заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», доцент кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 779-16-71; e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

Dmitry P. Polyakov, Candidate of Medicine, Head of the Pediatric Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 779-16-71; e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

Тронза Татьяна Васильевна — руководитель направления лабораторных исследований лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (495) 974-96-46 (доб. 2646); e-mail: tronza@cmd.su (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0606-0747>)

Tat'yana V. Tronza, Head of Laboratory Research, Laboratory of Clinical Microbiology and Human Microbial Ecology, Federal Budgetary Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology", Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (495) 974-96-46 (add. 2646); e-mail: tronza@cmd.su (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0606-0747>)

Карпова Ольга Александровна — педиатр, врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 237-30-40; e-mail: karпова80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>)

Ol'ga A. Karпова, Pediatrician, Pulmonologist, Head of Pulmonology Department, State Autonomous Health Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan"; tel.: (843) 237-30-40; e-mail: karпова80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>)

Фатхуллина Ирина Ринатовна — врач-педиатр научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика

Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Pediatrician, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Брагина Елизавета Ефимовна — д. б. н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Elizaveta E. Bragina, Doctor of Biology, Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, The A.N.Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University; Leading Researcher, Laboratory of genetics of reproductive disorders, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Щагина Ольга Анатольевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-81-10; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Ol'ga A. Shchagina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of DNA Diagnostics, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics No.1, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-81-10; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Старинова Марина Александровна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Marina A. Starinova, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovsky, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Киян Татьяна Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>; Scopus ID: 57205414678)

Tatiana A. Kyian, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and

Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovata87@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>, Scopus ID: 57205414678)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник, врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Участие авторов

Николаева Е.Д. — создание базы данных, консультации пациентов, подготовка текста статьи

Овсянников Д.Ю. — создание базы данных, консультации пациентов, подготовка статьи

Стрельникова В.А. — создание базы данных, консультации пациентов, подготовка статьи

Поляков Д.П. — сбор базы данных и обследование пациентов

Тронза Т.В. — проведение микробиологических исследований и их анализ

Карпова О.А. — создание базы данных, консультации пациентов

Фатхуллина И.Р. — подготовка текста статьи

Жекайте Е.К. — создание базы данных, консультации пациентов

Брагина Е.Е. — проведение трансмиссионной электронной микроскопии, подготовка текста статьи

Шчагина О.А. — ДНК-диагностика, анализ полученных данных, подготовка текста статьи

Красовский С.А. — создание базы данных, консультации пациентов

Киян Т.А. — организация диагностики пациентов

Старинова М.А. — статистическая обработка базы данных

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors Contribution

Nikolaeva E.D. — creation of the database, patient consultations, preparation of the text of the article

Ovsyannikov D.Yu. — creation of the database, patient consultations, preparation of the article

Strel'nikova V.A. — creation of the database, patient consultations, preparation of the article

Polyakov D.P. — database collection and patient examination

Tronza T.V. — microbiological research and analysis

Karpova O.A. — database creation, patient consultations

Fatkhullina I.R. — preparation of the text of the article

Zhekaite E.K. — database creation, patient consultations

Bragina E.E. — transmission electron microscopy, preparation of the text of the article

Shchagina O.A. — DNA diagnostics, analysis of the obtained data, preparation of the text of the article

Krasovskiy S.A. — database creation, patient consultations

Kyian T.A. — organization of patient diagnostics

Starinova M.A. — database aggregation

All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the article concept, writing and editing the text, checking and approving the text of the article.

Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии

А.Г.Демченко , С.А.Смирнихина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Москва, Россия, ул. Москворечье, 1

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, которое приводит к дефекту ультраструктуры ресничек эпителия. На сегодняшний день нет единого метода диагностики ПЦД, поэтому диагноз устанавливается по результатам нескольких анализов, таких как ДНК-диагностика, оценка уровня назального оксида азота, частота биения ресничек (ЧБР) по данным назальной биопсии, ультраструктура ресничек и др. Диагностика ПЦД может быть затруднена из-за вторичных повреждений респираторного эпителия, при этом результат может оказаться отрицательным или ложноположительным. **Целью** работы явился обзор исследований, посвященных культивированию назальных эпителиальных клеток человека, с последующей дифференцировкой в реснитчатые клетки для диагностики ПЦД. **Заключение.** Цилиогенез *in vitro* помогает при установлении правильного диагноза у пациентов с ПЦД, избегая при этом проблем с ложноположительным диагнозом. Существуют 3 различных метода цилиогенеза *in vitro*: суспензионная культура, ALI-культура и культура органоидов. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Метод ALI-культуры является наиболее распространенным, при котором образуется достаточное для диагностики количество реснитчатых клеток, способных длительно поддерживаться в культуре. Полученные культуры реснитчатых клеток назального эпителия позволяют проводить анализы ультраструктуры ресничек, оценивать ЧБР и локализацию цилиарных белков, что помогает при диагностике ПЦД. **Ключевые слова:** первичная цилиарная дискинезия, реснитчатые клетки, диагностика.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования.

© Демченко А.Г., Смирнихина С.А., 2023

Для цитирования: Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215

Ciliated cell cultures for diagnosis of primary ciliary dyskinesia

Anna G. Demchenko , Svetlana A. Smirnikhina

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a hereditary autosomal recessive disease that results in a defect in the ultrastructure of epithelial cilia. To date, there is no single diagnostic test for PCD, so the diagnosis is based on the results of multiple tests, such as DNA diagnostics, assessment of nasal nitric oxide levels, ciliary beat frequency (CBF) in nasal biopsy, ciliary ultrastructure, etc. Diagnosis of PCD can be difficult due to secondary damage to the airway epithelium, leading to undiagnosed or false positive cases. **The aim** of this work was to review studies on the cultivation of human nasal epithelial cells and subsequent differentiation into ciliated cells for the diagnosis of PCD. **Conclusion.** In vitro ciliogenesis helps to make a correct diagnosis of PCD while avoiding false positives. There are three different methods of ciliogenesis in vitro: the suspension culture method, the ALI culture method, and the organoid culture method. Each method of ciliogenesis has its own advantages and disadvantages. The ALI culture method is the most widely used. It produces a sufficient number of ciliated cells for diagnosis, which can be maintained in culture for a long time. The obtained cultures of nasal epithelial ciliated cells allow to analyze the ultrastructure of cilia, to evaluate CBF and localization of ciliary proteins, which helps in the diagnosis of PCD.

Key words: primary ciliary dyskinesia, ciliated cells, diagnostic.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The work was carried under the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

© Demchenko A.G., Smirnikhina S.A., 2023

For citation: Demchenko A.G., Smirnikhina S.A. Ciliated cell cultures for diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 210–215 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) является наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием, при котором нарушается ультраструктура ресничек эпителия респираторного тракта, жгутиков сперматозоидов, ворсинок фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др. [1]. Основными проявлениями болезни у пациентов с ПЦД являются хронические воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, поражение ЛОР-органов, мужское бесплодие и транспозиция внутренних органов [1–3]. На сегодняшний день известно > 40 генов, мутации в которых приводят к ПЦД [4], при этом $2/3$ случаев ПЦД могут быть подтверждены путем выявления биаллельных мутаций в одном из таких генов [5]. Помимо генетических анализов, к методам диагностики относятся оценка уровня назального оксида азота (nNO), высокоскоростной видеомикроскопический анализ (ВВА) частоты биения ресничек (ЧБР), полученных при назальной биопсии, трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) ультраструктуры ресничек, иммунофлуоресцентное (ИФ) окрашивание цилиарных белков [2].

В настоящее время единый метод — «золотой стандарт» диагностики ПЦД отсутствует [6]. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами упомянутых исследований. Однако диагностика заболевания усложняется тем, что при различных мутациях возникают различные клинические и патологические паттерны [7]. Помимо этого, диагностика ПЦД может быть затруднена из-за вторичных повреждений респираторного эпителия в результате инфекции или воспаления, таким образом, при этом результат может оказаться ложноположительным. Для исключения ложноположительных диагнозов, установленных вследствие вторичного повреждения респираторного эпителия, руководством Европейского респираторного общества при диагностике ПЦД предлагается культивирование клеток, выделенных при назальной биопсии, с последующей дифференцировкой в реснитчатые клетки (цилиогенез) для повторного проведения ТЭМ и ВВА [7]. Отсутствие скоординированной активности ресничек после цилиогенеза в культуре клеток является чувствительным и специфичным параметром и позволяет диагностировать ПЦД в случае редких мутаций [8].

На сегодняшний день существуют 3 принципиально разных метода цилиогенеза — метод суспензионной культуры, метод культуры клеток на границе раздела воздух-жидкость (*Air-Liquid Interface cell culture* — ALI) и метод культуры органоидов. Основу всех методов составляет дифференцировка клеток, выделенных при назальной биопсии, в реснитчатые клетки.

Целью обзора является исследование методов цилиогенеза *in vitro* для диагностики ПЦД, анализ их различий, преимуществ и недостатков.

Метод суспензионной культуры

Первые работы по цилиогенезу назальных эпителиальных клеток *in vitro* для диагностики ПЦД появи-

лись в 2000-х гг. [8–11]. Однако методы суспензионного культивирования эпителиальных клеток при назальной биопсии с получением ресничек разрабатывались и ранее [12]. Позднее назальная биопсия заменена на менее болезненную браш-биопсию, которая не вызывает носовое кровотечение, в отличие от стандартной биопсии; при этом более щадящие методы — смывы и соскобы — применяются редко, поскольку дают недостаточное количество биоматериала [13, 14]. Технология суспензионной культуры, которая применяется в течение десятилетий, является одной из самых простых, поскольку для поддержания роста и дифференцировки клеток не требуется специфических внеклеточных матриц или мембранных вставок. Показано (1995), что реснички, образованные *in vitro* методом суспензионной культуры, соответствуют нативным ресничкам как конструктивно, так и функционально [15]. У пациентов без ПЦД цилиогенез суспензионным методом в 100 % случаев координирует цилиарную активность и ЧБР в пределах нормы, при этом у пациентов с ПЦД скоординированная цилиарная активность никогда не наблюдалась после цилиогенеза *in vitro* [8]. Однако в 20–29 % случаев бывает невозможно получить клеточную культуру из биопсии из-за инфицирования или недостаточного количества материала [8, 13, 14]. В связи с этим рекомендуется брать биопсию у пациентов без обострений респираторных заболеваний как минимум последние 6 нед., проверять биоптат с помощью светового микроскопа для оценки его количества и помещать биоптат в раствор с антибактериальным препаратом для подавления роста бактериальной флоры [16]. Для реализации цилиогенеза в суспензионной культуре назальный биоптат помещается в раствор фермента (чаще всего применяется раствор проназы) для расщепления биоматериала и получения единичных клеток, которые затем помещаются на культуральный пластик, предварительно покрытый 1%-ным коллагеновым гелем, в питательной среде для роста эпителиальных клеток (см. рисунок, А). Затем коллагеновый гель расщепляется и клетки помещаются во вращающуюся на роторе культуральную колбу для образования сфероидов. На 14–21-е сутки проводится анализ ресничек, которые образуются на апикальной мембране, обращенной во внешнюю среду [13, 17]. Сфероиды, содержащие реснитчатые клетки, могут сохраняться в культуре > 5 мес. [15]. *M. Jorissen et al.* проведен цилиогенез методом суспензионной культуры [8]. Показано, что при анализе 642 биоптатов от доноров без ПЦД, проведенном до культивирования, в 20 % случаев наблюдалась нескоординированная цилиарная активность, однако после культивирования в 100 % случаев визуализировалась скоординированная цилиарная активность [8]. Недостатком суспензионного метода является небольшое количество образованных ресничек в культуре, что не позволяет проводить ТЭМ, которая является важным тестом при диагностике ПЦД, а сфероиды могут не содержать базальные прогениторные клетки, а значит, не способны самообновляться в культуре [9, 18]. Для оценки цилиарной активности в сфероидовых *M. Pifferi et al.* разрабо-

тан компьютерный анализ, основанный на вращении и миграции сфероидов, способности ресничек удалять дебрис и скоординировано двигаться [9]. С помощью данной программы всего через 5 дней культивирования можно установить диагноз, положительная прогностическая ценность которого составляет $> 98,5\%$.

Метод ALI-культуры

Альтернативой методу суспензионной культуры является метод цилиогенеза эпителиальных клеток на разделе фаз воздух-жидкость, или ALI-культивирование [19]. Получение реснитчатых клеток в ALI-культуре заключается в дифференцировке базальных эпителиальных клеток на пористых мембранных вставках, покрытых коллагеном, где клетки поляризуются за счет контакта базальной стороны клеток с питательной средой, а апикальной, где в результате образуются реснички, — с воздухом (см. рисунок, В). Базальные клетки являются прогениторными клетками эпителия дыхательных путей, который также содержит бокаловидные, крупные секреторные и реснитчатые клетки, ионоциты, а также нейроэндокринные и пучковые клетки [20]. На сегодняшний день для цилиогенеза базальных клеток в ALI-культуре существуют различные коммерческие среды. Существует проблема воспроизводимости ци-

лиогенеза, особенно при использовании сред разных производителей. Так, например, *D.D.H. Lee et al.* проведено исследование влияния 4 коммерческих сред, таких как BEGM (*Lonza*), AECGM (*PromoCell*), LHC-8 (*Gibco*) и *PneumaCult-ALI medium* (*Stemcell Technologies*), на характеристики полученных реснитчатых клеток [21]. По результатам анализа ЧБР у здоровых доноров показано, что несмотря на то, что показатели ЧБР находились в пределах биологической нормы, статистически более низкая ЧБР отмечена у культуры клеток, полученных на среде *PneumaCult-ALI medium*, по сравнению с таковой, полученной на средах AECGM ($p < 0,01$) или LHC-8 ($p < 0,001$). По данным ИФ-анализа и анализа вестерн-блотт показано, что культуры клеток, полученные на среде *PneumaCult-ALI medium*, содержали больше мукосекреторных клеток (MUC5AC + клетки), чем реснитчатых (b-тубулин + клетки). Отмечено, что подробный состав среды доступен только для 1 (LHC-8) из 4 сред, а неизвестные компоненты 3 сред могут представлять сложности для интерпретации результатов экспериментов [16, 21].

При ALI-культивировании базальных клеток изменяется фенотип ресничек относительно нативных, что в некоторых случаях облегчает диагностику ПЦД. Длительность цилиогенеза в ALI-культуре в среднем составляет 21 день, с возможностью культивировать реснитчатые клетки до 8 нед. [3, 16, 21].

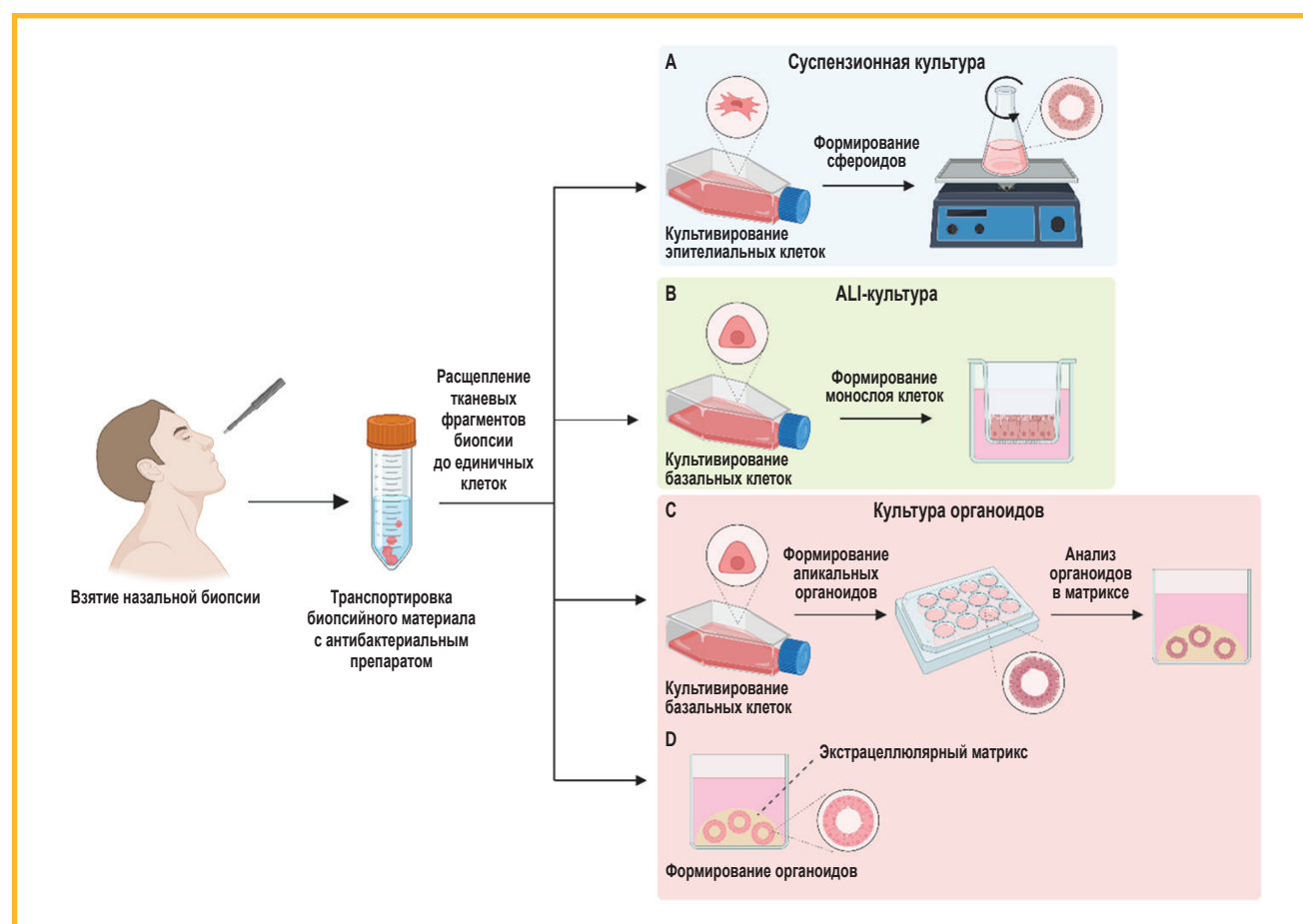


Рисунок. Схематическое представление основных методов цилиогенеза *in vitro*

Figure. Schematic representation of the main methods of *in vitro* ciliogenesis

Разницы во времени цилиогенеза между культурами с ПЦД и без ПЦД нет [3]. Эффективность получения по данным разных работ различается от 54 до 95,5 %, а количество ресничек — от 5 до 50 % на мембранную вставку [3, 16].

Для оценки цилиарной функции и ультраструктуры ресничек после ALI-культивирования применяются ВВА, ТЭМ и ИФ-окрашивание цилиарных белков. Для регистрации мерцательной активности ресничек с помощью ВВА требуется наличие инвертированного микроскопа с объективом $\times 100$ и высокоскоростной камеры со скоростью съемки ≥ 500 кадров в секунду. ПЦД определяется как аномальный паттерн сокращения ресничек, который включает нескоординированное или асинхронное сокращение ресничек, уменьшенную амплитуду сокращения, гиперчастоту, подергивание или статичность ресничек [3]. Так, *R.A. Hirst et al.* исследовались 158 образцов, полученных при биопсии у пациентов с подозрением на ПЦД [3]. Перед применением ALI-культивирования у большинства пациентов выявлены функциональные цилиарные аномалии, однако после культивирования нормальная картина биения ресничек наблюдалась у всех пациентов без ПЦД, в то время как у пациентов с ПЦД картина биения ресничек была однородно аномальной. Также ALI-культивирование позволяет получать реснитчатые клетки из базальных клеток, замороженных в жидком азоте. Данный метод может быть полезным при необходимости повторных анализов, без вызова пациентов и повторного взятия биопсии. *J.L. Coles et al.* продемонстрирована возможность криохранения с последующим ALI-культивированием 39 образцов, 100 % которых образовали культуры реснитчатых клеток [16]. Однако перед применением данной технологии рекомендуется установить базовый уровень ЧБР ALI-культур, полученных из криосохраненных клеток.

Таким образом, в результате ALI-культивирования базальных клеток при назальной биопсии образуются долгоживущие реснички, количества которых достаточно для последующих анализов, в отличие от метода суспензионной культуры. Однако ограничениями ALI-культивирования являются зависимость от коммерческих питательных сред и нераскрытая природа их компонентов, что может создавать затруднения при интерпретации результатов.

Культуры органоидов

В последнее время органоиды широко используются для моделирования заболеваний, скрининга лекарств, регенеративной медицины и изучения межклеточных взаимодействий [22]. В частности, органоиды дыхательных путей применяются для персонализированного скрининга лекарственных препаратов [23], моделирования легочных заболеваний [24] и разработки новых способов их лечения [25]. Однако применение культуры органоидов в диагностике ПЦД на сегодняшний день является малоизученной, но активно развивающейся темой [26–29].

Для диагностики ПЦД существуют несколько протоколов цилиогенеза эпителиальных органоидов

дыхательных путей. Принципиальным отличием протоколов является способ формирования органоидов — с применением экстрацеллюлярных матриц, таких как *Matrigel* (Corning), *Cultrex* (Trevigen) и др. или без таковых. Для получения органоидов из назальной браш-биопсии *J. Van der Vaart et al.* ферментативно изолировались эпителиальные клетки и помещались в *Matrigel* для формирования органоидов (см. рисунок, D) [26]. Дифференцировка эпителиальных клеток в реснитчатые занимала 14–21 сутки, после чего органоиды можно поддерживать в культуре > 1 года. Площадь, покрытая ресничками, на апикальной поверхности, направленной во внутреннюю полость органоида, составляла 35 % от общей площади. В органоидах, полученных от здоровых доноров, с помощью ВВА наблюдалось направленное вращение слизистой оболочки благодаря скоординированному биению ресничек, в то время как органоиды с мутациями в генах *DNAI2* и *DNAH11* не демонстрировали биения ресничек, при этом вращение слизистой оболочки отсутствовало. Данный метод культуры назальных органоидов может предоставить важную информацию для диагностики ПЦД, а также дополнительный биоматериал для дальнейших исследований.

Другим методом получения культуры органоидов для диагностики ПЦД является метод формирования органоидов на низкоадгезивном пластике (со сниженной способностью прикрепления клеток) без использования экстрацеллюлярных матриц, поскольку их применения сопряжено с рядом ограничений. Так, например, *Matrigel* (Corning) и *Cultrex* (Trevigen) являются продуктами ксеногенного происхождения (белковая смесь из раковых клеток мыши), из-за чего имеют сложный, до конца не изученный состав, различающийся от партии к партии, что может привести к невоспроизводимости экспериментов [30, 31]. *P. Wijesekara et al.* описан способ получения апикальных эпителиальных органоидов дыхательных путей, отличительной особенностью которых являются реснички, направленные во внешнюю среду, в отличие от органоидной культуры, описанной выше, где реснички направлены во внутреннюю полость органоида [27]. Для получения апикальных органоидов базальные эпителиальные клетки помещаются на низкоадгезивный пластик, где формируются органоиды, с последующей дифференцировкой в реснитчатые клетки (см. рисунок, B). На 21-е сутки культивирования содержание ресничек составляло 76 % от общей площади и оставалось стабильным до 28 суток [27]. Количество ресничек на поверхности органоидов у здоровых доноров и пациентов с ПЦД не различалось (мутация в гене *CCDC39*). Благодаря движению ресничек на внешней поверхности органоидов, полученных от здоровых доноров, можно наблюдать вращение органоида, а также оценивать ЧБР. Для стабилизации вращения органоидов при оценке ЧБР органоиды переносились в экстрацеллюлярный матрикс. При использовании алгоритмов компьютерного зрения рассчитывалась угловая скорость вращения органоидов, которая коррелировала с измерением подвижности ресничек. У органоидов, полученных

от пациентов с ПЦД, вращение отсутствовало, в то время как органоидами от здоровых доноров продемонстрировано стабильное вращательное движение. Стоит отметить, что пока данный метод описан только для базальных клеток легкого.

Таким образом, культуры органоидов могут использоваться при диагностике заболевания, с их помощью возможно не только сохранить биоматериал на длительный период для последующих исследований, но и использовать их в качестве модели для применения при разработке новых способов лечения ПЦД.

Заключение

Цилиогенез в культуре клеток помогает при установлении правильного диагноза у пациентов с ПЦД, избегая при этом проблем с ложноположительным диагнозом при вторичных повреждениях респираторного эпителия. По результатам анализа экспериментальных работ сделан вывод о том, что отсутствие скоординированной цилиарной активности после цилиогенеза *in vitro* является чувствительным и специфичным параметром для диагностики ПЦД. Однако для точного анализа необходимо помнить о создании референтных диапазонов ЧБР, характере сокращений и ультраструктуры, поскольку они различаются у пациентов разного возраста и популяции [32]. Каждый метод цилиогенеза *in vitro* имеет свои преимущества и недостатки. На сегодняшний день ALI-культура является основным методом, при котором образуется больше реснитчатых клеток в сравнении с суспензионной культурой. Однако цилиогенез в ALI-культуре значительно более долгий, а продолжительность поддержания в культуре уступает методу органоидов. Методы ALI-культуры и органоидов позволяют проводить повторные анализы ультраструктуры ресничек и ЧБР, что помогает при диагностике ПЦД. Таким образом, клеточные модели реснитчатых клеток имеют хороший потенциал стать инструментом для получения диагностической и терапевтической информации о ПЦД и других заболеваниях, связанных с реснитчатыми клетками.

Литература / References

- Кондратьева Е.И., Авдеев, С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538. / Kondratyeva E.I., Avdeev, S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
- Damseh N., Quercia N., Rumman N. et al. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl. Clin. Genet*. 2017; 10: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S127129.
- Hirst R.A., Jackson C.L., Coles J.L. et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89675. DOI: 10.1371/journal.pone.0089675.
- Leigh M.W., Horani A., Kinghorn B. et al. Primary ciliary dyskinesia (PCD): a genetic disorder of motile cilia. *Transl. Sci. Rare Dis*. 2019; 4 (1–2): 51–75. DOI: 10.3233/TRD-190036.
- Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
- Lucas J.S., Leigh M.W. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (6): 1418–1422. DOI: 10.1183/09031936.00175614.
- Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J*. 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
- Jorissen M., Willems T., van der Schueren B. Ciliary function analysis for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: advantages of cilio-genesis in culture. *Acta Otolaryngol*. 2000; 120 (2): 291–295. DOI: 10.1080/000164800750001116.
- Pifferi M., Bush A., Montemurro F. et al. Rapid diagnosis of primary ciliary dyskinesia: cell culture and soft computing analysis. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (4): 960–965. DOI: 10.1183/09031936.00039412.
- Gamarra F., Bergner A., Stauss E. et al. Rotation frequency of human bronchial and nasal epithelial spheroids as an indicator of mucociliary function. *Respiration*. 2006; 73 (5): 664–672. DOI: 10.1159/000092672.
- Willems T., Jorissen M. Sequential monolayer-suspension culture of human airway epithelial cells. *J. Cyst. Fibrosis*. 2004; 3 (Suppl. 2): 53–54. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.05.011.
- Jorissen M., van der Schueren B., van den Berghe H., Cassiman J.J. The preservation and regeneration of cilia on human nasal epithelial cells cultured in vitro. *Arch. Otorhinolaryngol*. 1989; 246 (5): 308–314. DOI: 10.1007/BF00463582.
- Pifferi M., Montemurro F., Cangiotti A.M. et al. Simplified cell culture method for the diagnosis of atypical primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2009; 64 (12): 1077–1081. DOI: 10.1136/thx.2008.110940.
- Marthin J.K., Stevens E.M., Larsen L.A. et al. Patient-specific three-dimensional explant spheroids derived from human nasal airway epithelium: a simple methodological approach for ex vivo studies of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*. 2017; 6: 3. DOI: 10.1186/s13630-017-0049-5.
- Jorissen M., Bessems A. Normal ciliary beat frequency after cilio-genesis in nasal epithelial cells cultured sequentially as monolayer and in suspension. *Acta Otolaryngol*. 1995; 115 (1): 66–70. DOI: 10.3109/00016489509133349.
- Coles J.L., Thompson J., Horton K.L. et al. A Revised protocol for culture of airway epithelial cells as a diagnostic tool for primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med*. 2020; 9 (11): 3753. DOI: 10.3390/jcm9113753.
- Neugebauer P., Endepols H., Mickenhagen A., Walger M. Cilio-genesis in submersion and suspension cultures of human nasal epithelial cells. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 200; 260 (6): 325–330. DOI: 10.1007/s00405-002-0562-y.
- Bukowy-Bieryło Z. Long-term differentiating primary human airway epithelial cell cultures: how far are we? *Cell Commun. Signal*. 2021; 19 (1): 63. DOI: 10.1186/s12964-021-00740-z.
- Bukowy-Bieryło Z., Dąca-Rozak P., Jurczak J. et al. In vitro differentiation of ciliated cells in ALI-cultured human airway epithelium – the framework for functional studies on airway differentiation in ciliopathies. *Eur. J. Cell Biol*. 2022; 101 (1): 151189. DOI: 10.1016/j.ejcb.2021.151189.
- Hong K.U., Reynolds S.D., Watkins S. et al. Basal cells are a multipotent progenitor capable of renewing the bronchial epithelium. *Am. J. Pathol*. 2004; 164 (2): 577–588. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63147-1.
- Lee D.D.H., Petris A., Hynds R.E., O'Callaghan C. Ciliated epithelial cell differentiation at air-liquid interface using commercially available culture media. *Methods Mol. Biol*. 2020; 2109: 275–291. DOI: 10.1007/9781_2019_269.
- Shankaran A., Prasad K., Chaudhari S. et al. Advances in development and application of human organoids. *Biotech*. 2021; 11 (6): 257. DOI: 10.1007/s13205-021-02815-7.
- Rossi R., de Angelis M.L., Xhelili E. et al. Lung cancer organoids: the rough path to personalized medicine. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (15): 3703. DOI: 10.3390/cancers14153703.
- Lu T., Cao Y., Zhao P. et al. Organoid: a powerful tool to study lung regeneration and disease. *Cell Regeneration*. 2021; 10 (1): 21. DOI: 10.1186/s13619-021-00082-8.

25. Liu Z., Anderson J.D., Deng L. et al. Human nasal epithelial organoids for therapeutic development in cystic fibrosis. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (6): 603. DOI: 10.3390/genes11060603.
26. van der Vaart J., Böttinger L., Geurts M.H. et al. Modelling of primary ciliary dyskinesia using patient-derived airway organoids. *EMBO Rep.* 2021; 22 (12): e52058. DOI: 10.15252/embr.202052058.
27. Wijesekara P., Yadav P., Perkins L.A. et al. Engineering rotating apical-out airway organoid for assessing respiratory cilia motility. *iScience*. 2022; 25 (8): 104730. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104730.
28. Zheng R., Yang W., Wen Y. et al. Dnah9 mutant mice and organoid models recapitulate the clinical features of patients with PCD and provide an excellent platform for drug screening. *Cell Death Dis.* 2022; 13 (6): 559. DOI: 10.1038/s41419-022-05010-5.
29. Allan K.M., Wong S.L., Fawcett L.K. et al. Collection, expansion, and differentiation of primary human nasal epithelial cell models for quantification of cilia beat frequency. *J. Vis. Exp.* 2021; (177): e63090. DOI: 10.3791/63090.
30. Hughes C.S., Postovit L.M., Lajoie G.A. Matrigel: A complex protein mixture required for optimal growth of cell culture. *Proteomics*. 2010; 10 (9): 1886–1890. DOI: 10.1002/pmic.200900758.
31. Aisenbrey E.A., Murphy W.L. Synthetic alternatives to Matrigel. *Nat. Rev. Mater.* 2020; 5 (7): 539–551. DOI: 10.1038/s41578-020-0199-8.
32. Lee S.L., O'Callaghan C., Lau Y.L., Lee C.W.D. Functional analysis and evaluation of respiratory cilia in healthy Chinese children. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 259. DOI: 10.1186/s12931-020-01506-w.

Поступила: 30.11.22

Принята к печати: 26.12.22

Received: November 30, 2022

Accepted for publication: December 26, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Демченко Анна Григорьевна — научный сотрудник лаборатории редактирования генома Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-35-79; email: demchenkoanna@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)

Anna G. Demchenko, Researcher, Laboratory of Genome Editing, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoanna@med-gen.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)

Смирнихина Светлана Анатольевна — к. м. н., заведующая лабораторией редактирования генома Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-35-79; e-mail: smirnikhinas@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1558-3048>)

Svetlana A. Smirnikhina, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Genome Editing, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: smirnikhinas@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1558-3048>)

Участие авторов

Демченко А.Г. — сбор и обработка материала, написание текста

Смирнихина С.А. — концепция исследования, редактирование текста
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Demchenko A.G. — collection and processing of material, writing text

Smirnikhina S.A. — research concept, text editing

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) с поражением органов дыхания

Ю.Л.Мизерницкий, П.А.Шатоха , Л.В.Соколова

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

Резюме

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, характеризующееся различными сосудистыми дефектами, включая носовые кровотечения, расширение кровеносных сосудов (телеангиэктазии) и артериовенозные мальформации (АВМ) в легких и других внутренних органах. Легочные АВМ наблюдаются у 15–50 % больных НГТ. Заболевание манифестирует в детском возрасте и нарастает при тяжелых клинических проявлениях в течение всей жизни больного. Эпонимичное название болезни Рандю–Ослера–Вебера происходит от фамилий врачей, впервые ее описавших в середине XIX века. Несмотря на определенные успехи в изучении этиологии и патогенеза этого заболевания, тактика лечения до сих пор остается недостаточно определенной. **Целью** обзора является систематизация сведений об этиологии, диагностике и лечении НГТ. В статье представлены современное состояние проблемы, основные диагностические исследования и принципы медикаментозного и хирургического лечения. **Заключение.** При полиорганном поражении при НГТ требуется междисциплинарный подход к ведению таких пациентов как в детском, так и во взрослом возрасте. С открытием генетических основ этиологии заболевания перспективным направлением в лечении является применение патогенетической терапии с использованием гуманизированных моноклональных антител. Однако данный вид терапии требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: болезнь Рандю–Ослера–Вебера, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, мальформации, трансформирующий фактор роста, транексамовая кислота, бевацизумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. В описанном клиническом наблюдении использованы данные пациента в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Мизерницкий Ю.Л. и соавт., 2023

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Соколова Л.В. Болезнь Рандю–Ослера–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) с поражением органов дыхания. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 216–224. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224

Randu – Osler – Weber disease (or hereditary hemorrhagic teleangiectasia) with respiratory involvement

Yuri L. Mizernitskiy, Polina A. Shatokha , Lyudmila V. Sokolova

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a rare autosomal-dominantly inherited disease characterized by various vascular defects, including nosebleeds, dilation of blood vessels (telangiectasias), and arteriovenous malformations (AVMs) in the lungs and other internal organs. Pulmonary AVMs are observed in 15 – 50% of patients with HHT. The disease manifests in childhood, with the severity of clinical manifestations increasing throughout the patient's life. The eponymous name of Randu – Osler – Weber disease comes from the surnames of the physicians who first described it in the mid-19th century. Despite some progress in understanding its etiology and pathogenesis, treatment tactics remains incomplete. **The aim** of this review is to systematize information on the etiology, diagnosis, and treatment of HHT. This review presents the current status of the problem, lists the main diagnostic tests and the principles of pharmacological and surgical treatment. **Conclusion.** The polyorganic lesions in HHT require an interdisciplinary approach to the management of these patients both in childhood and in adulthood. With the discovery of the genetic basis of the disease, pathogenetic therapy with humanized monoclonal antibodies seems promising. However, this therapy requires further research.

Key words: Randu – Osler – Weber disease, hereditary hemorrhagic teleangiectasia, malformations, transforming growth factor, tranexamic acid, bevacizumab.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. In the described clinical case, the patient's data were used in accordance with the signed voluntary informed consent.

© Mizernitskiy Y.L. et al., 2023

For citation: Mizernitskiy Y.L., Shatokha P.A., Sokolova L.V. Randu – Osler – Weber disease (or hereditary hemorrhagic teleangiectasia) with respiratory involvement. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 216–224 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224

Болезнь Рандю—Ослера—Вебера (БРОВ), также известная как наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), является аутосомно-доминантным заболеванием с фенотипическими проявлениями, которые включают в себя телеангиэктазии на коже и слизистых оболочках (СО), а также легочные, спинномозговые, печеночные и другие висцеральные артериовенозные мальформации (АВМ).

Целью данного обзора является систематизация сведений об этиологии, диагностике и лечении НГТ. В статье представлены современное состояние проблемы, основные диагностические исследования и принципы медикаментозного и хирургического лечения.

История

Синдром, описанный Рандю (Париж, 1896), Ослером (Балтимор, 1901) и Вебером (Лондон, 1907), представляет собой семейные случаи рецидивирующих носовых кровотечений (НК) и телеангиэктазий на коже лица, был переименован Хейнсом (1909) в НГТ. Синонимы заболевания — геморрагический семейный ангиоматоз, семейная геморрагическая телеангиэктазия, генерализованный ангиоматоз и др. Общепринятой классификации наследственной телеангиэктазии до настоящего времени нет.

Эпидемиология

НГТ представляет собой редкое наследственное сосудистое заболевание, частота которого составляет около 1 случая на 5 000–10 000 населения [1, 2]. Болезнь встречается во всех расовых и этнических группах и с одинаковой частотой поражает как мужчин, так и женщин.

Этиология и патогенез

Основу формирования НГТ составляют мутации в сигнальном пути трансформирующего фактора ро-

ста (TGF- β), который контролирует пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. В случае мутаций нарушаются регуляции и аномальный ангиогенез [3]. В настоящее время известны и хорошо изучены 3 основные мутации, каждая со своим специфическим фенотипом (рис. 1). Первый вариант (1-й тип наследственной телеангиэктазии (НГТ-1)) связан с мутацией гена эндоглина (*ENG*) — человеческого двухмерного мембранного гликопротеина, который экспрессируется на эндотелиальных клетках сосудов и имеет тенденцию к формированию большого числа АВМ легких и центральной нервной системы (ЦНС) [4, 5]. Мутация гена *ACVRL1*, характерная для второго варианта наследственной телеангиэктазии (НГТ-2), как правило, приводит к формированию АВМ печени [6]. Оба варианта поровну обуславливают наибольшее число случаев заболевания НГТ. Третий фенотип мутации гена *SMAD4* обнаруживается у пациентов с НГТ с частотой $\leq 1-2\%$ и представляет собой сочетание ювенильного полипоза, обычно толстой кишки, и классический вариант НГТ [7].

По данным литературы, в 2013 г. выявлена мутация гена *GDF2*, кодирующего морфогенетический белок-9 (BMP9), лиганд семейства TGF- β [9]. Мутации в *GDF2*, эндоглине, *ACVRL1* или *MADH4*, кодирующий ген *SMAD4*, приводят к нарушению регуляции клеток, структуры эластического и мышечного слоя сосудов и аномальному ангиогенезу. Генетические дефекты приводят к множественным васкулопатиям, особенно капиллярных сосудов и сосудов паренхиматозных органов. Чрезмерная ранимость сосудистой стенки, повышение фибринолитической активности крови приводят к кровоточивости из патологических сосудов (аневризм, телеангиэктазий, артериовенозных шунтов), образование которых возможно на протяжении всей жизни больного. При гистологическом исследовании обнаруживается неправильной формы синусообразные расширения сосудов, истонченные стенки которых образованы эндотелиальными клетками и рыхлой соединительной тканью [10].

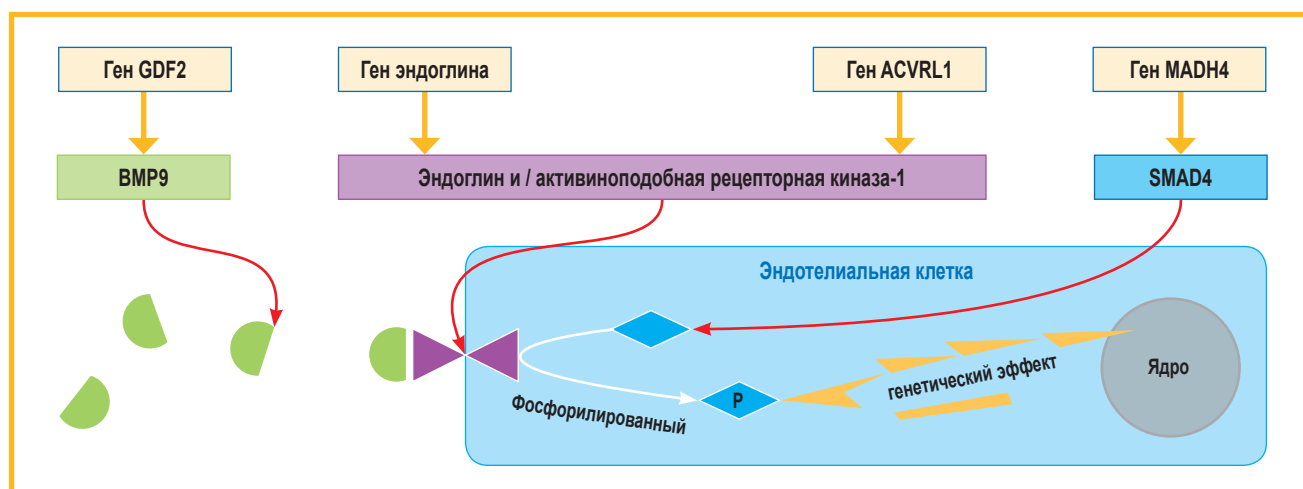


Рис. 1. Мутации, приводящие к развитию наследственной геморрагической телеангиэктазии [8]

Figure 1. Mutations leading to the development of hereditary hemorrhagic telangiectasia [8]

В настоящее время в зависимости от мутации выделяются множество молекулярно-генетических вариантов заболевания. В базе данных ARUP (<http://arup.utah.edu/database/hht/>) зарегистрировано около 550 различных патогенных мутаций *ACVRL1* и 490 патогенных мутаций *ENG* [11].

Клиническая картина

Несмотря на тот факт, что заболевание начинает манифестировать в любом возрасте, основные клинические проявления наблюдаются позднее.

Носовые кровотечения. НК являются наиболее распространенным проявлением заболевания и обнаруживаются у 95 % пациентов. НК чаще всего носят рецидивирующий характер, возникают спонтанно и могут приводить к хронической анемии, при этом неизбежно ухудшается качество жизни пациентов [12]. Рецидивирующие НК являются распространенным симптомом у взрослых с НГТ, у детей они возникают реже [13]. Кровотечение, связанное с НГТ, отличается от доброкачественного детского НК тем, что его источником являются назальные телеангиэктазии, которые морфологически отличаются от удлиненных поверхностных сосудов, которые обычно можно обнаружить у детей с НК. По данным *Folz B.J. et al.*, у детей рецидивирующее НК как симптом отмечался не более чем в 40 % случаев, тогда как у 30 % больных НГТ информация о НК не представлена [14].

Телеангиэктазии. Патогномоничным признаком принято считать многочисленные мелкие АВМ — телеангиэктазии, которые чаще всего локализуются на коже и СО в виде «паутинок» или «сосудистых звездочек» от ярко-красного до темно-фиолетового цвета. Размер типичной телеангиэктазии составляет < 5 мм, при надавливании бледнеет. На лице телеангиэктазии локализуются в периоральной зоне, периорбитально и на красной кайме губ; при осмотре полости рта наиболее часто можно обнаружить множество мелких телеангиэктазий на СО и деснах. На конечностях большее количество телеангиэктазий отмечается на акральных участках — кистях и стопах. Для них характерна симметричность высыпаний. Телеангиэктазии кожи и СО полости рта встречаются у 20–30 % пациентов [14]. Отмечено, что изменения на коже развиваются несколько позже, чем на слизистой полости носа [15, 16]. Самое раннее начало телеангиэктазий описано у маленькой девочки в возрасте 1 года [17]. Возникновение телеангиэктазий в столь раннем возрасте можно рассматривать как довольно редкое явление.

При вовлечении в патологический процесс внутренних органов и ЦНС БРОВ может протекать бессимптомно до появления первых осложнений. Частота поражения внутренних органов увеличивается с возрастом.

Церебральные артериовенозные мальформации. По данным *T.Morgan et al.* показано, что АВМ ЦНС являются наиболее часто описываемыми сосудистыми поражениями у детей и подростков с НГТ

и в случае развития внутричерепного кровоизлияния являются основной причиной смерти у детей с НГТ. В случае положительного исхода в течение дальнейшей жизни такие дети страдают от значительных неврологических нарушений [18]. В связи с этим прогностически значимо проведение скрининга головного мозга у каждого младенца, родившегося у родителей с НГТ. Классические АВМ головного мозга, также известные как пиальные АВМ, представляют собой аномальные соединения между пиальными артериями и венами с очагом, расположенным в самой паренхиме мозга, что приводит к развитию артериовенозного шунта. Примерно 2 % церебральных АВМ связаны с НГТ, при этом церебральные АВМ отмечаются у 5–10 % пациентов с НГТ [19]. Также специфическими признаками АВМ у пациентов с НГТ являются кортикальное расположение и множественность (рис. 2).

Симптомами АВМ ЦНС могут быть головные боли, умеренный неврологический дефицит, судороги, гемипарез, гемипарез, гемипарез, мозжечковые симптомы,

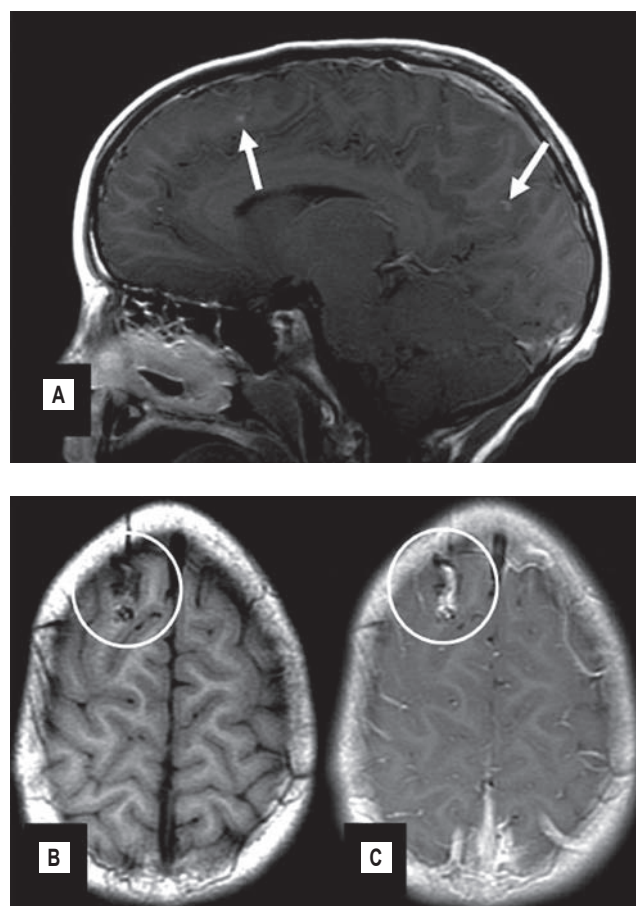


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга: А — в сагиттальной проекции с внутривенным контрастированием (очаги усиления сигнала в задней теменной и лобных долях); в аксиальной проекции до (В) и после (С) внутривенного контрастирования. Артериовенозные мальформации в правой лобной доле [8]

Figure 2. Magnetic resonance imaging of the brain: A — sagittal view with intravenous contrast enhancement (foci of signal amplification in the posterior parietal and frontal lobes); axial view before (B) and after (C) intravenous contrast. Arteriovenous malformations in the right frontal lobe [8]

спастичность и дисфункция мочевого пузыря [18]. Однако неврологические симптомы также могут быть вызваны парадоксальными эмболами от АВМ легких [20]. Для отображения внутренней ангиоархитектуры поражения «золотым стандартом» диагностики АВМ благодаря своему высокому разрешению и высокой частоте кадров остается цифровая субтракционная ангиография [21]. Спинальные АВМ являются наиболее редкими клиническими проявлениями НГТ, но у некоторых детей также могут быть первым проявлением заболевания [22].

На 2-м месте по распространенности остаются сосудистые пороки развития легких. У 15–50 % больных при НГТ-1 наиболее часто наблюдаются легочные АВМ, в то время как наличие артериовенозных шунтов в легких в 80–90 % случаев является проявлением БРОВ [23]. Клинические признаки обычно появляются в более старшем возрасте (после 40 лет), в детстве клинические проявления отмечаются только у 15 % пациентов [24]. В целом выраженность клинической симптоматики напрямую зависит от величины артериовенозного шунта [25]. У 60 % пациентов сосудистые

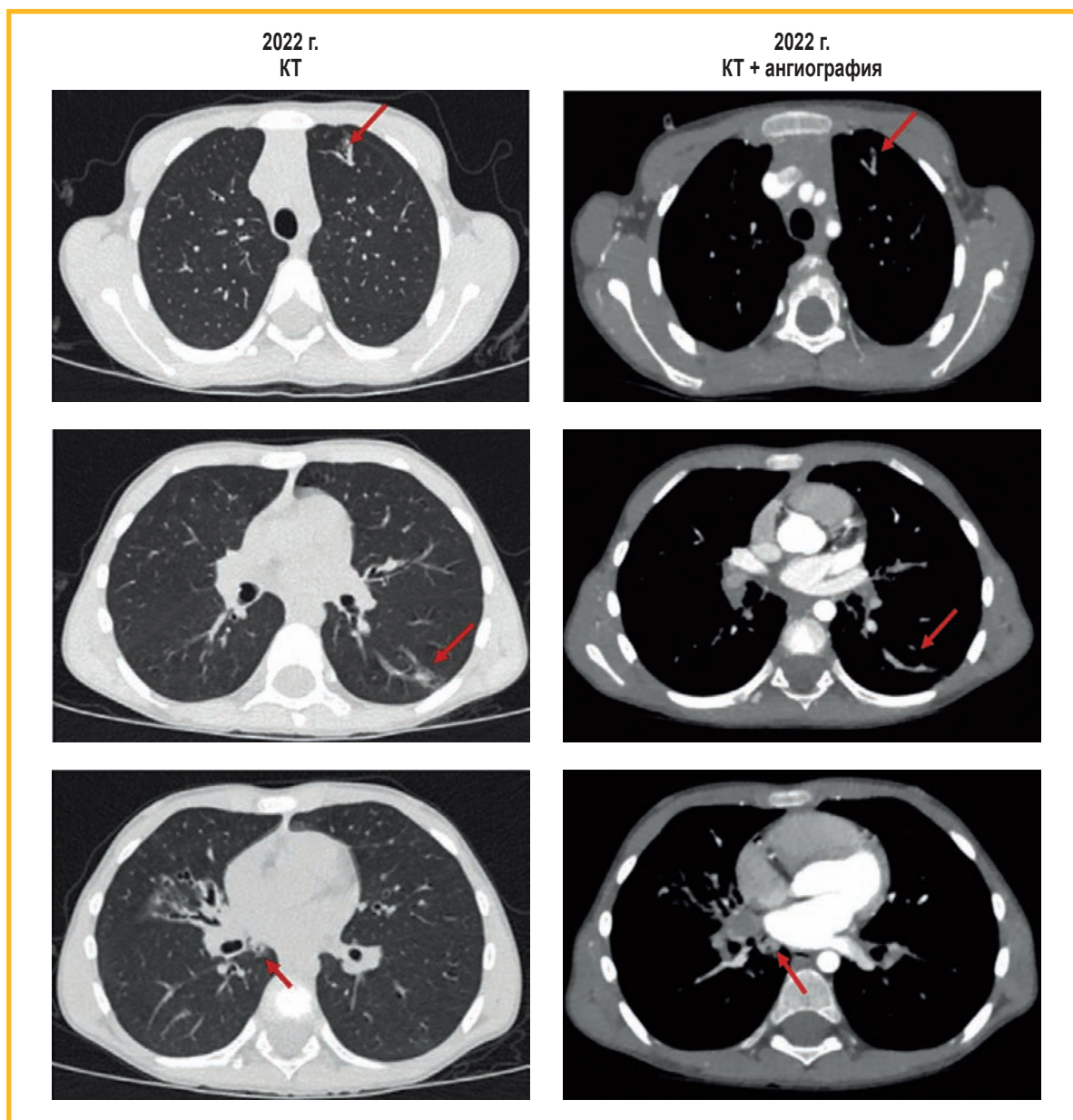


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной полости с внутривенным контрастированием пациента с наследственной геморрагической телеангиэктазией. Наличие артериовенозных шунтов в S I, VI слева и S VII справа (из архива отдела хронических воспалительных и аллергических заболеваний легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва)

Figure 3. Computed tomography of the chest organs with intravenous contrast in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. The presence of arteriovenous shunts in S I, VI on the left and S VII on the right. (From the archive of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow)

мальформации протекают бессимптомно на момент постановки диагноза [26], однако они могут быть причиной сброса крови справа налево, а наиболее распространенными симптомами являются одышка при физической нагрузке, цианоз, реже — парадоксальные эмболы, кровохарканье, гемоторакс, мигрень, абсцесс головного мозга, судороги и сердечная недостаточность. Легочные АВМ обычно имеют множественный характер распространения (в среднем — 3) и преимущественно поражают нижние доли легких (рис. 3) [27]. Особое внимание уделяется беременности, во время которой увеличение объема крови и сердечного выброса может привести к росту АВМ, увеличивая риск разрыва и гемоторакса [28]. Основная роль в диагностике АВМ в легких принадлежит ангиопульмонографии.

Органом брюшной полости, наиболее часто поражаемым при НГТ, является печень, хотя могут быть затронуты и многие другие органы — толстая кишка, поджелудочная железа, тонкая кишка, селезенка и желудок [29]. Печеночно-сосудистые мальформации обычно протекают бессимптомно и встречаются у ≥ 30 % пациентов с НГТ [30]. Печеночные АВМ в 2–4,5 раза чаще наблюдаются у женщин по сравнению с мужчинами, а их количество увеличивается с возрастом [31, 32]. По данным одного из исследований установлено, что поражение печени визуализируется у 74 % пациентов, но только у 8 % оно является симптоматически значимым. Однако по данным литературы в детской практике сообщений о сосудистых пороках печени не обнаружено. Мальформации печени могут не только различаться по размеру — от маленьких телеангиэктазий до больших артериовенозных фистул, приводящих к диффузному поражению печени, но и вызывать серьезные осложнения, такие как сердечная недостаточность, портальная гипертензия, портосистемная энцефалопатия, заболевания желчевыводящих путей (стриктуры желчевыводящих путей, расширение желчевыводящих путей, кисты желчных путей, холестаз, холангит и некроз желчных протоков) [33]. Точный диагноз устанавливается при неинвазивной оценке выявленных мальформаций с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии брюшной полости.

По данным эндоскопических исследований у 80 % пациентов с НГТ также обнаруживаются телеангиэктазии в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). При большинстве сосудистых мальформаций ЖКТ лечения не требуется, поскольку только у 20 % возникают желудочно-кишечные кровотечения [34]. Кровотечение из ЖКТ периодического характера развивается обычно в возрасте 50–60 лет. Тяжесть увеличивается с возрастом и может привести к тяжелой анемии и необходимости переливания крови [35]. Желудочно-кишечные сосудистые мальформации могут возникать в верхних и нижних отделах ЖКТ, при этом наиболее распространенным местом и источником кровотечений является тонкая кишка [36]. Смертельные желудочно-кишечные кровотечения обычно происходят в гастродуоденальной области [30]. Эндоскопия, как правило, является процедурой первой линии для ди-

агностики и лечения кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Кровотечения из нижних отделов ЖКТ можно диагностировать и лечить с помощью колоноскопии. Из рентгенологических методов для диагностики активно используются многофазная компьютерная томография и ангиография.

Диагностика

Учитывая редкость заболевания и его скрытое течение, заподозрить БРОВ возможно только при правильной оценке жалоб больного, данных осмотра и семейного анамнеза. Генетические методы диагностики являются важными для установления диагноза; мутации генов выявляются в 90 % случаев [37]. Однако для клинической диагностики до настоящего времени остаются актуальными критерии *Curasao* (1999):

- рецидивирующие спонтанные НК;
- множественные телеангиэктазии на коже и СО;
- артериовенозные аневризмы внутренних органов (легких, головного и спинного мозга, печени, ЖКТ);
- семейный характер заболевания (наличие родственника первой линии родства, соответствующего первым 3 критериям).

Диагноз считается установленным, если у пациента подтверждаются 3 или 4 критерия, возможным — при наличии 2 критериев, сомнительным — < 2 критериев (по *Morphet J.A.*, 2006 [38]).

При подозрении на НГТ определяется уровень гемоглобина и ферритина крови. Для выявления наличия висцеральных поражений показано проведение магнитно-резонансной ангиографии головного мозга, эхокардиографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии грудной и брюшной полостей с контрастированием для исключения АВМ в печени и легких.

При локализации сосудистых изменений в легких заболевание приходится дифференцировать с новообразованиями, туберкулезом, легочными кистами, саркоидозом, гемосидерозом. В отечественной литературе имеются лишь единичные описания поражения легких у детей с данным синдромом.

Доброкачественная НГТ и детская геморрагическая ангиодисплазия являются наиболее важными дифференциальными диагнозами НГТ в детском возрасте. Четкое различие между доброкачественной НГТ и НГТ можно найти при детальном анализе истории болезни. В то время как телеангиэктазии при НГТ прогрессируют с возрастом [39], сосудистые поражения при наследственной доброкачественной телеангиэктазии с возрастом исчезают [40]. *M. Urushihara et al.* приводится клиническое наблюдение за младенцем женского пола с множественными крупными поражениями сосудов кожи и множественными телеангиэктазиями на СО ЖКТ и сетчатке правого глаза [41], у которого установлен диагноз детской геморрагической ангиодисплазии, однако при скрининговых обследованиях других пороков развития внутренних сосудов не выявлено, а семейный анамнез был отрицательным.

Лечение и прогноз

Согласно международным рекомендациям (*Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*), пересмотренными и опубликованными в 2020 г., основу терапии НГТ составляют:

- контроль над местными и общими симптомами;
- предотвращение осложнений, связанных с наличием АВМ в различных органах;
- предпочтение отдается хирургическому лечению, в т. ч. малоинвазивному;
- при лечении требуется междисциплинарный подход с привлечением гематолога, оториноларинголога, хирурга, невролога, нейрохирурга, кардиолога, генетика.

Всем пациентам показан охранительный режим — ограничение возможности получения механических травм. Для улучшения качества жизни важны коррекция анемии и дефицита железа, а также соблюдение диеты с исключением продуктов, содержащих салицилаты (пряности, шоколад, кофе, красное вино), естественные антиагреганты (имбирь, чеснок, женьшень) и высокие концентрации омега-3 жирных кислот (лососевые сорта рыбы), противопоказан прием нестероидных противовоспалительных средств. Такие больные должны находиться под постоянным наблюдением.

Прогноз заболевания серьезный и определяется распространенностью и выраженностью процесса. Для остановки рецидивирующих НК, обычно доминирующих в клинической картине заболевания и существенно снижающих качество жизни пациентов, широко применяются традиционные методы остановки кровотечений (местные гемостатические средства, тампонада носа гемостатической губкой и орошение СО холодным раствором аминокaproновой кислоты), лубриканты (физиологический раствор, мази с антибактериальными препаратами), мази / кремы с гормональными препаратами, антифибринолитические препараты [42].

При значительных кровотечениях назначаются этамзилат (дицинон) внутрь или внутривенно. Также широко применяются антифибринолитические препараты (местно, внутрь и парентерально), при обязательном учете, в частности, факта повышения фибринолитической активности в местах телеангиэктазий [43–45]. Еще один способ лечения жизнеугрожающих НК у больных НГТ — септодермопластика слизистой перегородки носа, которая также может быть использована в случаях НК с недостаточным улучшением после местного применения увлажняющей терапии, аблационных процедур и / или введения транексамовой кислоты [46, 47].

Современные тенденции в терапии ориентированы на создание патогенетической терапии и коррекцию ангиогенеза. Для достижения этой цели в настоящее время активно разрабатываются различные стратегии терапии. Одной из них является применение антиангиогенных препаратов, используемых в терапии рака (антитела против фактора роста эндотелия сосудов

(VEGF), ингибиторы тирозинкиназы) с целью уравновешивания проангиогенного процесса, активированного при НГТ [48].

Бевацизумаб — препарат на основе рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител, который связывает рецепторы VEGF эндотелиальных клеток и является его конкурентным антагонистом. Препарат ранее использовался для лечения злокачественных опухолей легких, молочной железы, ЖКТ. Его системное применение и эффективность в отношении уменьшения длительности и среднего числа эпизодов НК при НГТ, а также симптомов поражения печени в виде нормализации сердечного выброса, показаны по данным нескольких неконтролируемых серийных исследований [49]. *D.Riss et al.* [50] по результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием больных НГТ ($n = 15$) с повторяющимися 2 раза в неделю НК показано, что при однократном введении бевацизумаба их частота уменьшается на 27 % vs 3 % в контрольной группе. Учитывая большое количество осложнений при внутривенном использовании, в исследовании с аналогичным дизайном ($n = 40$) [51] изучено местное действие различных дозировок бевацизумаба в виде назального спрея. *J.Simonds et al.* опубликованы результаты исследования, в котором показаны статистически незначимые различия между назальным введением бевацизумаба и лазерной коагуляцией источника кровотечения [52].

Бевацизумаб, являясь противоопухолевым препаратом, вызывает ряд побочных эффектов: развивается артериальная гипертензия, гипертензивная энцефалопатия, увеличивается риск кровотечений и тромбозов, протеинурии, реже — почечной тромбоцитической микроангиопатии и др. При этих нежелательных явлениях и высокой стоимости препарата его широкое применение ограничено.

Среди ингибиторов тирозинкиназы есть некоторые антиангиогенные молекулы, которые также могут воздействовать на сигнальный путь VEGF, аналогично бевацизумабу. Эти химические соединения доступны для перорального приема и, следовательно, могут преодолеть ограничения, связанные с внутривенными инъекциями бевацизумаба. Некоторые из них (сорафениб, нинтеданиб, пазопаниб) были протестированы у пациентов с НГТ [53–55]. В настоящее время на этапе доклинических исследований активно изучается применение антител к ангиопоэтину-2 (ANGPT2) [56], ингибиторов PI3-киназы [57], а также препаратов, реактивирующих измененный сигнальный путь BMP9/10 (такролимус, сиролимус) [58].

Свойствами подавления ангиогенеза обладают вазоконстрикторы — неселективные β -блокаторы (пропранолол и тимолол), при назначении которых уменьшается экспрессия VEGF. Они применяются для лечения гемангиом у детей младшего возраста и могут быть использованы при НГТ [59, 60].

Всем пациентам с НГТ при любых инвазивных и стоматологических процедурах рекомендована антибактериальная профилактика.

В отношении АВМ в легких многие годы в качестве основного метода лечения применялась резекция части или целой доли легкого. Но в последние десятилетия методом выбора является транскатетерная эмболизация питающих сосудов с помощью спиралей или отдельных надувных баллонов. Однако несмотря на эмболизацию, у таких пациентов может наблюдаться реперфузия АВМ или увеличение в размерах других АВМ, в связи с этим рекомендуется выполнять контрольную компьютерную томографию органов грудной клетки в течение ближайших 6–12 мес. после эмболизации, а затем — каждые 3 года [61].

В настоящий момент эффективной терапии изменений в печени, вызванных НГТ, нет. Для больных НГТ с тяжелым поражением печени единственным эффективным методом лечения на сегодняшний день является ортотопическая трансплантация печени [62]. Согласно результатам наблюдения за пациентами, перенесшими ортотопическую трансплантацию печени, долгосрочная выживаемость составила 9 (75 %) из 12 оперированных, при этом у выживших после трансплантации печени наблюдалось повышение качества жизни как за счет снижения частоты НК, так и вследствие расширения режима физических нагрузок [63]. При церебральных мальформациях могут потребоваться нейрохирургические подходы или стереотаксическая артериовенозная эмболизация [60]. Вопрос о хирургическом вмешательстве при бессимптомных церебральных мальформациях, обнаруженных при магнитно-резонансном исследовании, остается дискуссионным. В то же время данное заболевание, протекающее с ангиоматозным типом кровоточивости, обычно не является прямым противопоказанием для проведения экстренных и плановых оперативных вмешательств (аппендэктомии, холецистэктомии и др.).

Заключение

Таким образом, НГТ — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. В случае мутации в ряде генов происходит нарушение нормального ангиогенеза и структуры мышечного и эластического слоя сосудов. Наиболее часто заболевание манифестирует рецидивирующими НК с присоединением других симптомов, при этом диагностика значительно затруднена. У 15–50 % больных НГТ выявляются АВМ в легких. При полиорганности поражения требуются не только междисциплинарный подход к диагностике и лечению заболевания, но и пристальное наблюдение и ведение таких пациентов как в детском, так и во взрослом возрасте.

Литература / References

- Carette M.F., Nedelcu C., Tassart M. et al. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2009; 32 (4): 745–757. DOI: 10.1007/s00270-008-9344-2.
- Shovlin C.L., Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax.* 1999; 54 (8): 714–729. DOI: 10.1136/thx.54.8.714.
- Ruiz-Llorente L., Gallardo-Vara E., Rossi E. et al. Endoglin and alk1 as therapeutic targets for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2017; 21 (10): 933–947. DOI: 10.1080/14728222.2017.1365839.
- Letteboer T.G., Mager H.J., Snijder R.J. et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146A (21): 2733–2739. DOI: 10.1002/ajmg.a.32243.
- Lesca G., Olivieri C., Burnichon N. et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet. Med.* 2007; 9 (1): 14–22. DOI: 10.1097/gim.0b013e31802d8373.
- Bayrak-Toydemir P., McDonald J., Markewitz B. et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am. J. Med. Genet. A.* 2006; 140 (5): 463–470. DOI: 10.1002/ajmg.a.31101.
- Williams J.C., Hamilton J.K., Shiller M. et al. Combined juvenile polyposis and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2012; 25 (4): 360–364. DOI: 10.1080/08998280.2012.11928877.
- Lantz K.E., Armstrong S.Q., Butt F. et al. Arteriovenous malformations in the setting of Osler-Weber-Rendu: what the radiologist needs to know. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2022; 51 (3): 375–391. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2021.03.009.
- Wooderchak-Donahue W.L., McDonald J., O'Fallon B. et al. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93 (3): 530–537. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.07.004.
- Byard R.W., Schliebs J., Koszyca B.A. Osler-Weber-Rendu syndrome-pathological manifestations and autopsy considerations. *J. Forensic. Sci.* 2001; 46 (3): 698–701. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11373011/>
- Robert F., Desroches-Castan A., Bailly S. et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 4. DOI: 10.1186/s13023-019-1281-4.
- Shovlin C.L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010; 24 (6): 203–219. DOI: 10.1016/j.blre.2010.07.001.
- Folz B.J., Zoll B., Alfke H. et al. Manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in children and adolescents. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2006; 263 (1): 53–61. DOI: 10.1007/s00405-005-0956-8.
- Folz B.J., Zoll B., Alfke H. et al. Manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in children and adolescents. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2006; 263 (1): 53–61. DOI: 10.1007/s00405-005-0956-8.
- Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В. Поражения легких при болезни Рандю–Ослера–Вебера. В кн.: Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика-М; 2015: 187–189. / Mizernitskiy Yu.L., Sokolova L.V. [Lung lesions in Rendu-Osler-Weber Disease]. In: Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. [Orphan lung diseases in children]. Moscow: Medpraktika-M; 2015: 187–189 (in Russian).
- Байдарова М.Д., Тупикин К.А., Андрейцева О.И. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия: современные проблемы диагностики и тактики хирургического лечения. *Доказательная гастроэнтерология.* 2016; 5 (4): 36–43. DOI: 10.17116/dokgastro20165436-43. / Baydarova M.D., Tupikin K.A., Andreytseva O.I. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia: the topical problems of diagnostics and surgical treatment]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2016; 5 (4): 36–43. DOI: 10.17116/dokgastro20165436-43 (in Russian).
- Higgins C.B., Wexler L. Clinical and angiographic features of pulmonary arteriovenous fistulas in children. *Radiology.* 1976; 119 (1): 171–175. DOI: 10.1148/119.1.171.
- Morgan T., McDonald J., Anderson C. et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics.* 2002; 109 (1): E12. DOI: 10.1542/peds.109.1.e12.
- Baharvahdat H., Blanc R., Fahed R. et al. Endovascular treatment for Low-Grade (Spetzler-Martin I–II) brain arteriovenous malformations. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2019; 40 (4): 668–672. DOI: 10.3174/ajnr.A5988.
- Willemsse R.B., Mager J.J., Westermann C.J. et al. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Neurosurg.* 2000; 92 (5): 779–784. DOI: 10.3171/jns.2000.92.5.0779.

21. Rammos S.K., Gardenghi B., Bortolotti C. et al. Aneurysms associated with brain arteriovenous malformations. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2016; 37 (11): 1966–1971. DOI: 10.3174/ajnr.A4869.
22. Mandzia J.L., terBrugge K.G., Faughnan M.E., Hyland R.H. Spinal cord arteriovenous malformations in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Childs Nerv. Syst.* 1999; 15 (2-3): 80–83. DOI: 10.1007/s003810050336.
23. Kjeldsen A.D., Oxhøj H., Andersen P.E. et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J. Intern. Med.* 2000; 248 (3): 255–262. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00725.x.
24. Olguntürk R., Oğuz D., Tunaoglu S. et al. Pulmonary arteriovenous fistula in the newborn: a case report of Rendu-Osler-Weber syndrome and a review of the literature. *Turk. J. Pediatr.* 2001; 43 (4): 332–337. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11765165/>
25. Jakobi P., Weiner Z., Best L., Itskovitz-Eldor J. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulmonary arteriovenous malformations. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97 (5, Pt 2): 813–814. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01091-7.
26. Olah A., Carrel T., Pasic M. et al. [Surgical indications of pulmonary arteriovenous fistulae in Osler disease]. *Helv. Chir. Acta.* 1992; 58 (4): 539–542. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1582865/> (in German).
27. Shovlin C.L., Jackson J.E., Bamford K.B. et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2008; 63 (3): 259–266. DOI: 10.1136/thx.2007.087452.
28. Di Guardo F., Lo Presti V., Costanzo G. et al. Pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and pregnancy: a rare case of hemothorax and review of the literature. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2019; 2019: 8165791. DOI: 10.1155/2019/8165791.
29. Welle C.L., Welch B.T., Brinjikji W. et al. Abdominal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 333 patients over 15 years. *Abdom. Radiol. (NY).* 2019; 44 (7): 2384–2391. DOI: 10.1007/s00261-019-01976-7.
30. Carrette M.F., Nedelcu C., Tassart M. et al. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2009; 32 (4): 745–757. DOI: 10.1007/s00270-008-9344-2.
31. Letteboer T.G., Mager H.J., Snijder R.J. et al. Genotype–phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146A (21): 2733–2739. DOI: 10.1002/ajmg.a.32243.
32. Buscarini E., Danesino C., Olivieri C. et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia – results of extensive screening. *Ultraschall Med.* 2004; 25 (5): 348–355. DOI: 10.1055/s-2004-813549.
33. Deltenre P., Valla D.C. Ischemic cholangiopathy. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28 (3): 235–246. DOI: 10.1055/s-0028-1085092.
34. Tortora A., Riccioni M.E., Gaetani E. et al. Rendu-Osler-Weber disease: a gastroenterologist's perspective. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14 (1): 130. DOI: 10.1186/s13023-019-1107-4.
35. Mora-Luján J.M., Iriarte A., Alba E. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: risk factors and endoscopic findings. *J. Clin. Med.* 2019; 9 (1): 82. DOI: 10.3390/jcm9010082.
36. Longacre A.V., Gross C.P., Gallitelli M. et al. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98 (1): 59–65. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07185.x.
37. Olivieri C., Pagella F., Semino L. et al. Analysis of ENG and ACVRL1 genes in 137 HHT Italian families identifies 76 different mutations (24 novel). Comparison with other European studies. *J. Hum. Genet.* 2007; 52 (10): 820–829. DOI: 10.1007/s10038-007-0187-5.
38. Morphet J.A. Osler-Weber-Rendu syndrome. *CMAJ.* 2006; 175 (10): 1243. DOI: 10.1503/cmaj.1060182.
39. Mager J.J., Westermann C.J. Value of capillary microscopy in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch. Dermatol.* 2000; 136 (6): 732–734. DOI: 10.1001/archderm.136.6.732.
40. Abrahamian L.M., Rothe M.J., Grant-Kels J.M. Primary telangiectasia of childhood. *Int. J. Dermatol.* 1992; 31 (5): 307–313. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1992.tb03943.x.
41. Urushihara M., Furukawa S., Ota A. et al. Hemorrhagic telangiectasia with thrombocytopenia in a newborn infant. *Pediatr. Int.* 2000; 42 (6): 693–695. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2000.01296.x.
42. Klepfish A., Berrebi A., Schattner A. Intranasal tranexamic acid treatment for severe epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161 (5): 767. DOI: 10.1001/archinte.161.5.767.
43. Siquier F. [A case of fatal epistaxis]. *Presse Med. (1893).* 1954; 62 (77): 1594. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13237059/> (in French).
44. Saba H.J., Morelli G.A., Logrono L.A. Brief report: treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330 (25): 1789–1790. DOI: 10.1056/NEJM19940623302504.
45. Kwaan H.C., Silverman N. Fibrinolytic activity in lesions of hemorrhagic telangiectasia. *Arch. Dermatol.* 1973; 107 (4): 571–573. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/533103>
46. Saunders W.H. Septal dermoplasty for hereditary telangiectasia and other conditions. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1973; 6 (3): 745–755. DOI: 10.1016/S0030-6665(20)32898-X.
47. Levine C.G., Ross D.A., Henderson K.J. et al. Long-term complications of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 138 (6): 721–724. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.01.005.
48. Robert F., Desroches-Castan A., Bailly S. et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 4. DOI: 10.1186/s13023-019-1281-4.
49. Lupu A., Stefanescu C., Treton X. et al. Bevacizumab as rescue treatment for severe recurrent gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (3): 256–257. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182688d49.
50. Riss D., Burian M., Wolf A. et al. Intranasal submucosal bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck.* 2015; 37 (6): 783–787. DOI: 10.1002/hed.23655.
51. Dupuis-Girod S., Ambrun A., Decullier E. et al. ELLIPSE study: a phase I study evaluating the tolerance of bevacizumab nasal spray in the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *mAbs.* 2014; 6 (3): 794–799. DOI: 10.4161/mabs.28025.
52. Simonds J., Miller F., Mandel J., Davidson T.M. The effect of bevacizumab (Avastin) treatment on epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2009; 119 (5): 988–992. DOI: 10.1002/lary.20159.
53. Kim Y.H., Kim M.J., Choe S.W. et al. Selective effects of oral anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors on an animal model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15 (6): 1095–1102. DOI: 10.1111/jth.13683.
54. Kovacs-Sipos E., Holzmann D., Scherer T. et al. Nintedanib as a novel treatment option in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *BMJ Case Rep.* 2017; bsr219393. DOI: 10.1111/jth.13683.
55. Faughnan M.E., Gossage J.R., Chakinala M.M. et al. Pazopanib may reduce bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Angiogenesis.* 2019; 22 (1): 145–155. DOI: 10.1007/s10456-018-9646-1.
56. Crist A.M., Zhou X., Garai J. et al. Angiopoietin-2 inhibition rescues arteriovenous malformation in a Smad4 hereditary hemorrhagic telangiectasia mouse model. *Circulation.* 2019; 139 (17): 2049–2063. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036952.
57. Alsina-Sanchis E., Garcia-Ibanez Y., Figueiredo A.M. et al. ALK1 loss results in vascular hyperplasia in mice and humans through PI3K activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38 (5): 1216–1229. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310760.
58. Sommer N., Droege F., Gamen K.E. et al. Treatment with low-dose tacrolimus inhibits bleeding complications in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2019; 9 (2): 2045894018805406. DOI: 10.1177/2045894018805406.
59. Olitsky S.E. Topical timolol for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Otolaryngol.* 2012; 33 (3): 375–376. DOI: 10.1016/j.amjoto.2011.10.011.
60. Morais D., Millás T., Zarrabeitia R. et al. Local sclerotherapy with polydocanol (Aethoxysklerol®) for the treatment of epistaxis in Rendu-Osler-Weber or hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT):

- 15 years of experience. *Rhinology*. 2012; 50 (1): 80–86. DOI: 10.4193/Rhino11.142.
61. Faughnan M.E., Palda V.A., Garcia-Tsao G. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J. Med. Genet.* 2011; 48 (2): 73–87. DOI: 10.1136/jmg.2009.069013.
 62. Buscarini E., Plauchu H., Garcia Tsao G. et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* 2006; 26 (9): 1040–1046. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01340.x.
 63. Dupuis-Girod S., Chesnais A.L., Ginon I. et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl.* 2010; 16 (3): 340–347. DOI: 10.1002/lt.21990.

Поступила: 03.02.23

Принята к печати: 05.03.23

Received: February 03, 2023

Accepted for publication: March 05, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Yury L. Mizernitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Шатоха Полина Александровна — научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 487-90-20; e-mail: bakpolinka@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2324-2454>)

Polina A. Shatokha, Researcher, Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: bakpolinka@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2324-2454>)

Соколова Людмила Вильевна — к. м. н., заведующая клиническим отделением пульмонологии Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 487-90-20; e-mail: niki@pedklin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2324-2454>)

Lyudmila V. Sokolova, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Clinical Department, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: niki@pedklin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2324-2454>)

Участие авторов

Мизерницкий Ю.Л. — концепция и редактирование текста; утверждение окончательного варианта

Шатоха П.А. — сбор и обработка материала; написание текста

Соколова Л.В. — участие в анализе материала

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Mizernitsky Yu.L. — concept and editing of the text; approval of the final version
Shatokha P.A. — collection and processing of the material; preparation of the article; writing the text

Sokolova L.V. — analysis of the material

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии

Е.В.Волчкова¹, О.Н.Титова², Н.А.Кузубова², Е.С.Лебедева² ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Тяжелая пневмония (ТП) — состояние, при котором отмечается высокий риск летального исхода, а госпитализация в отделение интенсивной терапии является обязательной. Заболеваемость ТП резко возросла в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Своевременная диагностика и раннее начало адекватного лечения ТП имеют решающее значение для повышения выживаемости тяжелобольных пациентов. **Целью** обзора явился анализ научных публикаций, посвященных изучению молекулярных маркеров, позволяющих уже при поступлении в стационар объективно оценить степень тяжести пневмонии и определить тактику лечения, основываясь на прогнозе возможного исхода заболевания. Систематический поиск проведен в электронных базах данных *PubMed*, *Medline*, *Web of Science* за 2019–2022 гг. **Заключение.** В обзоре внимание уделено прогностической роли ряда маркеров иммунного ответа организма, сосудистой трансформации, а также ангиотензина II и ангиотензинпревращающего фермента-2. Дальнейшие проспективные исследования потенциальных предикторов течения ТП позволят включить определение молекул-маркеров в комплексную клинико-лабораторную диагностику с целью раннего прогнозирования состояния госпитализируемого пациента и предполагаемого исхода.

Ключевые слова: тяжелая пневмония, SARS-CoV-2, биомаркеры, интерлейкин-6, интерлейкин-10, пресепсин, матриксная металлопротеиназа-9, ангиотензин II, ангиотензинпревращающий фермент-2.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа поддержана компанией «Акционерное общество “Ланцет”».

© Волчкова Е.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Волчкова Е.В., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 225–232. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-225-232

Potential predictors of severe course and outcome of community-acquired pneumonia

Elizaveta V. Volchkova¹, Olga N. Titova², Natalia A. Kuzubova², Elena S. Lebedeva² ✉

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia: Litovskiy bulv. 1A, Moscow, 117593, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Severe pneumonia is a condition with a high risk of death and mandatory hospitalization in the intensive care unit. The incidence of severe pneumonia has increased dramatically during the pandemic of new coronavirus infection. Timely diagnosis and early initiation of adequate treatment of severe pneumonia are crucial for improving survival of critically ill patients. **The aim** of this review was to analyze published scientific research on molecular markers that allow to objectively assess the severity of pneumonia and to determine treatment tactics based on the predicted outcome upon admission to the hospital. A systematic search was conducted in the electronic databases *PubMed*, *Medline*, *Web of Science* for the period 2019 – 2022. **Conclusion.** The review focuses on the prognostic role of a number of markers of immune response, vascular transformation, as well as angiotensin II and angiotensin converting enzyme-2. Further prospective studies of potential predictors of severe pneumonia will enable using marker molecules in a comprehensive clinical and laboratory diagnosis for early prediction of the hospitalized patient's condition and expected outcome.

Key words: severe pneumonia, SARS-CoV-2, biomarkers, interleukin 6, interleukin 10, presepsin, matrix metalloproteinase 9, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme 2.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work has been supported by JSC Lancet.

© Volchkova E.V. et al., 2023

For citation: Volchkova E.V., Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Potential predictors of severe course and outcome of community-acquired pneumonia. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 225–232 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-225-232

Пневмонии относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония и грипп занимают 3-е место среди ведущих причин смерти, унося > 3 млн жизней ежегодно [1]. Значительный рост заболеваемости внебольничной пневмонией тяжелого течения, при которой требуется госпитализация пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и высокий риск летального исхода отмечен в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019) [1, 2]. Примерно у 20 % пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 (*S*evere *A*cute *R*espiratory *S*yndrome-related *C*orona*V*irus 2), развиваются опасные для жизни осложнения, включая тяжелую пневмонию (ТП) и дыхательную недостаточность. По данным многоцентровых когортных исследований, госпитальная смертность от ТП может достигать 50–60 % [3]. Решающее значение для улучшения выживаемости тяжелобольных пациентов имеют надлежащая диагностика и раннее начало целенаправленного лечения, основанного на объективном прогнозе [4].

При раннем выявлении пациентов группы риска, стратификации тяжести патологического процесса, определении критериев госпитализации в ОРИТ, оценки прогноза и исхода заболевания, выбора терапии и мониторинга эффективности лечения важную информацию могут предоставить объективно измеряемые лабораторные параметры, или биомаркеры [2, 5, 6]. По мнению большинства исследователей, наиболее перспективными в плане клинического использования являются биомаркеры, связанные с иммунновоспалительными процессами и эндотелиальной дисфункцией, сопровождающими развитие пневмонии. Рост заболеваемости ТП, связанной с инфекцией SARS-CoV-2, вызвал интерес к исследованию возможной прогностической роли ангиотензинпревращающего фермента-2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2* – ACE-2) и ангиотензина (АТ) II.

Целью работы явился анализ научных публикаций последних лет, посвященных изучению молекулярных маркеров, позволяющих уже при поступлении в стационар объективно оценить степень тяжести пневмонии и определить тактику лечения, основываясь на прогнозе возможного исхода заболевания. Систематический поиск за 2019–2022 гг. проведен в электронных базах данных *PubMed*, *Medline*, *Web of Science*.

Маркеры иммунного ответа организма

В ряде исследований на достаточно большом клиническом материале подтверждена гипотеза о том, что в развитии SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии важную роль играет сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов [7]. Ключевая роль отводится провоспалительному цитокину с плейотропным действием – интерлейкину (IL)-6, секретируемому активированными моноцитами и макрофагами. IL-6 запускает множественные иммунные реакции, а по-

вышенный уровень IL-6 в сыворотке крови может указывать на тяжесть заболевания и неблагоприятный прогноз [8–10]. Доказана связь между содержанием IL-6 в сыворотке крови, тяжестью заболевания и смертностью пациентов с COVID-19 тяжелой формы [11–13]. Уровень IL-6 в крови, измеренный при поступлении в стационар, оказался существенно выше среди умерших пациентов с COVID-19 по сравнению с таковым у выздоровевших [14]. В сыворотке крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, отмечены повышенные уровни IL-6 и растворимого рецептора IL-6 (IL-6R), а эндотелиальные клетки альвеолярных капилляров проявляли выраженную иммунореактивность к IL-6 [7]. Спайковый белок вируса активирует сигнальный каскад, опосредованный рецептором АТ II типа 1 (АТ1) и регуляторными молекулами транскрипции NF- κ B и AP-1/c-Fos, что увеличивает высвобождение клетками IL-6 [15]. Повышенная сигнализация рецептора АТ1 также оказывала влияние на высвобождение внеклеточного растворимого IL-6R путем индукции протеазы ADAM-17 [15]. Высокие исходные уровни IL-6 у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной ТП были тесно связаны с повреждением легких, выявляемым по данным компьютерной томографии, необходимостью искусственной вентиляции легких (ИВЛ), низким насыщением крови кислородом и увеличением содержания других маркеров воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназу и D-димер [11, 13].

По мнению *M.Kumar* и *S.Al Khodor*, выявление на 2-й неделе заболевания COVID-19 высокого уровня IL-6 следует расценивать как предиктор прогрессирования патологического процесса и интерстициальной пневмонии [16]. На основании анализа ROC-кривых *W.Sayah et al.* показано, что IL-6 был наиболее точным биомаркером воспаления, при этом рассчитаны пороговые значения IL-6 для выявления тяжелых и фатальных форм COVID-19 [13]. Пороговое значение IL-6 42 пг / мл позволило классифицировать состояние > 90 % пациентов ($n = 153$) как тяжелое, а при значении 83 пг / мл с высокой вероятностью предсказывалось наступление фатального исхода в среднем через 3 дня [13]. Исходные значения IL-6 > 30 пг / мл свидетельствовали о необходимости ИВЛ [17]. По данным метаанализа средних концентраций IL-6 показано, что уровень цитокина был почти в 3 раза выше у пациентов с ТП, обусловленной COVID-19, по сравнению с таковым при неосложненном течении болезни. Однако в этих исследованиях не удалось сопоставить конкретные уровни IL-6 с определенным вариантом течения и исхода заболевания (острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), госпитализация в ОРИТ, смерть) [18]. *S.P.Smieszek et al.* пытались определить влияние исходных концентраций IL-6 на смертность у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19, а также изучить генетические варианты, влияющие на исходные уровни IL-6 [19]. Содержание IL-6 в плазме крови определяется экспрессией полиморфных локусов гена *IL-6*, ассоциированных с пневмонией, rs1800795 и rs2228145. Среди тяжелобольных

пациентов с COVID-19 ($n = 100$) отмечена значительно более высокая экспрессия гена *IL-6* по сравнению с таковой у лиц контрольной популяции ($n = 324$), что коррелировало с ТП и высоким уровнем смертности [19, 20]. Повышение исходного уровня *IL-6* в плазме крови > 150 пг / мл служило предиктором наихудшего исхода заболевания. При сочетании повышенного уровня *IL-6* и высокого уровня глюкозы в сыворотке крови выявлялись пациенты с наибольшим риском летального исхода [19]. Исходная оценка уровня *IL-6* может использоваться для стратификации популяции пациентов, участвующих в клинических исследованиях.

По данным метаанализа результатов исследований случаев COVID-19 ($n = 6\,212$) выявлено значительное повышение концентраций *IL-6* и *IL-10* в крови у пациентов при тяжелом течении заболевания [21]. По данным исследования мексиканских врачей показано, что среди широкого спектра изученных цитокинов у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией именно высокие уровни *IL-6* и *IL-10* служили показанием для ИВЛ, при этом прогнозировалась высокая летальность [22]. По результатам исследования *H. Han et al.* с использованием ряда маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 ($n = 102$) также подтвердилось значение *IL-6* и *IL-10* как прогностических показателей для быстрой диагностики высокого риска ухудшения течения заболевания [23]. При применении искусственного интеллекта (моделей машинного обучения) для дифференциации пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, находящихся в критическом и некритическом состоянии, выявлено, что *IL-10* и *IL-6* являются наиболее важными показателями для прогнозирования тяжести заболевания [24]. Отмечено также последовательное увеличение уровней *IL-6*, *IL-10* и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 по мере утяжеления состояния пациентов от легкого до тяжелого и критического [25]. Среди пациентов в критическом состоянии при определении уровня моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) наиболее точно прогнозировались продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ [25]. По наблюдениям *M. Ackermann et al.*, повышенная экспрессия MCP-1 в легочной ткани была специфична для осложняющего течение COVID-19 ОРДС, в отличие от ОРДС, вызванного гриппом [26].

Пока не доказано, могут ли исходные уровни *IL-6* предсказывать ответ организма на лечение [11]. Уровень *IL-6* снижался после лечения SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии антибактериальными, противовирусными препаратами и глюкокортикостероидами (ГКС) [11], но значительно возрастал на фоне таргетной терапии антагонистами рецептора *IL-6* [27]. Блокада мембранных и растворимых рецепторов *IL-6* позволяет предотвратить развитие *IL-6*-ассоциированного провоспалительного каскада в клетке, но приводит к росту его сывороточной концентрации [27, 28]. При применении моноклонального антитела к рецепторам *IL-6* тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 средней тяжести, осложненным двусто-

ронней полисегментарной пневмонией, улучшалась клиническая картина, снижалось потребление кислорода и концентрация белков острой фазы [27, 29]. При этом содержание самого *IL-6* значительно возрастало, отмечалось снижение уровней противовоспалительного *IL-10*, сывороточных иммуноглобулинов А и G, что являлось отражением дисрегуляторных процессов, развивающихся в иммунной системе после ингибирования *IL-6* [27, 30]. При применении блокаторов рецепторов *IL-6* у пациентов ОРИТ ($n = 120$) с поражением легочной ткани $> 25\%$ не снижался риск необходимости в ИВЛ и наступления летального исхода, но среди выживших срок госпитализации уменьшался в среднем на 3 дня [31].

В качестве раннего прогностического маркера SARS-CoV-2-ассоциированной ТП большим потенциалом обладает белок пресепсин [32–38]. Однако область применения пресепсина как прогностического фактора в респираторной медицине ограничена именно ТП [39]. Пресепсин (или растворимый подтип CD14) представляет собой фрагмент гликопротеина, в основном синтезируемого и высвобождаемого клетками моноцитарно-макрофагальной линии в ответ на многочисленные инфекции [34]. Пресепсин является регуляторным фактором, который модулирует иммунные ответы, взаимодействуя с Т- и В-лимфоцитами. Выявлена значительная корреляция между уровнем пресепсина в сыворотке крови и уровнями прокальцитонина, СРБ и лактата, индексом тяжести пневмонии и оценкой риска системной дисфункции (шкала быстрой оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (*quick Sequential Organ Failure Assessment* – qSOFA)) [37, 40]. Уже при поступлении в стационар на основании показателя пресепсина в крови можно прогнозировать обострение ОРДС и клинический исход пневмонии, что позволяет врачам не только выявлять пациентов с высоким риском, нуждающихся в кислородной поддержке и интенсивной терапии, но и определять стратегию лечения [33, 36, 41, 42]. У пациентов, госпитализированных по поводу пневмонии, исходная концентрация пресепсина с пороговым значением 470 [41] или 717 [43] пг / мл в плазме крови, независимо от этиологии пневмонии, с высокой вероятностью являлась предиктором 30-дневной смертности. По результатам многоцентрового ретроспективного исследования показано, что у пациентов ($n = 202$) с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией концентрация пресепсина > 775 пг / мл была связана с госпитальной летальностью (специфичность – 80 %, чувствительность – 73 %) [37]. Пациенты, у которых показатели пресепсина превышали 250 пг / мл (пороговое значение для стратификации риска), оставались в ОРИТ значительно дольше (медиана – 17 дней; $p < 0,001$) по сравнению с лицами, у которых отмечались более низкие значения (медиана – 10 дней) [44]. Содержание пресепсина в крови увеличивалось параллельно с клиническим ухудшением с 737 пг / мл – у пациентов с легкой формой COVID-19 до 1 234 пг / мл – при тяжелом заболевании и до 3 029 пг / мл – у пациентов в крити-

ческом состоянии [34]. В исследовании *H. Domi et al.* показатели пресепсина, IL-6 и СРБ были снижены в острой фазе течения COVID-19 после поступления в стационар, но возрастали на 5–7-й день у пациентов с последующим летальным исходом (уровень пресепсина > 500 пг / мл) по сравнению с таковыми показателями при благоприятном течении [42].

При поступлении в отделение неотложной помощи измерение содержания пресепсина в крови может помочь при диагностике пневмонии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [45]. Высокий уровень пресепсина является признаком активного инфекционного процесса, ТП и недостаточной эффективности предшествующей антибактериальной терапии [46]. По данным исследования *Е.А. Титовой и соавт.* показано, что содержание пресепсина в крови у пациентов с ТП ($362,6 \pm 76,29$ пг / мл) в 2 раза превышало таковой показатель при нетяжелом течении заболевания ($157,3 \pm 33,02$ пг / мл; $p < 0,05$) [46]. По информативности показатель уровня пресепсина превышает индекс тяжести пневмонии и позволяет дифференцировать пациентов с высоким риском развития ТП, при которой требуется стационарное лечение, и лиц, которые могут находиться под амбулаторным наблюдением [47].

Пневмония, осложняющая течение COVID-19, помимо выраженной воспалительной реакции, сопровождается ремоделированием внеклеточного матрикса и массивным повреждением легочной ткани, определенную роль в котором играют матриксные металлопротеиназы (ММП), секретируемые активированными иммунными и неиммунными клетками в участках воспаления [48, 49]. Одним из наиболее изученных ферментов в семействе ММП является ММП-9, основными субстратами деградации которой служат компоненты базальных мембран – коллаген IV типа и эластин. В физиологических условиях ММП-9 экспрессируется на низком уровне, но при воспалительных заболеваниях легких экспрессия и содержание фермента в крови значительно возрастают. По данным исследования с использованием геномного анализа выявлено изменение в гене *MMP-9* и его повышенная экспрессия при COVID-19 [50, 51]. Показано, что увеличение экспрессии гена *MMP-9* у пациентов с ХОБЛ, являющихся носителями определенных генотипов, повышен риск развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии [52]. По результатам опытов на культуре бронхиальных эпителиальных клеток человека показано, что при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* увеличивалась экспрессия гена *MMP-9* посредством активации *Toll*-подобного рецептора-2 (TLR2) и TLR6-зависимого MAPK/NF- κ B/AP-1-сигнального пути, усиливая воспалительную реакцию [53].

По данным ряда исследований предпринята попытка установления связи между уровнями различных ММП в плазме крови, клиническими исходами и смертностью пациентов с ТП после COVID-19 [54–56]. При скрининге 66 растворимых биомаркеров у пациентов с COVID-19 ($n = 175$) от легкой / умеренной

до критической степени тяжести показана связь между повышением уровня ММП-9 и смертностью [57]. В 1-е сутки пребывания пациентов в ОРИТ содержание ММП-9 в плазме крови на 195,4 % превышало аналогичный показатель в контрольной группе [54]. При этом уровни ММП-9 не зависели от сопутствующих заболеваний, таких как гипертония или ожирение, и приема ГКС или ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. По мнению *C.D. Avila-Mesquita et al.*, показатель ММП-9 служил лучшим предиктором смертности пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной ТП, чем оценка состояния с помощью диагностических шкал SAPS3 и SOFA [54]. У пациентов ($n = 108$) с COVID-19 различной тяжести при поступлении в стационар содержание ММП-9 в сыворотке крови было повышено, но не коррелировало с тяжестью заболевания и продолжало нарастать в 1-ю неделю госпитализации, особенно у пациентов с последующим летальным исходом [55, 58]. Выявлена сильная корреляция сывороточных уровней ММП-9 и IL-6 [55]. Высокие уровни ММП-9, регистрируемые у пациентов с COVID-19 при госпитализации, наряду с низким индексом оксигенации (соотношение показателей парциального давления кислорода и фракции вдыхаемого кислорода), высокой вирусной нагрузкой и низким уровнем антител, были связаны с худшим исходом [59]. Повышенный уровень ММП-9 в плазме крови у пациентов с COVID-19 тяжелой формы прямо коррелировал с показателем индекса оксигенации и рекомендован в качестве раннего маркера дыхательной недостаточности [54, 60]. В сочетании с другими параметрами (высокая вирусная нагрузка и слабый ответ антител) уровень ММП-9 был связан с персистирующей легочной патологией после перенесенной коронавирусной инфекции [59].

Активность ММП-9 определяется соотношением экспрессии ММП-9 и специфического тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ММП-9 / TIMP-1). *I. Duda et al.* определено содержание ММП-9 и TIMP-1 в плазме крови тяжелобольных пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией на 1–3-й и 7-й дни госпитализации [58]. В течение первых 3 дней никаких изменений в значениях ММП-9 и TIMP-1 не наблюдалось, и только на 7-й день отмечено значительное повышение уровня ММП-9 у умерших в дальнейшем пациентов. ММП-9 и TIMP-1 могут служить маркерами тяжести воспаления и повреждения легочной ткани, а соотношение ММП-9 / TIMP-1 может быть использовано для оценки дисбаланса между синтезом и ингибированием ММП-9 в динамике заболевания [57, 61]. Кроме того, соотношение ММП-9 / TIMP-1 было более сильным предиктором 28-дневной летальности по сравнению с прогнозом, основанным на показателях шкалы APACHE для оценки тяжести заболевания [58].

Маркеры сосудистой трансформации

Важными предикторами развития тяжелых осложнений и неблагоприятного исхода SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии могут быть маркеры эн-

дотелиальной дисфункции и нарушения целостности легочного эндотелия [26, 62]. Легочный эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, коагуляции, сосудистой проницаемости и воспалительных реакциях. При нарушении этих строго регулируемых процессов может увеличиваться риск заболеваемости и смертности. В образцах легочной ткани, взятых посмертно у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной ТП ($n = 19$), были определены повышенные уровни экспрессии молекулы клеточной адгезии ICAM-1, фактора Виллебранда и рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR-2 или KDR), участвующего в механизме контроля ангиогенеза [62]. Повышение экспрессии VEGFR-2 может свидетельствовать о компенсаторном ангиогенезе, отмеченном у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести [26]. В плазме крови у больных COVID-19 тяжелой формы сосудистые маркеры активации и повреждения эндотелия коррелировали с высокими уровнями циркулирующих маркеров воспаления — IL-6, IL-8, MCP-1 и фактора некроза опухоли- α [62]. При использовании биоинформационных инструментов выявлен однонуклеотидный полиморфизм в гене *VEGFR-2*, предсказанном как вредоносный [63]. Высказано предположение, что снижение функции *VEGFR-2* из-за полиморфизма rs1870377 может быть связано с прогрессированием SARS-CoV-2-ассоциированного инфекционного процесса.

Предикторная роль ангиотензипревращающего фермента-2 и ангиотензина II

Информация об уровнях ACE-2 и AT-II в крови пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией и их статусе как потенциальных прогностических биомаркерах довольно скудна. Растворимый ACE-2 возникает в результате опосредованного ферментом ADAM17 отщепления мембраносвязанного эктодомена ACE-2, являющегося рецептором для спайкового белка SARS-CoV-2. Важной функцией мембраносвязанного и растворимого ACE-2 является деградация вазоконстрикторного AT-II до AT-(1–7), оказывающего сосудорасширяющее и противовоспалительное действие.

При обследовании пациентов с COVID-19 тяжелой формы с сопутствующей артериальной гипертензией и без таковой не выявлено значимой взаимосвязи между уровнями AT-II и ACE-2 в плазме крови, длительностью госпитализации и показателем смертности [64]. Напротив, *Z. Wu et al.* обнаружена прямая зависимость между концентрацией AT-II в плазме крови и тяжестью пневмонии у нормотензивных пациентов с COVID-19 [65]. В работе *K. Wang et al.* исходный уровень растворимого в плазме ACE-2, измеренный у пациентов ($n = 242$) при госпитализации по поводу COVID-19, был повышен, но не был связан с тяжестью заболевания или 90-дневной летальностью [66]. При повторной пробе крови, взятой через 7 дней, возросшая концентрация растворимого ACE-2 оказалась связана с риском летальности, острого повре-

ждения миокарда и циркуляторного шока. У умерших пациентов с COVID-19 тяжелой формы концентрация AT-II была выше, а концентрация AT-(1–7) — ниже по сравнению с таковой у лиц контрольной группы, несмотря на значительно более высокую активность ACE-2 [67]. По результатам многофакторного анализа показано, что соотношение AT-II / AT-(1–7), превышающее 3,45, было независимым предиктором летальности от COVID-19. Сделано заключение, что у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2-инфекции дисбаланс в оси AT-II / ACE-2 / AT-(1–7) может отражать негативные эффекты AT-II, способствовать прогрессированию воспалительных и тромботических процессов, вызванных локальной гиперактивностью AT-II, и указывать на худший исход заболевания [67]. Измеренные у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией ($n = 114$) уровни растворимого ACE-2 были выше таковых у здоровых лиц контрольной группы (5,0 нг / мл vs 1,4 нг / мл; $p < 0,0001$), вероятно, из-за увеличения выделения ACE-2 из инфицированных вирусом клеток [68]. При последующем (через 4 мес.) измерении у пациентов ($n = 58$) уровень ACE-2 снизился до 2,3 нг / мл, но оставался выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,0001$). *N. Díaz-Troyano et al.* при оценке прогностической ценности растворимого ACE-2 в сравнении с известными маркерами воспаления и повреждения тканей (в т. ч. СРБ и IL-6) у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией ($n = 850$) сделано заключение об ограниченной клинической полезности растворимого ACE-2 в качестве нового биомаркера тяжести заболевания и риска госпитализации [69].

Заключение

Необходимость поиска надежных биологических маркеров для оценки тяжести пневмонии, прогнозирования характера течения и исхода заболевания, мониторинга реакции организма на лечение является общепризнанной. Предпринимаются попытки использования молекулярных факторов воспаления, иммунного ответа организма, эндотелиальной дисфункции в качестве предикторов неблагоприятных исходов и смертности при тяжелом и критическом течении пневмонии, обусловленной COVID-19. Однако их применение в клинической практике пока весьма ограничено из-за противоречивости и недостаточности данных, которые убедительно доказывали бы клиническую полезность определенного молекулярного маркера для выбора правильной тактики ведения пациента с ТП. Большинство исследований носят ретроспективный характер с более низким уровнем доказательности по сравнению с таковым при проспективных исследованиях.

Необходимы дальнейшие проспективные исследования потенциальных предикторов ТП, результаты которых позволят включить определение этих молекул-маркеров в комплексную клиничко-лабораторную диагностику с целью раннего прогнозирования состояния госпитализируемого пациента и предполагаемого исхода.

Литература / References

- Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (1): 6–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116 / Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovsky B.Z. et al. [Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia]. *Anesteziology i reanimatologiya*. 2022; (1): 6–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116 (in Russian).
- Chen C.H., Lin S.W., Shen C.F. et al. Biomarkers during COVID-19: Mechanisms of change and implications for patient outcomes. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (2): 509. DOI: 10.3390/diagnostics12020509.
- Espinoza R., Silva J.R.L.E., Bergmann A. et al. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: a multi-center cohort study. *J. Crit. Care*. 2019; 50: 82–86. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.024.
- Cillóniz C., Torres A., Niederman M.S. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ*. 2021; 375: e065871. DOI: 10.1136/bmj-2021-065871.
- Robb M.A., McInnes P.M., Califf R.M. Biomarkers and surrogate endpoints: developing common terminology and definitions. *JAMA*. 2016; 315 (11): 1107–1108. DOI: 10.1001/jama.2016.2240.
- Samprathi M., Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: an up-to-date review. *Front. Pediatr*. 2021; 8: 607647. DOI: 10.3389/fped.2020.607647.
- Frisoni P., Neri M., D'Errico S. et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α . *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2022; 18 (1): 4–19. DOI: 10.1007/s12024-021-00414-9.
- Du P., Geng J., Wang F. et al. Role of IL-6 inhibitor in treatment of COVID-19-related cytokine release syndrome. *Int. J. Med. Sci.* 2021; 18 (6): 1356–1362. DOI: 10.7150/ijms.53564.
- Mojtabavi H., Saghaizadeh A., Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Cytokine Neww*. 2020; 31 (2): 44–49. DOI: 10.1684/ecn.2020.0448.
- Giannakodimos I., Gkoutana G.V., Lykouras D. et al. The role of interleukin-6 in the pathogenesis, prognosis and treatment of severe COVID-19. *Curr. Med. Chem.* 2021; 28 (26): 5328–5338. DOI: 10.2174/0929867328666201209100259.
- Liu T., Zhang J., Yang Y. et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol. Med.* 2020; 12 (7): e12421. DOI: 10.15252/emmm.202012421.
- Avila-Nava A., Cortes-Telles A., Torres-Erazo D. et al. Serum IL-6: a potential biomarker of mortality among SARS-CoV-2 infected patients in Mexico. *Cytokine*. 2021; 143: 155543. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155543.
- Sayah W., Berkane I., Guermache I. et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine*. 2021; 141: 155428. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
- Chen R., Sang L., Jiang M. et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 89–100. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.003.
- Patra T., Meyer K., Geerling L. et al. SARS-Cov-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathog.* 2020; 16 (12): e1009128. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009128.
- Kumar M., Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J. Transl. Med.* 2020; 18 (1): 353. DOI: 10.1186/s12967-020-02520-8.
- Galván-Román J.M., Rodríguez-García S.C., Roy-Vallejo E. et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: an observational study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 147 (1): 72–80.e.8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.09.018.
- Coomes E.A., Haghighyan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2020; 30 (6): 1–9. DOI: 10.1002/rmv.2141.
- Smieszek S.P., Przychodzen B.P., Polymeropoulos V.M. et al. Assessing the potential correlation of polymorphisms in the IL6R with relative IL6 elevation in severely ill COVID-19 patients. *Cytokine*. 2021; 148: 155662. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155662.
- Vakil M.K., Mansoori Y., Al-Awsi G.R.L. et al. Individual genetic variability mainly of proinflammatory cytokines, cytokine receptors, and toll-like receptors dictates pathophysiology of COVID-19 disease. *J. Med. Virol.* 2022; 94 (9): 4088–4096. DOI: 10.1002/jmv.27849.
- Udomsinprasert W., Jittikoon J., Sangroongruangsri S., Chaikledkaew U. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: systematic review with meta-analysis. *J. Clin. Immunol.* 2021; 41 (1): 11–22. DOI: 10.1007/s10875-020-00899-z.
- Jiménez-Gastélum G.R., Espinoza-Ortega A.M., Ramos-Payán R. et al. More evidence of the link of interleukin-6 and interleukin-10 with critical COVID-19: a report in Mexican patients. *Iran J. Immunol.* 2021; 18 (4): 331–337. DOI: 10.22034/IJI.2021.89905.1978.
- Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 1123–1130. DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129.
- Hong W., Zhou X., Jin S. et al. A comparison of XGBoost, random forest, and nomograph for the prediction of disease severity in patients with COVID-19 pneumonia: implications of cytokine and immune cell profile. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 819267. DOI: 10.3389/fcimb.2022.819267.
- Ling L., Chen Z., Lui G. et al. Longitudinal cytokine profile in patients with mild to critical COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; 12: 763292. DOI: 10.3389/fimmu.2021.763292.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Сизякина Л.П., Скрипкина Н.А., Антонова Е.А. и др. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с COVID-19, получающих терапию с включением антагониста рецептора ИЛ-6. *Иммунология*. 2022; 43 (2): 188–196. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-188-196. / Sizyakina L.P., Skripkina N.A., Antonova E.A. et al. [Dynamics of immune status indicators in patients with COVID-19 receiving therapy with the inclusion of an IL-6 receptor antagonist]. *Immunologiya*. 2022; 43 (2): 188–196. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-188-196 (in Russian).
- Tharmarajah E., Buazon A., Patel V. et al. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: a meta-analysis and meta-regression. *J. Infect.* 2021; 82 (5): 178–185. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.03.008.
- Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117 (20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
- Azmy V., Kaman K., Tang D. et al. Cytokine profiles before and after immune modulation in hospitalized patients with COVID-19. *J. Clin. Immunol.* 2021; 41 (4): 738–747. DOI: 10.1007/s10875-020-00949-6.
- Бобкова С.С., Тюрин И.Н., Трошанский Д.В. и др. Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 263–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-263-271. / Bobkova S.S., Tyurin I.N., Troshchansky D.V. et al. [Use of monoclonal antibodies to IL-6 in patients with severe COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 263–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-263-271 (in Russian).
- Ahmed S., Mansoor M., Shaikh M.S., Siddiqui I. Presepsin as a predictive biomarker of severity in COVID-19: a systematic review. *Indian J. Crit. Care Med.* 2021; 25 (9): 1051–1054. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23967.
- Fukada A., Kitagawa Y., Matsuoka M. et al. Presepsin as a predictive biomarker of severity in COVID-19: a case series. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (1): 99–101. DOI: 10.1002/jmv.26164.
- Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. Presepsin value predicts the risk of developing severe/critical COVID-19 illness: results of a pooled analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2021; 60 (1): e1–3. DOI: 10.1515/ccclm-2021-0848.
- Mabrey F.L., Morrell E.D., Bhatraju P.K. et al. Plasma soluble CD14 subtype levels are associated with clinical outcomes in critically ill subjects with coronavirus disease 2019. *Crit. Care Explor.* 2021; 3 (12): e0591. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000591.
- Arakawa N., Matsuyama S., Matsuoka M. et al. Serum stratifin and presepsin as candidate biomarkers for early detection of COVID-19

- disease progression. *J. Pharmacol. Sci.* 2022; 150 (1): 21–30. DOI: 10.1016/j.jphs.2022.06.002.
37. Assal H.H., Abdelrahman S.M., Abdelbasset M.A. et al. Presepsin as a novel biomarker in predicting in-hospital mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 118: 155–163. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.054.
 38. Kim S.W., Lee H., Lee S.H. et al. Usefulness of monocyte distribution width and presepsin for early assessment of disease severity in COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (27): e29592. DOI: 10.1097/MD.00000000000029592.
 39. Зайцев А.А., Кондратьева Т.В. Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (3): 34–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200065. / Zaitsev A.A., Kondratyeva T.V. [Serum biomarkers of inflammation in acute and chronic inflammatory respiratory diseases: practice and prospects]. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (3): 34–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200065 (in Russian).
 40. Ozkan S., Kahveci U., Hur I., Halici A. Prognostic importance of serum presepsin level in pneumonia focal sepsis and its relationship with other biomarkers and clinical severity scores. *Saudi Med. J.* 2021; 42 (9): 994–1001. DOI: 10.15537/smj.2021.42.9.20210163.
 41. Ugajin M., Matsuura Y., Matsuura K., Matsuura H. Impact of initial presepsin level for clinical outcome in hospitalized patients with pneumonia. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (4): 1387–1396. DOI: 10.21037/jtd.2019.03.74.
 42. Domi H., Matsuura H., Kuroda M. et al. Simple prognostic factors and change of inflammatory markers in patients with severe coronavirus disease 2019: a single-center observation study. *Acute Med. Surg.* 2021; 8 (1): e683. DOI: 10.1002/ams2.683.
 43. Park M., Hur M., Kim H. et al. Prognostic utility of procalcitonin, presepsin, and the VACO index for predicting 30-day mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Ann. Lab. Med.* 2022; 42 (4): 406–414. DOI: 10.3343/alm.2022.42.4.406.
 44. Zaninotto M., Mion M.M., Cosma C. et al. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 507: 161–163. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.020.
 45. Halici A., Hür İ., Abatay K. et al. The role of presepsin in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation with pneumonia. *Biomark. Med.* 2020; 14 (1): 31–41. DOI: 10.2217/bmm-2019-0183.
 46. Титова Е.А., Эйрих А.Р., Титова З.А. Роль пресепсина в диагностике и оценке тяжести течения сепсиса и тяжелой пневмонии. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (11): 44–47. DOI: 10.26442/terarkh2018901144-47. / Titova E.A., Eirikh A.R., Titova Z.A. [The role of presepsin in the diagnosis and assessment of the severity of sepsis and severe pneumonia]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90 (11): 44–47. DOI: 10.26442/terarkh2018901144-47 (in Russian).
 47. Ham J.Y., Song K.E. A prospective study of presepsin as an indicator of the severity of community-acquired pneumonia in emergency departments: Comparison with pneumonia severity index and CURB-65 scores. *Lab. Med.* 2019; 50 (4): 364–369. DOI: 10.1093/labmed/lmz005.
 48. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (8): 807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.
 49. Fernandez-Patron C., Hardy E. Matrix metalloproteinases in health and disease in the times of COVID-19. *Biomolecules*. 2022; 12 (5): 692. DOI: 10.3390/biom12050692.
 50. Hazra S., Chaudhuri A.G., Tiwary B.K., Chakrabarti N. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based meta-analysis. *Life Sci.* 2020; 257: 118096. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118096.
 51. Karakurt H.U., Pír P. Integration of transcriptomic profile of SARS-CoV-2 infected normal human bronchial epithelial cells with metabolic and protein-protein interaction networks. *Turk. J. Biol.* 2020; 44 (3): 168–177. DOI: 10.3906/biy-2005-115.
 52. Meng W., Cao X., Sun W. et al. A functional polymorphism at the miR-491-5p binding site in the 3'-untranslated region of the MMP-9 gene increase the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Int. J. Mol. Med.* 2021; 48 (6): 217. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5050.
 53. Qin L., Liu L., Wu Y. et al. *Mycoplasmas pneumoniae* downregulates RECK to promote matrix metalloproteinase-9 secretion by bronchial epithelial cells. *Virulence*. 2022; 13 (1): 1270–1284. DOI: 10.1080/21505594.2022.2101746.
 54. D Avila-Mesquita C., Couto A.E.S., Campos L.C.B. et al. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 142: 112067. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112067.
 55. Gelzo M., Cacciapuoli S., Pinchera B. et al. Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 1212. DOI: 10.1038/s41598-021-04677-8.
 56. Kassianidis G., Siampanos A., Poulakou G. et al. Calprotectin and imbalances between acute-phase mediators are associated with critical illness in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (9): 4894. DOI: 10.3390/ijms23094894.
 57. Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E. et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. 2021; 6 (1): e144455. DOI: 10.1172/jci.insight.144455.
 58. Duda I., Krzych Ł., Jędrzejowska-Szypułka H., Lewin-Kowalik J. Plasma matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 as prognostic biomarkers in critically ill patients. *Open Med. (Wars.)*. 2020; 15: 50–56. DOI: 10.1515/med-2020-0008.
 59. Lerum T.V., Maltzahn N.N., Aukrust P. et al. Persistent pulmonary pathology after COVID-19 is associated with high viral load, weak antibody response, and high levels of matrix metalloproteinase-9. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 23205. DOI: 10.1038/s41598-021-02547-x.
 60. Ueland T., Holter J., Holten A. et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *J. Infect.* 2020; 81 (3): e41–43. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.061.
 61. Chiang T.Y., Yu Y.L., Lin C.W. et al. The circulating level of MMP-9 and its ratio to TIMP-1 as a predictor of severity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 424: 261–266. DOI: 10.1016/j.cca.2013.06.013.
 62. Birnhuber A., Fließer E., Gorkiewicz G. et al. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (3): 2100377. DOI: 10.1183/13993003.00377-2021.
 63. Karakas Celik S., Cakmak Genc G., Dursun A. A bioinformatic approach to investigating cytokine genes and their receptor variants in relation to COVID-19 progression. *Int. J. Immunogenet.* 2021; 48 (2): 211–218. DOI: 10.1111/iji.12522.
 64. Biberoglu S., İpekci A., İkizceli İ. et al. Role of plasma angiotensin II and angiotensin-converting enzyme 2 levels on prognosis and mortality in hypertensive patients with COVID-19. *Biomark. Med.* 2021; 15 (17): 1581–1588. DOI: 10.2217/bmm-2021-0121.
 65. Wu Z., Hu R., Zhang C. et al. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 290. DOI: 10.1186/s13054-020-03015-0.
 66. Wang K., Gheblawi M., Nikhanj A. et al. Dysregulation of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 and renin-angiotensin peptides in SARS-CoV-2 mediated mortality and end-organ injuries. *Hypertension*. 2022; 79 (2): 365–378. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18295.
 67. Amezcua-Guerra L.M., Del Valle L., González-Pacheco H. et al. The prognostic importance of the angiotensin II/angiotensin-(1-7) ratio in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221122544. DOI: 10.1177/17534666221122544.
 68. Lundström A., Ziegler L., Havervall S. et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 is transiently elevated in COVID-19 and correlates with specific inflammatory and endothelial markers. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (10): 5908–5916. DOI: 10.1002/jmv.27144.
 69. Díaz-Troyano N., Gabriel-Medina P., Weber S. et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 as a prognostic biomarker for disease progression in patients infected with SARS-CoV-2. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (4): 886. DOI: 10.3390/diagnostics12040886.

Поступила: 26.12.22

Принята к печати: 13.02.23

Received: December 26, 2022

Accepted for publication: February 13, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Волчкова Елизавета Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 591-79-11; e-mail: elizavetavolch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6712-5121>)

Elizaveta V. Volchkova, Postgraduate Student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (812) 591-79-11; e-mail: elizavetavolch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6712-5121>)

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN: 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Olga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Кузубова Наталья Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Лебедева Елена Сергеевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-0166>)

Elena S. Lebedeva, Candidate of Biology, Leading Researcher, Pulmonology Research Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-0166>)

Участие авторов

Волчкова Е.В. — научная идея, обзор публикаций по теме статьи, написание текста (25 %)

Титова О.Н. — научное руководство, концепция и дизайн статьи (25 %)

Кузубова Н.А. — научное руководство, дизайн статьи, редактирование (25 %)

Лебедева Е.С. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, редактирование (25 %)

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors Contribution

Volchkova E.V. — scientific idea, review of the relevant publications, writing the text (25%)

Titova O.N. — scientific guidance, concept and design of the article (25%)

Kuzubova N.A. — scientific guidance, article design, editing (25%)

Lebedeva E.S. — review of the relevant publications, writing the text, editing (25%)

All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the article concept, writing and editing the text, checking and approving the text of the article.

Описание клинической картины и оценка функциональной активности канала CFTR у пациента с комплексным аллелем [S466X; R1070Q]

М.Г.Краснова¹ ✉, Ю.Л.Мельяновская¹, С.А.Красовский^{1,2,3}, Н.В.Булатенко¹, А.С.Ефремова¹, Т.Б.Бухарова¹, Д.В.Гольдштейн¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Наличие патогенных вариантов в гене *CFTR* вызывает муковисцидоз (МВ) посредством различных молекулярных механизмов, оказывающих влияние на образование и функциональную активность хлорного канала CFTR. Важным фактором, влияющим на фенотипические проявления МВ и эффективность таргетной терапии, является наличие комплексных аллелей — ≥ 2 последовательных мутаций на 1-м аллеле, или в цис-положении. Влияние комплексных аллелей на проявления МВ в мире изучено недостаточно из-за небольшого количества проведенных исследований. **Целью** исследования явилось изучение влияния комплексного аллеля [S466X; R1070Q] на фенотипические проявления МВ и эффективность таргетной терапии на модели кишечных органоидов у пациента с генотипом [S466X; R1070Q]/CFTR^{dele2,3}. **Материалы и методы.** Использовались данные истории болезни пациента, метод определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП), метод кишечных органоидов, форсколиновый тест. **Результаты.** Установлен прогрессирующий характер заболевания с явной деградацией легочной функции. При использовании метода ОРКП показано отсутствие функции хлорного канала. Проведенные на полученной из ткани кишечника культуре органоидов тесты свидетельствуют о полной утрате функции хлорного канала. Кроме того, комплексный аллель [S466X; R1070Q] оказался нечувствительным ко всем протестированным таргетным препаратам. **Заключение.** Установлено, что комплексный аллель [S466X; R1070Q] вызывает полную утрату функционального белка CFTR и нечувствителен к действию ни одного из зарегистрированных таргетных препаратов.

Ключевые слова: CFTR, муковисцидоз, комплексный аллель, определение разности кишечных потенциалов, кишечные органоиды, форсколиновый тест, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств гранта Российского научного фонда № 22-15-00473 «Исследование влияния комплексных аллелей гена *CFTR* на функциональную активность хлорного канала для персонализированного подбора таргетной терапии при муковисцидозе».

Этическая экспертиза. Для проведения исследования получено разрешение, пациентами подписано добровольное информированное согласие. Исследование и форма информированного согласия одобрены Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 15.10.18 (председатель Этического комитета — профессор Л.Ф.Курило).

Благодарность. Авторы благодарны профессору Е.И.Кондратьевой за консультативную помощь в подготовке статьи.

© Краснова М.Г. и соавт., 2023

Для цитирования: Краснова М.Г., Мельяновская Ю.Л., Красовский С.А., Булатенко Н.В., Ефремова А.С., Бухарова Т.Б., Гольдштейн Д.В. Описание клинической картины и оценка функциональной активности канала CFTR у пациента с комплексным аллелем [S466X; R1070Q]. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 233–242. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-233-242

Description of the clinical picture and assessment of functional activity of the CFTR channel in a patient with a complex allele [S466X; R1070Q]

Maria G. Krasnova¹ ✉, Yulia L. Melianovskaya¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2,3}, Nataliya V. Bulatenko¹, Anna S. Efremova¹, Tatiana B. Bukharova¹, Dmitry V. Goldshtein¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev, Moscow City Health Department”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Abstract

The presence of pathogenic variants in the *CFTR* gene causes cystic fibrosis (CF) through various molecular mechanisms that affect the formation and functional activity of the CFTR chloride channel. An important factor affecting the phenotypic manifestations of CF and the effectiveness of targeted therapy is the presence of complex alleles with ≥ 2 consecutive mutations per 1 allele, or in the cis position. The influence of complex alleles on the manifestations of CF has not been sufficiently studied globally due to the small number of studies. **The aim** of the study was to investigate the influence of the complex allele [S466X; R1070Q] on the phenotypic manifestations of CF and the effectiveness of targeted therapy in a model of intestinal organoids from a patient with [S466X; R1070Q]/CFTRdele2,3 genotype. **Methods.** We used medical history data, intestinal current measurement, intestinal organoid method, and forskolin test. **Results.** The progressive nature of the disease with a clear degradation of lung function was established. The ICM method showed absent chloride channel function. The tests on the culture of organoids obtained from the intestinal tissue indicated a complete loss of the chloride channel function. In addition, the complex allele [S466X; R1070Q] was insensitive to all targeted drugs tested. **Conclusion.** The complex allele [S466X; R1070Q] causes a complete loss of the functional CFTR protein and is not sensitive to any of the approved targeted drugs.

Key words: CFTR, cystic fibrosis, complex allele, intestinal current measurement, intestinal organoids, forskolin-induced swelling assay, targeted therapy.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. This research was funded by the grant of the Russian Science Foundation No.22-15-00473 “Study of the effect of complex alleles of the CFTR gene on the functional activity of the chloride channel for personalized selection of targeted therapy in cystic fibrosis”.

Ethical review. Permission was obtained for the study. The patients signed voluntary informed consent. The study and the informed consent form were approved by the Ethics Committee, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation 10.15.18 (Professor L.F.Kurilo is the Chairman of the Ethics Committee).

Acknowledgements. The authors are grateful to Professor E.I.Kondratyeva for advice in preparing the article.

© Krasnova M.G. et al., 2023

For citation: Krasnova M.G., Melianovskaya Yu.L., Krasovskiy S.A., Bulatenko N.V., Efremova A.S., Bukharova T.B., Goldshtein D.V. Description of the clinical picture and assessment of the functional activity of the CFTR channel in a patient with a complex allele [S466X; R1070Q]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 233–242 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-233-242

Муковисцидоз (МВ) — аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, вызываемое патогенными вариантами в гене *CFTR* (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), кодирующем одноименный хлорно-бикарбонатный канал [1].

МВ имеет обширную фенотипическую гетерогенность, отражающую большое количество идентифицированных вариантов в гене *CFTR* — 401 из 485 описанных вариантов на данный момент является патогенным [2]. МВ характеризуется следующими клиническими проявлениями:

- панкреатическая недостаточность;
- изменение уровня хлоридов пота;
- нарушение функции печени;
- чрезмерное образование вязкой слизи и наличие плохого мукоцилиарного клиренса, которые связаны с нарушением функционирования канала CFTR, вызывают обструктивную болезнь легких и хронические бактериальные инфекции (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*) [3, 4].

Патогенные мутации в гене *CFTR* условно подразделяются на классы I–VII в соответствии с дефектами, влияющими на процесс синтеза белка, его стабильность и функционирование в качестве ионного канала. Некоторые мутации могут иметь комбинированный эффект, их можно отнести к нескольким классам [5].

Тяжесть клинического проявления МВ может быть обусловлена не только классом мутаций и наличием генов-модификаторов, но также комплексными аллелями [6]. Комплексные аллели представляют собой комбинацию ≥ 2 вариантов нуклеотидной последовательности в цис-положении, т. е. на одном и том же аллеле. Несколько генетических вариантов в составе комплексного аллеля могут влиять на отдельные этапы биогенеза CFTR, при этом установление диагноза

и подбор таргетной терапии усложняются [7]. При все возрастающем числе программ скрининга новорожденных (NBS) и использовании секвенирования гена *CFTR* обнаруживаются редкие варианты и комплексные аллели гена *CFTR* [8].

В данной работе изучена функциональная активность канала CFTR и ее взаимосвязь с клинической картиной у пациента с генотипом [S466X; R1070Q]/CFTRdele2,3.

Вариант CFTRdele2,3 (аллельная частота — 6,15 %) занимает 2-е место по распространенности в Российской Федерации (РФ), является патогенным, относится к I классу мутаций и имеет «тяжелый» фенотип [9]. Варианты S466X (аллельная частота — 0,16 %) и R1070Q (аллельная частота — 0,1 %) занимают 16-е и 41-е места соответственно [9]. В случае варианта S466X в 1 397-м положении гена происходит однонуклеотидная замена, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона вместо кодона ТСА, кодирующего серин. В литературе описаны 2 замены, приводящие к возникновению стоп-кодона на месте ТСА, — цитозин заменяется либо на аденин (триплет ТАА), либо на гуанин (триплет ТГА), в связи с чем мутации обозначаются как S466X(TAA) и S466X(TGA) соответственно. В РФ выявлен только вариант S466X(TGA) (с.1397C>G; p.Ser466X) [10]. Вариант R1070Q приводит к замене аргинина на глутаминовую кислоту в 1 070-м положении белка CFTR. В базе CFTR2 (<https://cfr2.org/>) описаны 2 мутации, находящиеся в этом кодоне, — R1070W и R1070Q. В литературе также описан вариант R1070P [11]. У российских пациентов с МВ варианты S466X и R1070Q чаще всего сцеплены, в этом случае частота комплексного аллеля [S466X; R1070Q] (с.[1397C>G; 3209G>A], p.(Ser466*; Arg1070Gln)) составляет 0,59 %, он занимает 14-е место по распространенности в РФ. Комплексный ал-

лель [S466X; R1070Q] изучен недостаточно, в частности, он до сих пор не отнесен ни к одному из классов мутаций и тяжесть фенотипического проявления для него не установлена [9]. По данным некоторых исследований показано, что наличие такого комплексного аллеля утяжеляет фенотипические проявления, в отличие от носительства только варианта R1070Q [12].

Благодаря недавним достижениям в разработке лекарственных препаратов пациентам с МВ предлагается персонализированная терапия в зависимости от генотипа с помощью малых молекул (CFTR-модуляторов), влияющих на отдельные этапы синтеза и созревания белка CFTR [13]. Цис-варианты могут изменять ответ на действие CFTR-модуляторов, поэтому для подбора оптимального лечения необходимо учитывать наличие комплексных аллелей у пациентов с МВ [14]. Ранее *Е.И. Кондратьевой и соавт.* описан клинический случай МВ у пациента с установленным генетическим диагнозом F508del/F508del. После дообследования в связи с отсутствием ответа на таргетную терапию (ивакафтор + тезакафтор) у пациента обнаружен комплексный аллель [L467F; F508del] [15].

Для оценки функции хлорного канала CFTR *in vitro* в лаборатории *J. Beekman* разработан метод кишечных органоидов, позволяющий персонализировано изучить остаточную функциональную активность канала CFTR и определить влияние таргетных препаратов на восстановление функции белка CFTR. Полученные результаты могут стать основанием для назначения таргетной терапии пациентам с МВ [16].

Целью данной работы являлась оценка влияния комплексного аллеля [S466X; R1070Q] на фенотипические проявления МВ и эффективность таргетной терапии на модели кишечных органоидов у пациента с генотипом [S466X; R1070Q]/CFTRdele2,3.

Материалы и методы

Обследован мужчина 2001 года рождения с диагнозом МВ, генотип [S466X; R1070Q]/CFTRdele2,3.

Забор биологического материала пациента проводился после подписания информированного добровольного согласия. Забор биопсии выполнялся при использовании оборудования *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy forceps (model #FB-23OU)*. Исследование методом определения разности кишечных потенциалов (ОРКП) проводилось согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 [17] по следующему алгоритму:

- на 1-м этапе проводилась калибровка каждой рециркуляционной камеры в отдельности на приборе VCC MC 8B421 *Physiologic Instrument (San Diego, США)*. Учитывались физические факторы, такие как наличие воздуха в контактных наконечниках с агаром, сопротивление жидкости, а также факторы окружающей среды — отсутствие вибраций вблизи оборудования и посторонних работающих приборов в кабинете, случайные контакты с электродами;
- на 2-м этапе после калибровки прибора в камеру помещался ректальный биопсийный материал. Размер биоптата составлял 3–5 мм. Биопсийный

материал помещался в специальный слайдер, который далее вставлялся в камеру. Камеры заполнялись раствором буфера *Meyler*. Буфер готовился перед исследованием, в него входили 105 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 1,3 мМ CaCl₂·6H₂O, 20,2 мМ NaHCO₃, 0,4 мМ NaH₂PO₄·H₂O, 0,3 мМ Na₂HPO₄, 1,0 мМ MgCl₂·6H₂O, 10 мМ HEPES и 10 мМ D-glucose, а также 0,01 мМ индометацин. Регистрация исследования начиналась с записи базального тока короткого замыкания (мА / см²) (стадия преамилорид);

- на 3-м этапе последовательно добавлялись стимуляторы — амилорид (натриевый канал), форсколин / IBMX (хлорный канал), гинестеин (хлорный канал), карбахол (кальциевый канал), DIDS (анионный транспорт), в конце — гистамин (кальциевый канал).

Исследование завершалось после записи базального тока короткого замыкания. Группу контроля составили здоровые добровольцы ($n = 18$). Пациенты с МВ, гомозиготные по F508del ($n = 5$), составили группу сравнения (F508del/F508del) [18].

Исследование проводилось сотрудниками научно-клинического отдела МВ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России) (заведующая — профессор *Е.И. Кондратьева*)

При получении культур кишечных органоидов и выполнении форсколинового теста за основу были взяты протоколы, разработанные под руководством *Д.Бекмана* [19–21]. Метод получения кишечных органоидов из ректальных биоптатов в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России подробно описан в работе *Е.И. Кондратьевой и соавт.* [22]. Из ректальных биоптатов изолировались отдельные крипты, для этого осуществлялась инкубация с раствором 10 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (*Thermo Fisher Scientific, США*). Крипты погружались в Матригель (*Corning, США*) и высевались в 24-луночные планшеты. После полимеризации Матригеля добавлялась ростовая среда. Состав среды указан в работах [20, 22].

Пересев органоидов осуществлялся 1 раз в 7 дней путем механического разрушения крупных почкующихся структур на мелкие фрагменты.

Для проведения форсколинового теста органоиды высевались в 96-луночные планшеты. Через 24 ч органоиды окрашивались *Calcein AM (Biotium)*, затем осуществлялась стимуляция форсколином в концентрациях 0,128 и 5 мкМ. Обработка продолжалась в течение 60 мин. На определенных временных точках (0, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 мин) осуществлялась съемка «фиксированных» полей с использованием флуоресцентного микроскопа *Axio Observer. D1 (Carl Zeiss, Германия)*. Корректоры VX-809, VX-661 и VX-445 (*Selleckchem, США*) добавлялись (3,5 мкМ) на этапе посева органоидов, а потенциатор VX-770 (*Selleckchem, США*) 3,5 мкМ — одновременно с форсколином. Количест-

венный анализ набухания органоидов проводился при помощи программы *Image J*. При построении графика (*Sigma Plot 12.5*) рассчитывалась площадь под кривой (*Area Under the Curve* – AUC) зависимости объема органоидов от времени с помощью программы *Microsoft Excel* (2019).

Для оценки функциональной активности CFTR-канала методом кишечных органоидов выделены 2 контрольные группы: органоиды, полученные от пациента с генотипом [S466X; R1070Q]/F508del (контроль 1), и пациента с генотипом F508del/F508del (контроль 2) [18].

Для проведения исследования получено разрешение пациента. Исследование и форма информированного согласия одобрены Этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России 15.10.18 (председатель – профессор Л.Ф.Курило).

Результаты

Пациент К. 03.09.01 года рождения с 2020 г. наблюдается специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы».

Из анамнеза известно, что пациент рожден от 8-й беременности, 4-х срочных самопроизвольных родов. Закричал сразу, масса при рождении – 3 260 г, длина тела – 53 см, оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов. К груди приложен в 1-е сутки, выписан на 5-е сутки; в роддоме привит противотуберкулезной бациллой Кальмета–Герена (*Bacillus Calmette–Guérin* – БЦЖ).

Болен с рождения. После выписки из роддома беспокоил желтый зловонный пенистый стул. Масса тела в возрасте 1 года составляла 11 кг. С 1,5 мес. почти ежемесячно отмечались острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), частые бронхиты. В период между ОРВИ сохранялся постоянный малопродуктивный кашель (больше по утрам). С 1-го года жизни отмечается примесь жира в стуле. С 2007 г. беспокоит рецидивирующая крапивница. Обследовался в отделении гастроэнтерологии в июле 2007 г. по поводу изменений в печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ), там же впервые был заподозрен МВ. Диагноз МВ установлен в августе 2007 г. в профильном центре по месту жительства на основании клинической картины и данных положительной пробы (хлориды пота (Нанодакт) – 156–176 мм / л).

С момента установления диагноза МВ наблюдался по месту жительства в Самарской области, проводились базисная терапия бронхолитическими препаратами, ингаляционное отхаркивающее лечение, включая дорназу альфа и 7%-ный раствор натрия хлорида, прием панкреатических ферментов внутрь, назначались ингаляционные антибактериальные препараты.

При сопутствующих УЗИ-изменениях со стороны печени назначались препараты урсодезоксихолевой кислоты. Особенностью течения болезни явилось развитие аллергического риноконъюнктивита и хронического полипозного ринисинусита, в связи с этим пациент курсами получал лечение топическими глюкокортикостероидами.

С 2010 г. у пациента отмечен высев из респираторного тракта микроорганизмов *Burkholderia cepacia complex* с последующей хронизацией инфекции. Ежегодные госпитализации в стационар с проведением курсов внутривенной антибактериальной терапии, частое применение антибактериальных препаратов внутрь, тщательное проведение базисной и кинезитерапии позволили установить контроль над бронхолегочным процессом, деградации легочной функции не отмечено.

По достижении 18-летнего возраста отмечено ухудшение состояния: нарастание картины бронхита, учащение обострений бронхолегочного процесса, появление более длительных температурных реакций, при которых потребовались усиление и ротация ингаляционных антибактериальных препаратов, оптимизация продолжительности и «агрессивности» курсов внутривенной антибактериальной терапии.

При осмотре 16.09.20 в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: пациент нормостенического телосложения, индекс массы тела – 20 кг / м². Кожные покровы чистые. Частота дыхательных движений – 17 в минуту, над легкими дыхание жесткое, проводится во все отделы, единичные сухие хрипы при форсированном выдохе, периферическая сатурация кислородом – 98 %. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 80 в минуту, артериальное давление – 115 / 65 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Отеков нет.

Спирометрия (16.09.20): форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 5,29 л (96 %_{долж.}), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 3,89 л (84 %_{долж.}), ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 74 %, пиковая скорость выдоха (ПСВ) – 9,87 л / с (96 %_{долж.}).

При осмотре 11.08.22 в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: физикальный статус без существенных изменений.

Спирометрия (11.08.22): ФЖЕЛ – 5,33 л (90 %_{долж.}), ОФВ₁ – 3,58 л (73 %_{долж.}), ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 67,2 %, ПСВ – 8,22 л / с (79 %_{долж.}).

В ходе обследования выявлены варианты генотипа CFTR *dele2,3* и S466X; R1070Q в гетерозиготных состояниях.

Учитывая прогрессирующий характер заболевания, наметившуюся деградацию легочной функции (снижение ОФВ₁ с 84 до 73 %_{долж.} в 2020 и 2022 гг. соответственно), нарастание частоты обострений бронхолегочного процесса на фоне инфицирования одним из самых неблагоприятных патогенов при МВ – *B. cepacia complex* принято решение рассмотреть возможность таргетной терапии.

Чтобы подобрать пациенту эффективную таргетную терапию, назначено проведение форсколинового теста на кишечных органоидах.

Для оценки функциональной активности CFTR-канала у пациента выполнено исследование методом ОРКП. Получены следующие результаты (см. таблицу, рис. 1):

- плотность тока короткого замыкания (Δ ISC) в ответ на введение амилорида (стимуляция натриевых каналов) составила $-7,50 \pm 0,94$ мА / см²;
- изменение Δ ISC в ответ на введение форсколина (стимуляция хлорных каналов) составило $4,00 \pm 0,35$ мА / см², т. е. функция хлорного канала полностью отсутствует;
- в ответ на введение гистамина Δ ISC изменяется в отрицательную сторону, что отражает приток ионов калия в клетки, при этом плотность тока составила $8,50 \pm 1,06$ мА / см².

При помощи метода кишечных органоидов, полученных из кишечных биоптатов, у пациента с генотипом [S466X; R1070Q]/CFTR^{dele2,3} оценена эффективность таргетных препаратов. В качестве контроля 1 использовалась культура кишечных органоидов, полученная от пациента с генотипом [S466X; R1070Q]/

F508del, в качестве контроля 2 – культура органоидов с генотипом F508del/F508del. Обе контрольные культуры содержат генетический вариант F508del, чувствительный к действию комбинации потенциатора ивакафтора (VX-770) и корректоров тезакафтора (VX-661) и элексакафтора (VX-445).

Для определения функциональной активности CFTR-канала анализируется ответ органоидов на стимуляцию форсколином (форсколин-индуцированное набухание). При наличии в генотипе «тяжелых» мутаций, к которым относятся, например, CFTR^{dele2,3} и F508del, органоиды обрабатываются форсколином в высокой концентрации 5 мкМ в течение 1 ч. В таком режиме обработки форсколином (концентрация 5 мкМ, 1 ч) обе культуры с комплексным аллелем [S466X; R1070Q] не ответили на стимуляцию форсколином (рис. 2, 3). Таким образом, показано, что генотипы, сочетающие комплексный аллель [S466X; R1070Q] с вариантом I или II класса, характеризуются отсутствием остаточной функциональной активности канала CFTR, при этом значительной разницы в по-

Таблица
Показатели плотности тока короткого замыкания (Δ ISC) при введении стимуляторов у пациента с вариантом генотипа S466X-R1070Q

Table

Short circuit current density (Δ ISC) associated with various stimulants in a patient carrying the S466X-R1070Q variant

Δ ISC, мА / см ²	Амилорид (натриевый канал)	Форсколин (CFTR-канал)	Генистеин (NBD)	DIDS (не-CFTR-хлорные каналы)	Гистамин (кальциевый канал)
Биоптат № 1	8,5	4,5	0	0	7
Биоптат № 2	6	3,5	0	0	8,5
Биоптат № 3	8	4	0	0	10
$M \pm m$	$7,50 \pm 0,94$	$4,00 \pm 0,35$	0	0	$8,50 \pm 1,06$
F508del/F508del	$18,39 \pm 5,62$	$3,06 \pm 0,89$	$1,83 \pm 0,35$	$1,83 \pm 0,35$	$21,50 \pm 5,46$
1 класс/1 класс	$8,67 \pm 2,09$	$0,25 \pm 0,12$	0,5	0,5	$3,25 \pm 0,31$
Здоровые пациенты	$8,98 \pm 3,42$	$25,78 \pm 4,41$	$2,00 \pm 0,29$	$1,80 \pm 0,26$	$101,68 \pm 10,99$

Примечание: NBD – нуклеотид-связывающий домен.

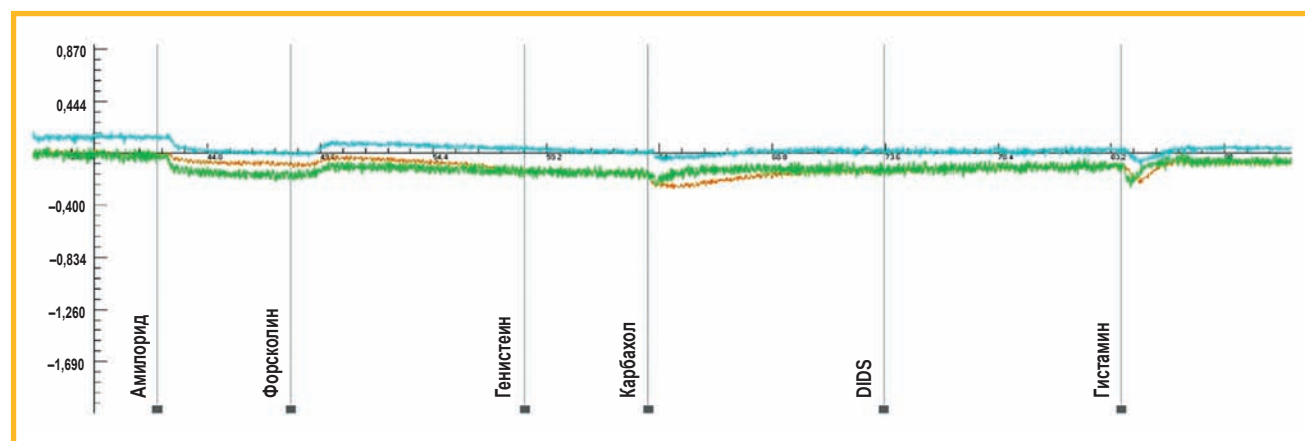


Рис. 1. Пациент с генотипом [S466X; R1070Q]/CFTR^{dele2,3}. Графическое изображение результатов определения разницы кишечных потенциалов. Результаты 3 камер

Примечание: при введении амилорида происходило снижение тока короткого замыкания (Δ ISC), ответа на форсколин / IBMX нет, а на добавление карбахола и гистамина наблюдалось изменение тока короткого замыкания в отрицательную сторону.

Figure 1. Patient with [S466X; R1070Q]/CFTR^{dele2,3} genotype. Graphical representation of the intestinal current measurements from 3 cameras
Note: Addition of amiloride led to a decrease in the short circuit current (Δ ISC). There was no response to forskolin/IBMX. A change in the short circuit current in the negative direction was observed with the addition of carbachol and histamine.

казателях AUC между культурой, полученной от пациента, и контролем 1, не наблюдалось.

При воздействии форсколина и ивакафтора (VX-770) не наблюдается увеличения объема кишечных органоидов, имеющих комплексный аллель [S466X; R1070Q] (пациент и контроль 1) в генотипе, в отличие от F508del/F508del контрольной культуры 2, размер которой увеличился в 1,4 раза. При воздействии форсколина и лумакафтора (VX-809) у органоидов с комплексным аллелем не наблюдается ответа, в то время как в контроле 2 органоиды увеличиваются в 2,5 раза ($41,1 \pm 17,5$ и $105,7 \pm 26,9$ % без VX-809 и с VX-809 соответственно).

Похожие ответы наблюдаются при воздействии всех CFTR-модуляторов — среднее значение AUC кишечных органоидов с генотипом [S466X; R1070Q]/CFTR~~dele2,3~~ после воздействия CFTR-модуляторов и форсколина составляет $43,8 \pm 2,4$, независимо от наличия или отсутствия потенциатора и корректоров (см. рис. 2, 3), в то время как контрольная культура [S466X; R1070Q]/F508del демонстрирует ответы. Так, при воздействии на кишечные органоиды [S466X; R1070Q]/F508del комбинированным препаратом лумакафтор + ивакафтор (VX-770 + VX-809, Оркамби™) их размер по сравнению с начальным увеличивается в 17,2 раза ($794,8 \pm 142,3$); при воздействии комбина-

ции тезакафтор + ивакафтор (VX-661 + VX770, Симдеко™) — в 11,3 раза ($523,8 \pm 125,5$); при воздействии комбинации элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор (VX-445 + VX-661 + VX-770, Трикафта™) — в 72,8 раза ($3371,4 \pm 398,3$) (см. рис. 2).

Обсуждение

Способность нуклеотидных вариантов, располагающихся на одном аллеле гена CFTR (в цис-положении), влиять на фенотипические проявления заболевания, впервые обнаружена в 1991 г. [23]. На сегодняшний день изучение влияния комплексных аллелей на функциональную активность канала CFTR и фенотипические проявления МВ является активно развивающимся направлением.

Получены данные, свидетельствующие о том, что комплексный аллель [S466X(TGA); R1070Q] проявляет свойства мутаций I класса и определяет высокие показатели хлоридов пота, склонность к тяжелым грамотрицательным инфекциям (*B. cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*) и снижению продолжительности жизни больных, а при отсутствии «мягкой» мутации в транс-положении — панкреатическую недостаточность [10]. Еще один пример: при цис-варианте L467F в сочетании с F508del значительно снижается

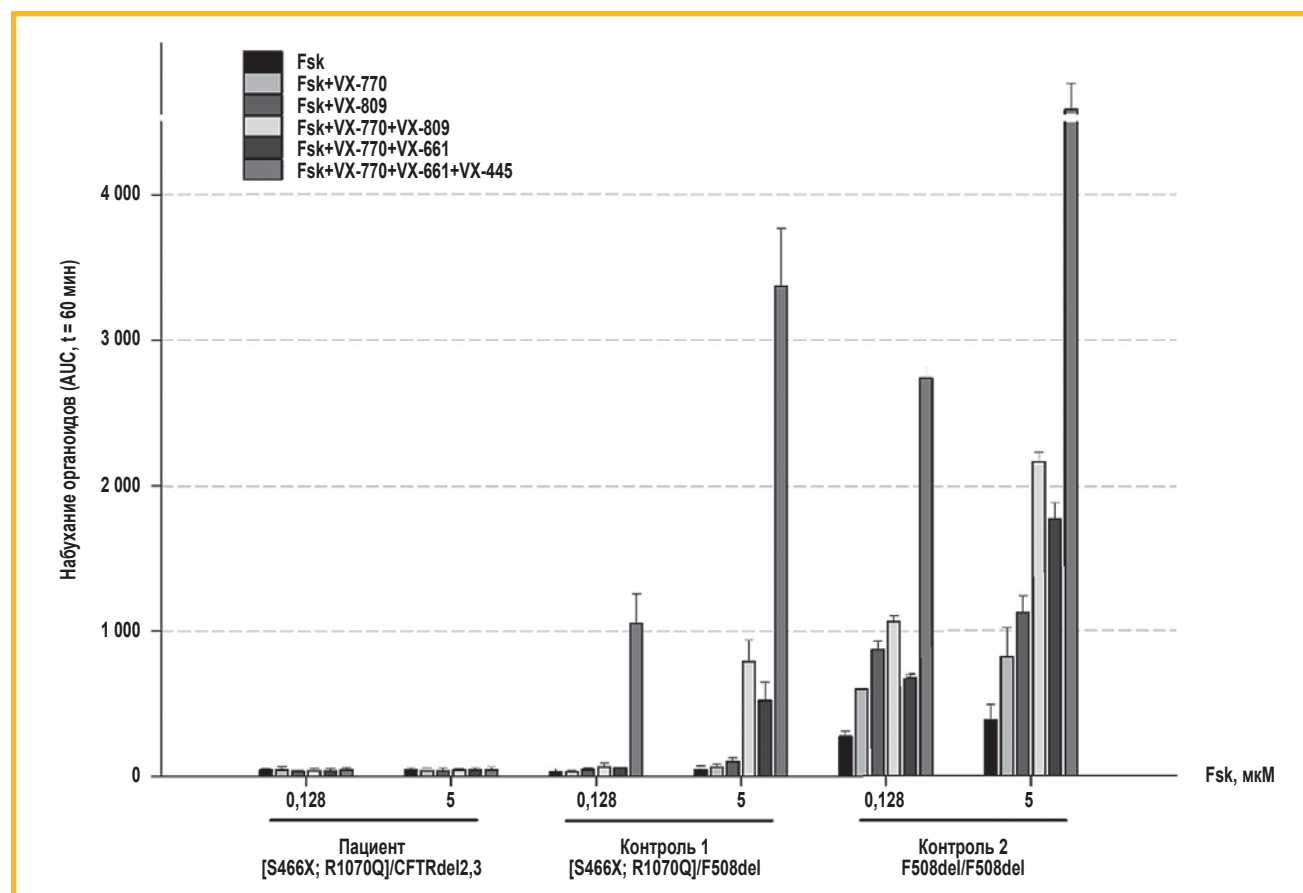


Рис. 2. Оценка остаточной функции CFTR-канала и действия CFTR-модуляторов на культурах кишечных органоидов с комплексным аллелем [S466X; R1070Q]. По оси Y указано абсолютное значение AUC после обработки органоидов форсколином

Примечание: AUC (Area Under the Curve) — площадь под кривой.

Figure 2. Evaluation of the residual function of the CFTR channel and the impact of CFTR modulators on cultures of intestinal organoids with a complex allele [S466X; R1070Q]. The Y-axis indicates the absolute value of AUC after treatment of organoids with forskolin

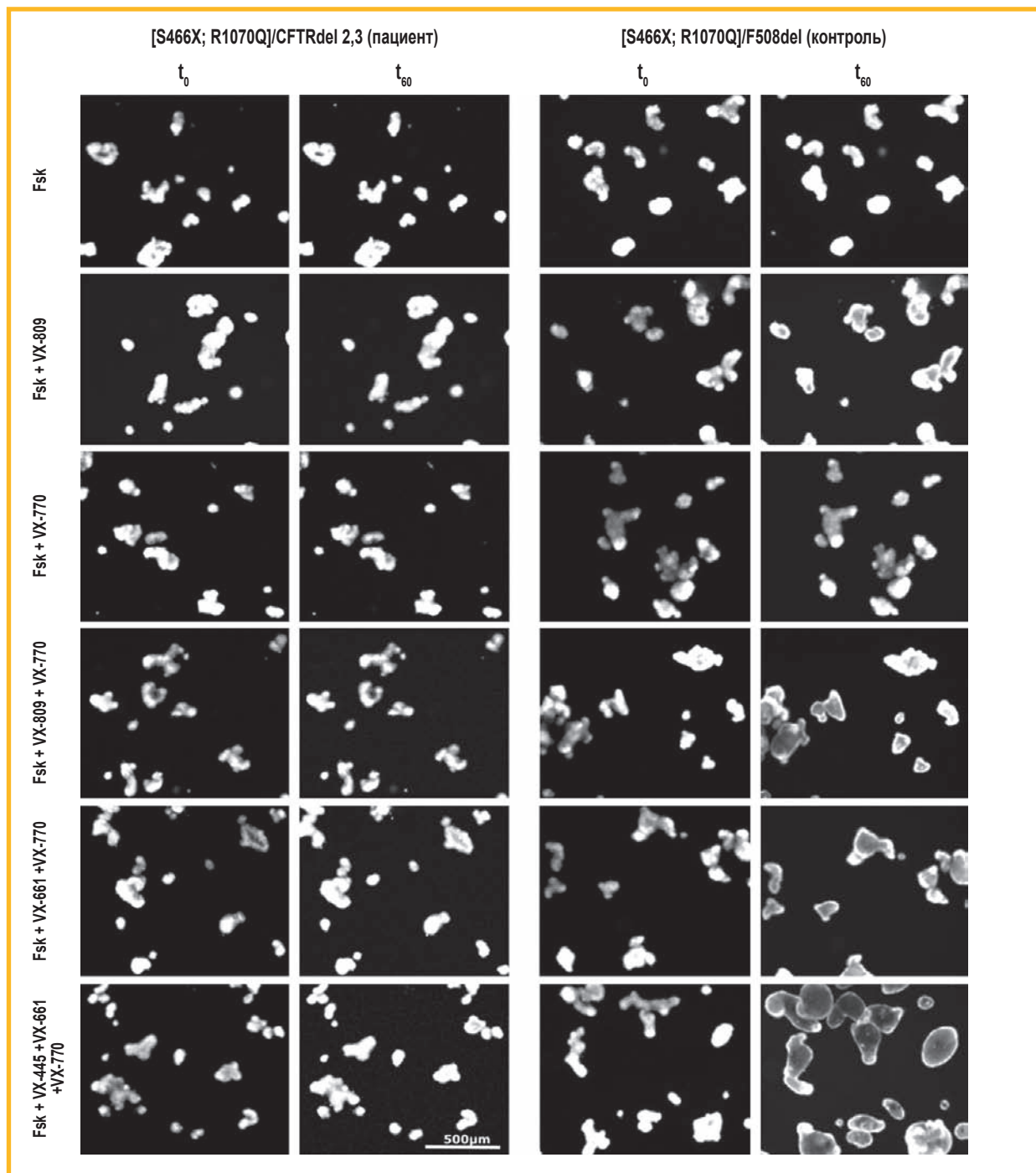


Рис. 3. Характерные изображения кишечных органоидов с комплексным аллелем [S466X; R1070Q] до воздействия форсколина (5 мкМ, t_0) и таргетных препаратов (все – 3,5 мкМ) и после завершения обработки (t_{60}). Окраска – Calcein (0,84 мкМ, 1 ч), объектив $\times 5$, масштабная шкала – 500 мкм

Figure 3. Characteristic images of intestinal organoids with the complex allele [S466X; R1070Q] before exposure to forskolin (5 μ M, t_0) and targeted drugs (all 3.5 μ M) and after completion of treatment (t_{60}). Staining – Calcein (0.84 μ M, 1 h), $\times 5$ magnification lens, scale bar – 500 μ m

активность канала CFTR из-за дефекта созревания белка, что приводит к отсутствию эффекта на таргетную терапию комбинацией ивакафтор + тезакафтор [15].

Наоборот, по данным *Â. Duarte et al.*, «смягчающий» фенотипические проявления МВ аддитивный эффект зафиксирован в случае комплексного аллеля [R334W; R1158X]. Предположительно, присутствие в цис-положении мутации R334W может минимизировать влияние нонсенс-мутации R1158X [24].

Заключение

Показатели плотности тока короткого замыкания (Δ ISC) при введении стимуляторов при использовании метода ОРКП у пациента с генотипом [S466X; R1070Q]/CFTRdele2,3 свидетельствуют об отсутствии функционирования хлорного канала, что соответствует показателям группы с генотипом F508del/F508del (II класс), а функция натриевого канала – показателям при генотипе I класс/I класс.

На культурах кишечных органоидов, полученных от пациента с генотипом [S466X; R1070Q]/CFTR^{dele2,3}, изучено влияние CFTR-модуляторов на функциональную активность белка CFTR. При стимулировании форсколином органоиды пациента с комплексным аллелем [S466X; R1070Q]/CFTR^{dele2,3} не отвечают набуханием, что свидетельствует о полной утрате функции CFTR-канала. При обработке кишечных органоидов таргетными препаратами их объем не изменяется, в отличие от контрольной культуры.

Хлорный канал пациента с генотипом [S466X; R1070Q]/CFTR^{dele2,3} не чувствителен ни к одному таргетному препарату, в отличие от такового у пациента с генотипом [S466X; R1070Q]/F508del, которому благодаря варианту F508del может быть назначена терапия препаратом элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор. Пациенту с генотипом [S466X; R1070Q]/CFTR^{dele2,3} терапия CFTR-модуляторами не может быть рекомендована, поскольку на модели кишечных органоидов при ответах AUC ≤ 1 000 отн. ед. назначение CFTR-модуляторов не приведет к видимому терапевтическому эффекту [25].

Литература

1. Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021; 397 (10290): 2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. CFTR2. Clinical and functional translation of CFTR. Updated: April 29, 2022. Available at: <https://cfr2.org/>
3. McDermott G., Reece E., Renwick J. Microbiology of the cystic fibrosis airway. In: Schmidt T.M., ed. *Encyclopedia of Microbiology*. 4th Edn. Academic Press; 2019: 186–198. DOI: 10.1016/B978-0-12-809633-8.90263-2.
4. Mickel J.E., Cutting G.R. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med. Clin. North Am.* 2000; 84 (3): 597–607. DOI: 10.1016/S0025-7125(05)70243-1.
5. Terlizzi V., Centrone C., Botti M., Taccetti G. G378X-I148T CFTR variant: a new complex allele in a cystic fibrosis newborn with pancreatic insufficiency. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2022; 10 (9): e2033. DOI: 10.1002/mgg3.2033.
6. Wei L., Vankeerberghen A., Jaspers M. et al. Suppressive interactions between mutations located in the two nucleotide binding domains of CFTR. *FEBS Lett.* 2000; 473 (2): 149–153. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)01519-2.
7. El-Seedy A., Girodon E., Norez C. et al. CFTR mutation combinations producing frequent complex alleles with different clinical and functional outcomes. *Hum. Mutat.* 2012; 33 (11): 1557–1565. DOI: 10.1002/humu.22129.
8. Bienvenu T., Lopez M., Girodon E. Molecular diagnosis and genetic counseling of cystic fibrosis and related disorders: new challenges. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (6): 619. DOI: 10.3390/genes11060619.
9. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Стаинова М.А. и др., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: Медпрактика-М; 2022. Доступно на: http://ostrova.ru.com/site_Registre_2020.pdf
10. Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Красовский С.А. и др. Фенотип пациентов с комплексным аллелем s466x-r1070q при муковисцидозе в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 695–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-695-703.
11. Krasnov K.V., Tzetis M., Cheng J. et al. Functional studies of rare missense mutations in CFTR facilitate interpretation of genotype-phenotype relationships. *Hum. Mutat.* 2008; 29 (11): 1364–1372. DOI: 10.1002/humu.20866.
12. Petrova N., Kashirskaya N., Zinchenko R. et al. Genotype-phenotype correlation in Russian cystic fibrosis patients with S466X-R1070Q complex allele. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (Suppl. 1): S42. DOI: 10.1016/S1569-1993(15)30133-8.

13. Cholon D.M., Quinney N.L., Fulcher M.L. et al. Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of ΔF508 CFTR in cystic fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6 (246): 246ra96. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008680.
14. Chevalier B., Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (Suppl. 1): S15–18. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.12.008.
15. Kondratyeva E., Bulatenko N., Melyanovskaya Y. et al. Personalized selection of a CFTR modulator for a patient with a complex allele [L467F;F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022; 44 (10): 5126–538. DOI: 10.3390/cimb44100349.
16. Beekman J.M. Individualized medicine using intestinal responses to CFTR potentiators and correctors. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (Suppl. 44): S23–34. DOI: 10.1002/ppul.23553.
17. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
18. Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И. Куцев С.И. Определение референтных значений для метода определения разности кишечных потенциалов в Российской Федерации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15 (2): 162–166. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15039.
19. Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013; 1: e27112. DOI: 10.4161/rdis.27112.
20. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: An in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): 55159. DOI: 10.3791/55159.
21. Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S. et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids. *STAR Protoc.* 2020; 1 (1): 100019. DOI: 10.1016/j.xpro.2020.100019.
22. Кондратьева Е.И., Мельяновская Ю.Л., Ефремова Ф.С. и др. Опыт применения методов оценки функциональности анионного канала CFTR у пациентов с установленным и предполагаемым диагнозом муковисцидоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019; (2): 60–69. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69.
23. Dörk T., Wulbrand U., Richter T. et al. Cystic fibrosis with three mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Hum. Genet.* 1991; 87 (4): 441–446. DOI: 10.1007/BF00197165.
24. Duarte A., Amaral M., Barreto C. et al. Complex cystic fibrosis allele R334W-R1158X results in reduced levels of correctly processed mRNA in a pancreatic sufficient patient. *Hum. Mutat.* 1996; 8 (2): 134–139. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)8:2<134::AID-HUMU5>3.0.CO;2-B.
25. Ramalho A.S., Förstová E., Vonk A.M. et al. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (1): 1902426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2019.

Поступила: 20.12.22

Принята к печати: 09.02.23

References

1. Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021; 397 (10290): 2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. CFTR2. Clinical and functional translation of CFTR. Updated: April 29, 2022. Available at: <https://cfr2.org/>
3. McDermott G., Reece E., Renwick J. Microbiology of the cystic fibrosis airway. In: Schmidt T.M., ed. *Encyclopedia of Microbiology*. 4th Edn. Academic Press; 2019: 186–198. DOI: 10.1016/B978-0-12-809633-8.90263-2.
4. Mickel J.E., Cutting G.R. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med. Clin. North Am.* 2000; 84 (3): 597–607. DOI: 10.1016/S0025-7125(05)70243-1.
5. Terlizzi V., Centrone C., Botti M., Taccetti G. G378X-I148T CFTR variant: a new complex allele in a cystic fibrosis newborn with pancreatic insufficiency. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2022; 10 (9): e2033. DOI: 10.1002/mgg3.2033.
6. Wei L., Vankeerberghen A., Jaspers M. et al. Suppressive interactions between mutations located in the two nucleotide binding domains

- of CFTR. *FEBS Lett.* 2000; 473 (2): 149–153. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)01519-2.
7. El-Seedy A., Girodon E., Norez C. et al. CFTR mutation combinations producing frequent complex alleles with different clinical and functional outcomes. *Hum. Mutat.* 2012; 33 (11): 1557–1565. DOI: 10.1002/humu.22129.
 8. Bienvenu T., Lopez M., Girodon E. Molecular diagnosis and genetic counseling of cystic fibrosis and related disorders: new challenges. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (6): 619. DOI: 10.3390/genes11060619.
 9. Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al., eds. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: Medpraktika-M; 2022. Available at: http://ostrovaru.com/site_Registre_2020.pdf (in Russian).
 10. Kondratyeva E.I., Petrova N.V., Krasovskiy S.A. et al. [Cystic fibrosis phenotype with the complex allele s466x-r1070q in Russian Federation]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (6): 695–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-695-703 (in Russian).
 11. Krasnov K.V., Tzetis M., Cheng J. et al. Functional studies of rare missense mutations in CFTR facilitate interpretation of genotype-phenotype relationships. *Hum. Mutat.* 2008; 29 (11): 1364–1372. DOI: 10.1002/humu.20866.
 12. Petrova N., Kashirskaya N., Zinchenko R. et al. Genotype-phenotype correlation in Russian cystic fibrosis patients with S466X–R1070Q complex allele. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (Suppl. 1): S42. DOI: 10.1016/S1569-1993(15)30133-8.
 13. Cholon D.M., Quinney N.L., Fulcher M.L. et al. Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of $\Delta F508$ CFTR in cystic fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6 (246): 246ra96. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008680.
 14. Chevalier B., Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (Suppl. 1): S15–18. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.12.008.
 15. Kondratyeva E., Bulatenko N., Melyanovskaya Y. et al. Personalized selection of a CFTR modulator for a patient with a complex allele [L467F;F508del]. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022; 44 (10): 5126–538. DOI: 10.3390/cimb44100349.
 16. Beekman J.M. Individualized medicine using intestinal responses to CFTR potentiators and correctors. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (Suppl. 44): S23–34. DOI: 10.1002/ppul.23553.
 17. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
 18. Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I., Kutsev S.I. [Determination of reference values for the method of intestinal current measurement in the Russian Federation]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020; 15 (2): 162–166. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15039 (in Russian).
 19. Dekkers J.F., van der Ent C.K., Beekman J.M. Novel opportunities for CFTR-targeting drug development using organoids. *Rare Dis.* 2013; 1: e27112. DOI: 10.4161/rdis.27112.
 20. Boj S.F., Vonk A.M., Statia M. et al. Forskolin-induced swelling in intestinal organoids: an in vitro assay for assessing drug response in cystic fibrosis patients. *J. Vis. Exp.* 2017; (120): 55159. DOI: 10.3791/55159.
 21. Vonk A.M., van Mourik P., Ramalho A.S. et al. Protocol for application, standardization and validation of the forskolin-induced swelling assay in cystic fibrosis human colon organoids. *STAR Protoc.* 2020; 1 (1): 100019. DOI: 10.1016/j.xpro.2020.100019.
 22. Kondratyeva E.I., Melyanovskaya Y.L., Efremova A.S. et al. [Experience of evaluating functionality of anionic cftr channel methods application in patients with cystic fibrosis diagnosed and suppressed]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2019; (2): 60–69. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-60-69 (in Russian).
 23. Dörk T., Wulbrand U., Richter T. et al. Cystic fibrosis with three mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Hum. Genet.* 1991; 87 (4): 441–446. DOI: 10.1007/BF00197165.
 24. Duarte Â., Amaral M., Barreto C. et al. Complex cystic fibrosis allele R334W–R1158X results in reduced levels of correctly processed mRNA in a pancreatic sufficient patient. *Hum. Mutat.* 1996; 8 (2): 134–139. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)8:2<134::AID-HU-MU5>3.0.CO;2-B.
 25. Ramalho A.S., Förstová E., Vonk A.M. et al. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (1): 1902426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2019.

Received: December 20, 2022

Accepted for publication: February 09, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Краснова Мария Геннадьевна — аспирант, лаборант-исследователь лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: krasnova.m.g.0605@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2195-3025>)

Maria G. Krasnova, Postgraduate Student, Laboratory Assistant-Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: krasnova.m.g.0605@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2195-3025>)

Мельяновская Юлия Леонидовна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Yuliya L. Mel'yanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-5532>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»;

тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovsky, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Scientific and Clinical Department, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pulmonologist, Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev, Moscow City Health Department”; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Булатенко Наталья Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: bnv695@gmail.com

Nataliya V. Bulatenko, Junior Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: bnv695@gmail.com

Ефремова Анна Сергеевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Anna S. Efremova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: anna.efremova.83@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5035-6396>)

Бухарова Татьяна Борисовна — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: bukharova-rmt@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>)
Tatiana B. Bukharova, Candidate of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: bukharova-rmt@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-256X>)

Гольдштейн Дмитрий Вадимович — д. б. н., профессор, заведующий лабораторией генетики стволовых клеток Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: dvgoldrm7@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>)
Dmitry V. Goldshtein, Doctor of Biology, Professor, Head of the Laboratory of Stem Cell Genetics, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: dvgoldrm7@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-1605>)

Участие авторов

Краснова М.Г. — проведение экспериментов на кишечных органоидах, количественный анализ результатов, оформление рисунков, написание и редактирование рукописи
Мельяновская Ю.Л. — дизайн экспериментов по ОРКП, анализ полученных результатов, оформление рисунков, написание рукописи
Красовский С.А. — описание клинической картины, сбор данных и их интерпретация, написание и редактирование рукописи
Булатенко Н.В. — проведение экспериментов на кишечных органоидах, количественный анализ результатов, оформление рисунков
Ефремова А.С. — дизайн экспериментов с культурами органоидов, оценка полученных результатов, редактирование рукописи
Бухарова Т.Б. — дизайн экспериментов на кишечных органоидах, интерпретация результатов, редактирование рукописи
Гольдштейн Д.В. — руководство на всех этапах выполнения работы, редактирование рукописи
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Krasnova M.G. — conducting experiments on intestinal organoids, quantitative analysis of the results, design of the figures, writing and editing the manuscript
Meljanovskaya Yu.L. — design of experiments based on ICM method, analysis of the results, design of the figures, writing the manuscript
Krasovskiy S.A. — description of the clinical picture, data collection and interpretation, writing and editing the manuscript
Bulatenco N.V. — conducting experiments on intestinal organoids, quantitative analysis of the results, design of the figures
Efremova A.S. — design of experiments on intestinal organoids, evaluation of the results, editing of the manuscript
Bukharova T.B. — design of experiments on intestinal organoids, interpretation of the results, editing the manuscript
Goldshtein D.V. — guidance at all stages of the work, editing the manuscript

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Первичная цилиарная дискинезия у молодой женщины (трудности периода перехода от педиатров во взрослую сеть): клиническое наблюдение

А.В.Зинченко¹ ✉, Т.Е.Гембицкая¹, И.Б.Бондаренко²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором развивается дефект ультраструктуры ресничек эпителия. На сегодняшний день нет единого метода диагностики ПЦД, поэтому диагноз устанавливается по клинической картине и результатам анализов, таких как ДНК-диагностика, оценка уровня назального оксида азота, частота биения ресничек в назальном биоптате, ультраструктура ресничек и др. Диагностика ПЦД может быть затруднена из-за вторичных повреждений респираторного эпителия, при этом результат может оказаться отрицательным или ложноположительным. При диагностике ПЦД необходима тщательная дифференциальная диагностика с заболеваниями, при которых формируются распространенные бронхоэктазы и поражения верхних дыхательных путей, прежде всего с муковисцидозом. **Целью** работы явилось ознакомление читателя с трудностями диагностики, детализацией клиничко-лабораторных и инструментальных характеристик пациента с ПЦД в течение длительного периода, организацией помощи. Приводится клиническое наблюдение ПЦД у молодой женщины, у которой диагноз был установлен в 17 лет. Представлены трудности и некоторые типичные ошибки при наблюдении подобных больных, отмечено отсутствие преемственности службы помощи «педиатры—пульмонологи». **Заключение.** На примере клинического наблюдения продемонстрированы сложности диагностики ПЦД. Отмечено, что подобные больные нуждаются в комплексном обследовании, проведении тщательной дифференциальной диагностики для исключения других заболеваний с похожей клинической картиной. Диспансерное длительное наблюдение осуществляется мультидисциплинарной командой специалистов, обязательно проводится микробиологический мониторинг. Организация помощи больным должна начинаться с раннего детского возраста, при дальнейшей подготовке и передаче больных во взрослую сеть и обязательным наблюдением специалистов-пульмологов, желательно в специализированных центрах.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, реснитчатые клетки, диагностика, лечение, осложнения.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. В описанном клиническом наблюдении использованы данные пациента в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Зинченко А.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Зинченко А.В., Гембицкая Т.Е., Бондаренко И.Б. Первичная цилиарная дискинезия у молодой женщины (трудности периода перехода от педиатров во взрослую сеть): клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 243–250. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-243-250

Primary ciliary dyskinesia in a young woman: case report with challenged transition from pediatrics to adult network

Arina V. Zinchenko¹ ✉, Tatyana E. Gembitskaya¹, Inna B. Bondarenko²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic autosomal recessive disease associated with a defect in the ultrastructure of epithelial cilia. Currently, there is no standard method for diagnosing PCD, so the diagnosis is based on the clinical picture and the results of tests, such as DNA diagnostics, nasal nitric oxide measurements, ciliary beat frequency in a nasal biopsy, ciliary ultrastructure, etc. Diagnosis of PCD can be difficult due to secondary damage to the respiratory epithelium, which often results in undiagnosed or false positive cases. Differential diagnosis with diseases forming widespread bronchiectasis (BE) and upper respiratory tract lesions, especially with cystic fibrosis (CF), is necessary. **The aim** of this paper is to introduce the difficulties of diagnosis, the appropriate level of detail of the clinical, laboratory and instrumental characteristics over a long period of time, and the organization of care for a patient with PCD. This article describes a clinical case of PCD in a young woman, diagnosed at the age of 17, presents the difficulties and typical mistakes in the management of such patients, and the lack of succession of pediatrician-pulmonologist care. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates how difficult the diagnosis of PCD is. Such patients need a complex examination,

a thorough differential diagnosis to exclude other diseases with a similar clinical picture. Long-term follow-up is carried out by a multidisciplinary team with mandatory microbiological monitoring. The organized care for patients should begin in early childhood and continue in adulthood with proper succession of care and follow-up by of pulmonologist, preferably in specialized centers.

Key words: primary ciliary dyskinesia, ciliary cells, diagnostics, treatment, complications.

Conflict of interests. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Ethical expertise. In the described clinical case, the patient's data were used in accordance with the signed voluntary informed consent.

© Zinchenko A.V. et al., 2023

For citation: Zinchenko A.V., Gembitskaya T.E., Bondarenko I.B. Primary ciliary dyskinesia in a young woman: case report with challenged transition from pediatrics to adult network. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 243–250 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-243-250

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, при котором формируется дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутиков сперматозоидов, ворсинок фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.) [1]. Следует подчеркнуть, что этот генетический дефект касается аксономы ресничек (и/или) жгутиков. Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма; реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинномозговой жидкости, сенсорной рецепции, функционировании почечного эпителия, формировании лево-правой асимметрии органов у млекопитающих. Основными проявлениями болезни у пациентов с ПЦД являются хронические воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, нарушение фертильности (мужское бесплодие, эктопические беременности у женщин). Почти у 50 % пациентов с ПЦД отмечается полная или неполная транспозиция внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии [1–3]. Связанная с аномальной структурой и функцией ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта ПЦД приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, способствует размножению бактерий в дыхательных путях, формированию хронического воспаления на протяжении всего респираторного тракта и поражению полостей среднего уха.

У лиц с ПЦД могут возникнуть респираторный дистресс-синдром в раннем детстве, а в дальнейшем — кашель и выделение мокроты с рецидивирующими пневмониями, которые могут прогрессировать и способствовать формированию бронхоэктазов (БЭ), затем может присоединяться инфекция условно-патогенными микроорганизмами в т. ч., синегнойной палочкой. Микроорганизмы могут культивироваться из секрета дыхательных путей, носовых пазух. Показано, что *Achromobacter xylosoxidans* является патогеном, который в первую очередь идентифицируется среди взрослых больных [4].

На сегодняшний день известно > 40 генов, мутации в которых приводят к ПЦД, при этом наследование осуществляется преимущественно по аутосомно-рецессивному типу [5].

Помимо характерных данных анамнеза и клинической картины, генетических анализов, к методам диагностики относится оценка уровня назального оксида азота (nNO) (у большинства пациентов с ПЦД он снижен), высокоскоростной видеомикроскопический

анализ частоты биения ресничек (ЧБР) и его паттерна в биоптате из полости носа или бронха, трансмиссионная электронная микроскопия (обнаружение аномалий ультраструктуры ресничек в биоптате из полости носа или бронха, аномалий строения жгутиков и сперматозоидов), иммунофлуоресцентное окрашивание цилиарных белков [2].

К сожалению, следует признать, что в настоящее время нет единого надежного метода — «золотого стандарта» — диагностики ПЦД [6]. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами упомянутых исследований. Диагностика заболевания усложняется развитием различных клинических и патологических паттернов при различных мутациях [7]. Помимо этого, диагностика ПЦД может быть затруднена из-за вторичных повреждений респираторного эпителия в результате инфекции или воспаления, при этом результат может оказаться отрицательным или ложноположительным. Для исключения ложноположительных диагнозов, установленных вследствие признаков вторичного повреждения респираторного эпителия, в руководстве Европейского респираторного общества по диагностике ПЦД предложено культивирование клеток, выделенных из назальной биопсии, с последующей дифференцировкой в реснитчатые клетки (цилиогенез) для повторного проведения трансмиссионной электронной микроскопии и высокоскоростного видеомикроскопического анализа [7]. Отсутствие скоординированной активности ресничек после цилиогенеза в культуре клеток является чувствительным и специфичным параметром и позволяет диагностировать ПЦД в случае редких мутаций [8].

ПЦД — редкое (орфанное) заболевание. Его частота составляет 1 : 10 000–40 000 родившихся живыми новорожденных [9, 10]. В Российской Федерации (РФ) отсутствуют достоверные сведения о частоте ПЦД среди детей и взрослых. Вместе с тем следует принять во внимание, что диагностика ПЦД нередко существенно запаздывает и болезнь выявляется в период достаточно выраженных поражений органов дыхания. Так, среди детей с БЭ немукковисцидозного происхождения ПЦД встречаются в 29 % случаев [11, 12].

Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным, что обусловлено полиорганностью поражения. В лечении больных МВ и ПЦД много общего. В настоящее время подготовлены клинические рекомендации по ПЦД. Обзор проекта опубликован и обсуждается медицинской общественностью [1]. Подчеркивается, что для своевременной

диагностики и последующего назначения эффективного лечения необходимы не только осведомленность врачей о проблеме, но и четкая координация действий педиатров, взрослых пульмонологов, генетиков и организаторов здравоохранения.

Целью работы явилось ознакомление читателя с трудностями диагностики, детализацией клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациента с ПЦД в течение длительного периода, организацией помощи.

Клиническое наблюдение

Пациентка К. 20 лет (2002 г. рождения) впервые направлена на обследование и лечение в клинику Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ ИОЗЛ НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России) в октябре 2022 г.

Родилась от 1-й беременности, роды срочные на 37–38-й неделе. В связи с обвитием шеи пуповиной выполнено кесарево сечение. Масса тела при рождении — 2 700 г, длина тела — 50 см, асфиксии при родах не отмечено. Из роддома выписана на 5-е сутки. Через 2 нед. после выписки отмечено появление заложенности носа, в дальнейшем — присоединение кашля, в возрасте 1 мес. госпитализирована с диагнозом бронхит. В дальнейшем беспокоили постоянный насморк, синуситы, гаймориты; получала консервативное лечение у оториноларингологов в поликлинике по месту жительства. При обследовании в возрасте 7 лет выявлены полипы пазух носа, по поводу которых получала консервативную терапию, в 10 лет выполнена операция в объеме полипотомии, после операции принимала лечение, рекомендованное врачами, состояние улучшилось. До 13 лет жалоб со стороны внутренних органов не предъявляла. Однако в возрасте 13 лет возникла резкая прогрессирующая тугоухость с обеих сторон, появление затруднения носового дыхания. Госпитализирована в оториноларингологическое отделение одной из клиник Санкт-Петербурга, где выполнено оперативное лечение в объеме полипотомии, шунтирование барабанной перепонки с обеих сторон. Через 6 мес. шунт слева был удален. Повторная установка шунта слева выполнена в 2017 г. (удален в 2019 г.) (комментарии по поводу шунтирования будут представлены в обсуждении случая).

В 2017 г. (в возрасте 15 лет) усилились жалобы со стороны органов дыхания, появился кашель с отхождением зеленовато-коричневой мокроты. По результатам рентгенографии легких диагностирована верхнедолевая пневмония справа. После консультации специалиста Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации при дообследовании выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), по данным которой впервые выявлены множественные цилиндрические и мешотчатые БЭ.

При госпитализации в одну из детских городских больниц Санкт-Петербурга в посевах из носоглотки выявлена *Pseudomonas aeruginosa* 10^2 КОЕ / мл. Выполнена браш-биопсия слизистой носа, по результатам которой дано заключение,

что цилиарный аппарат полностью отсутствует, число клеток с двигательной активностью — 0, цитологическая картина неспецифических выраженных реактивно-дистрофических изменений респираторного тракта с тотальной десквамацией цилиарного эпителия, очаговая созревающая плоскоклеточная метаплазия без атипии. С учетом раннего анамнеза появления кашля, частых бактериальных инфекций, БЭ, выявленных по результатам МСКТ ОГК, заподозрен муковисцидоз (МВ). При 3-кратном потовом тесте все пробы отрицательные. С учетом данных посева, особенностей рентгенологической картины проведена антибактериальная терапия препаратами фторхинолонового ряда (левофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 14 дней) с положительным эффектом, отмечено улучшение общего состояния, резко уменьшились кашель и количество отделяемой мокроты (до 2–3 мл в день), мокрота стала менее вязкой, слизистой. Повторное микробиологическое исследование спустя 3 нед. после выписки и далее в течение 1 года не проводилось.

Несмотря на данные обследования, биопсии, распространенные мешотчатые БЭ, пациентка выписана с диагнозом хронический бронхит, обострение. После выписки у девочки сохранялся эпизодический кашель, интенсивность кашля нарастала в периоды обострений «бронхита», которые обычно беспокоили 1 раз в 2–3 мес., отмечено усиление кашля, появление затрудненного дыхания, характер мокроты изменялся на гнойный, более вязкий, в период обострения принимала самостоятельно левофлоксацин 500 или 1 000 мг в сутки, всегда с положительным эффектом. В детской поликлинике постоянно не наблюдалась, микробиологический мониторинг не проводился.

Консультирована в 2019 г. специалистами Российского центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области». Выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *CFTR*. При анализе ДНК, выделенной из лейкоцитов крови, проскринированных частых мутаций гена *CFTR* не обнаружено. Диагноз МВ был исключен. С учетом частых обострений в октябре 2019 г. направлена на плановую госпитализацию в Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где проведено стационарное обследование и лечение. Следует отметить, что на момент госпитализации предъявляла жалобы лишь на эпизодический кашель с отхождением слизистой мокроты. В ходе обследования по данным лабораторных анализов крови отклонений не выявлено, проведена повторная потовая проба, результат которой составил 47 ммоль / л (по Макродакту) — отрицательная. В посевах мокроты выявлен рост нормальной микрофлоры (*Streptococcus viridans* — 10^3 КОЕ / мл и *P. aeruginosa* — 10^4 КОЕ / мл), чувствительной к цефтазидиму, пиперациллину, ципрофлоксацину, гентамицину, тобрамицину, азтреонаму. По данным инструментальных обследований, показатели спирометрии — без явных отклонений от нормы (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 90 %_{долж.}, форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) — 88 %_{долж.}, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 102 %_{долж.}, пиковая объемная скорость (ПОС) — 128 %_{долж.}, максимальная объемная скорость выдыхаемого воздуха (МОС) на уровне 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅) — 139 %_{долж.}, МОС₅₀ — 147 %_{долж.}, МОС₇₅ — 121 %_{долж.}).

С учетом данных обследований проведен курс внутривенной эрадикационной терапии *P. aeruginosa* тобрамицином в течение 2 нед. Контрольный посев мокроты в дальнейшем не проводился. Учитывая данные обследования браш-биопсии слизистой носа в период обострения, при котором определялось полное отсутствие двигательной цилиарной активности, отягощенный анамнез заболевания со стороны ЛОР-органов, установлен диагноз первичная цилиарная дискинезия (хронический бронхит, хронический полипозный риносинусит, рецидивирующий полипоз носа, двусторонняя кондуктивная тугоухость: справа — 1-й степени, слева — 2-й степени). Выписана с рекомендациями постоянного применения небулайзерной бронхо- и муколитической терапии, эрадикационной антисинегнойной терапии при высеве *P. aeruginosa*. Со слов больной, рекомендации соблюдала, периодически принимала левофлоксацин, контроль над высевом *P. aeruginosa* не проводился. После назначения базисной терапии обострения заболевания с усилением кашля и появлением гнойной мокроты отмечались 1 раз в 4–5 мес. Активно к врачам в 2020–2022 гг. не обращалась ввиду сложной эпидемиологической обстановки, эпизодически использовала рекомендованную ранее терапию.

В августе 2022 г. произошло резкое ухудшение самочувствия, при этом отмечены кровохарканье, одышка смешанного характера при умеренной физической нагрузке, мучительный кашель с трудноотделяемой мокротой. Экстренно госпитализирована в одну из городских больниц Санкт-Петербурга. В общем анализе мокроты определялось большое количество лейкоцитов (100–150 в поле зрения), наличие эритроцитов (15–29 в поле зрения), бактерии⁺⁺⁺. Троекратные анализы мокроты на кислотоустойчивые микобактерии — отрицательные. По данным МСКТ ОГК от 02.08.22 — КТ-картина множественных БЭ с перибронхиальными очагами с 2 сторон (вероятно, проявления бронхолитита).

Данные спирометрии:

- ЖЕЛ — 82,9 %_{долж.};
- ФЖЕЛ — 80,5 %_{долж.};
- ОФВ₁ — 79,8 %_{долж.};
- индекс Тиффно — 86,5 %.

Проба с бронхолитическим препаратом — отрицательная.

При проведении фибробронхоскопии (ФБС) признаков кровотечения не выявлено, определялся двусторонний диффузно-катаральный эндобронхит с умеренно вязкой слизисто-гнойной гиперсекрецией. Выполнен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) на бактериологическое исследование, по результатам которого выявлены *Streptococcus mitis* 1×10^8 , *P. aeruginosa* 1×10^8 (чувствительна к меропенему, при увеличенной экспозиции — к левофлоксацину, пиперациллину), Метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* (*Methicillin-resistant S. aureus* — MRSA) — 1×10^8 (чувствителен к ванкомицину, линезолиду). При микологическом исследовании БАЛ в Научно-исследовательском институте медицинской микологии имени П.Н.Кашкина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России) выявлена *Aspergillus fumigatus*. Проведена следующая терапия: цефтриаксон струйно внутривенно (отменен в связи с развитием 03.08.22 отека Квинке), меронем внутривенно капельно 1,0 (отменен в связи с развитием 10.08.22 аллергического дерматита), хлоропирамин внутривенно струйно 0,25 мг 2 раза в день.

На фоне терапии состояние улучшилось — уменьшились одышка, бронхитический синдром (меньше объем мокроты, характер ее стал слизисто-гнойным).

При выписке получила следующие рекомендации: ингаляции тиотропия бромидом 2,5 мкг на 1 дозу по 2 вдоха 1 раз в день, карбоцистеин 600 мг по 1 таблетке в сутки.

12.08.22 консультирована микологом НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России. Установлен диагноз хронический аспергиллез легких. Рекомендован прием вориконазола 400 мг 2 раза в первые сутки, затем — по 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес.; ингаляционно через небулайзер — колиместат натрия по 1 мл 2 раза в день в течение 21 дня, контрольный посев мокроты. Из-за отсутствия вориконазола по льготному лекарственному обеспечению принимала итраконазол; колиместат натрия не получала.

05.09.22 амбулаторно в НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России выполнен посев мокроты: MRSA — 10^9 КОЕ / мл (чувствителен к триметоприму / сульфаметоксазолу, ванкомицину, линезолиду), *Streptococcus salivarius* — 10^6 , выявлен *Aspergillus niger*.

После получения результатов в плановом порядке принимала курс антибактериальной терапии препаратом триметоприм / сульфаметоксазол в течение 14 дней. При контрольном микологическом исследовании мокроты от 19.10.22 в НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России выявлен *Candida albicans* — 10^2 КОЕ / мл; рост MRSA не отмечен.

В октябре 2022 г. получены результаты бактериологического исследования на микобактерии, за 45 суток роста не отмечено.

06.11.22 госпитализирована в плановом порядке в пульмонологическое отделение № 1 НИИ ИОЗЛ НКЦ ФГБОУ

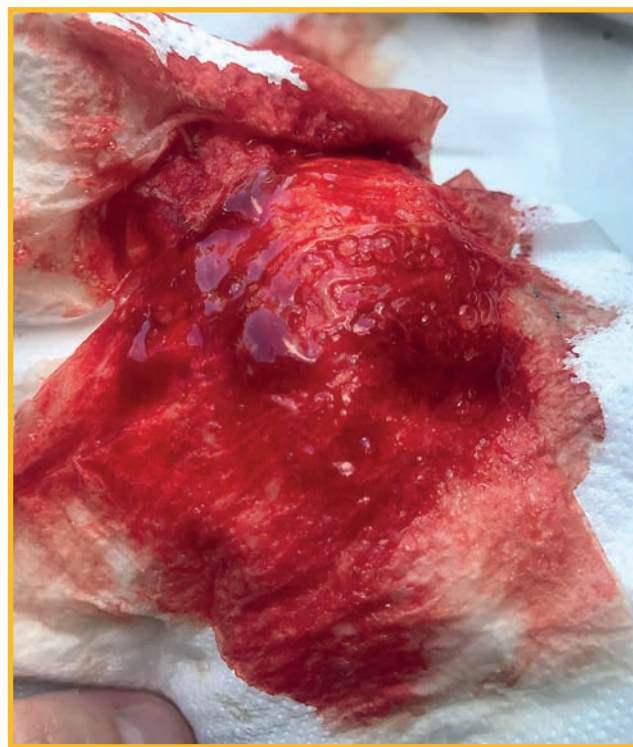


Рис. 1. Эпизоды кровохарканья в утреннее время
Figure 1. Episodes of hemoptysis in the morning

ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. При поступлении предъявляла жалобы на общую слабость, кашель с отхождением слизисто-гнойной мокроты, эпизодическое кровохарканье (рис. 1).

При обследовании по данным лабораторных анализов крови значимых отклонений от нормы не отмечено. По данным МСКТ ОГК от 08.11.22 — картина билатеральной распространенной бронхоэктатической перестройки легочной ткани, перибронхиальных очагов обоих легких (по сравнению с предыдущим исследованием от августа 2022 г. — без динамики) (рис. 2).

С учетом сохраняющихся жалоб на заложенность носа и эпизодическое кровохарканье консультирована оториноларингологом, отмечены показания к дополнительному иммунологическому обследованию (антитела к миелопероксидазе, протеиназе-3, ревматоидный фактор, анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела) с целью исключения аутоиммунной патологии с поражением легких (в т. ч. гранулематоз Вегенера).

Данные спирометрии от 08.11.22:

- ЖЕЛ — 81,7 %_{долж.};
- ОФВ₁ — 74,4 %_{долж.}

Проба с бронхолитическим препаратом — отрицательная.

09.11.22 с целью поиска источника кровохарканья и для взятия БАЛ проведена прицельная ФБС из наиболее измененных участков легочной ткани для дальнейшего исследования, по данным которой выявлен двусторонний диффузный гнойный эндобронхит с гиперсекрецией, рубцово-пигментные изменения слизистой бронхиального дерева, источников кровохарканья не выявлено. По данным МСКТ придаточных пазух носа от 11.11.22 отмечены признаки выраженного утолщения слизистой верхнечелюстных пазух, сохранение тотального нарушения пневматизации клиновидных пазух и ячеек решетчатой кости (рис. 3).

При бактериологическом исследовании БАЛ (12.11.22) выявлен умеренный рост MRSA (чувствительный только к линезолиду и тигециклину), т. е. эрадикации не произошло.

По данным комплексного исследования функции внешнего дыхания (бодиплетизмография) от 14.11.22 установлено следующее:

- общая емкость легких — 4,58 (96,5 %_{долж.});
- ЖЕЛ — 2,77 л (77,3 %_{долж.});
- общий объем легких — 1,81 л (155,6 %_{долж.});
- диффузионная способность легких 19,75 мл / мин / мм рт. ст. (68,9 %_{долж.}).

Кислотно-основное состояние артериальной крови:

- парциальное давление кислорода в артериальной крови — 76,6 мм рт. ст.;
- парциальное давление углекислого газа в артериальной крови — 41,4 мм рт. ст.;
- pH — 7,39.

Таким образом, выявлены смешанные нарушения вентилиционной способности легких (умеренные рестриктивные и обструктивные нарушения), умеренная гипоксемия. По данным эхокардиографии признаков перегрузки правых отделов сердца не выявлено, систолическое давление в легочной артерии — 25 мм рт. ст. С учетом исключения в качестве причин кровохарканья заболеваний ЛОР-органов и отсутствия находок при ФБС принято решение о выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких (21.11.22), по результатам которой дефектов накопления радиофармпрепарата треугольной формы не выявлено, шунтирования крови справа налево также не выявлено, сцинтиграфическая картина может соответствовать интерстициальной патологии легких.

Пациентка повторно консультирована оториноларингологом. Учитывая данные обследований и анамнеза, принято решение о проведении оперативного вмешательства в плановом порядке после плановой подготовки весной 2023 г. По заключению консилиума с торакальными хирургами в связи с эпизодическим кровохарканьем показано продолжение лечения, при рецидиве кровохарканья / легочном кровотечении рекомендована экстренная госпитализация в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России для проведения дообследования в объеме селективной ангиографии и ФБС.

При выписке рекомендовано продолжить постоянную небулайзерную бронхо- и муколитическую терапию — ингаляции бронхолитических препаратов (ипратропия бромид 2,5 мг по 2 вдоха 1 раз в день), затем через 30–60 мин — муколитические препараты, в данном случае — 7%-ный гипертонический раствор хлорида натрия 5 мл (1 или 2 раза в день) или Гианеб

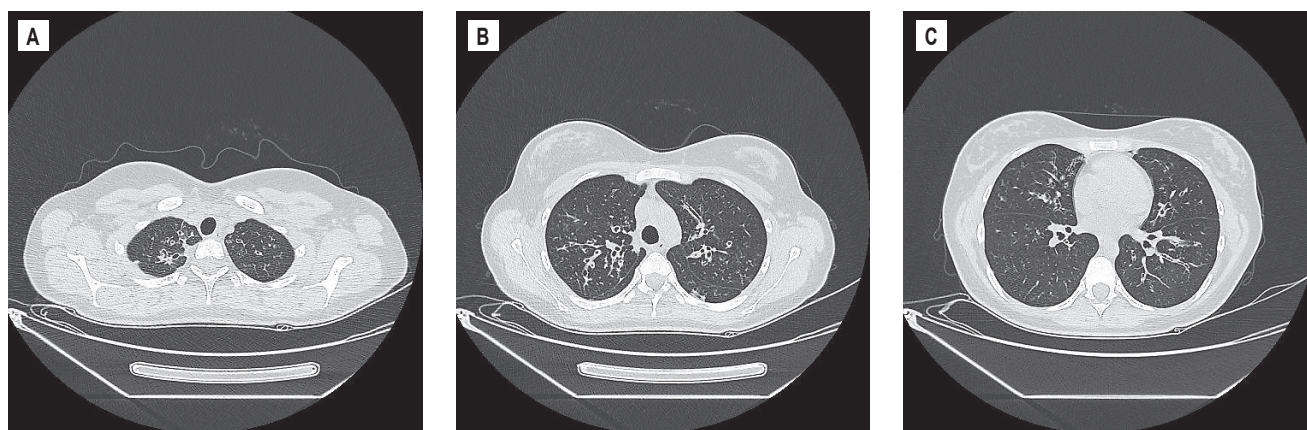


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 08.11.22 (А–С): в S1–S6, S8, S9 правого легкого и S1–S6 левого легкого определяется распространенное расширение просветов бронхов с формированием цилиндрических и варикозных бронхоэктазов, утолщением стенок бронхов и бронхиол. В периферических отделах S1–S6, S8 правого легкого и в S1–S6 левого легкого определяются перибронхиальные очаги по типу «дерева в почках»

Figure 2. Multislice computed tomography of the chest organs (08.11.22) (A – C): S1 – S6, S8, S9 of the right lung and in S1 – S6 of the left lung feature a widespread expansion of the bronchial lumen with cylindrical and varicose bronchiectasis, thickening of the walls of the bronchi and bronchioles. The peripheral sections S1 – S6, S8 of the right lung and in S1 – S6 of the left lung feature peribronchovascular foci with the “tree-in-bud” chest pattern

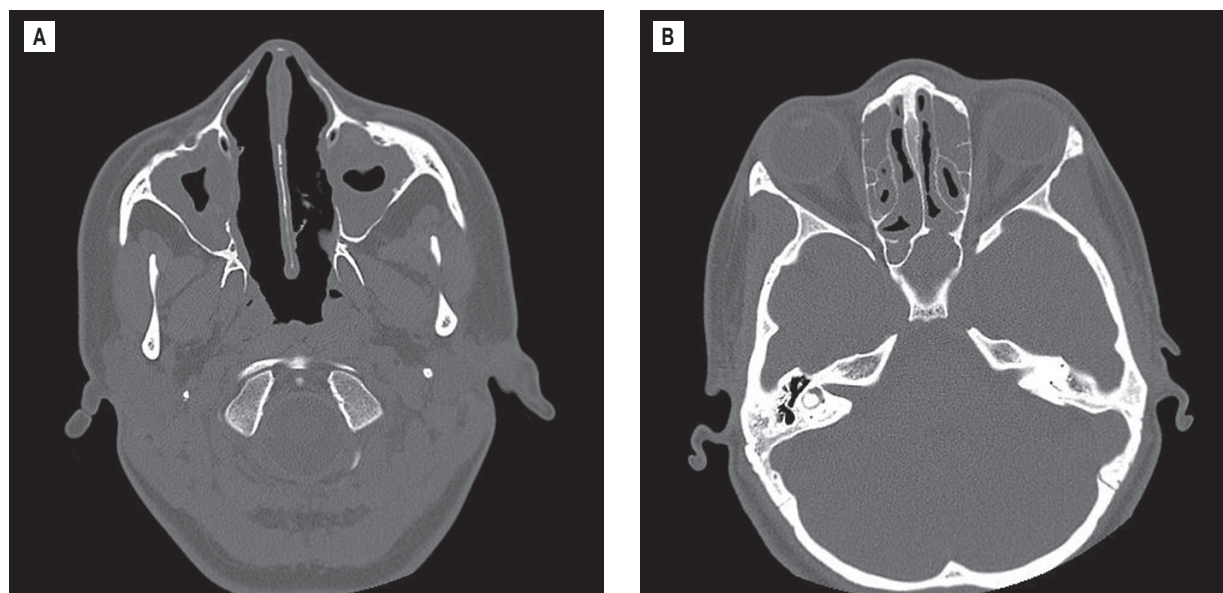


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография придаточных пазух носа: А — выраженное утолщение слизистой верхнечелюстных пазух до 15 мм с частичным восстановлением их пневматизации; В — тотальное нарушение пневматизации ячеек решетчатой кости

Figure 3. Multislice computed tomography of the paranasal sinuses: A, a pronounced thickening of the mucous membrane of the maxillary sinuses up to 15 mm with a partial restoration of their pneumatization; B, a total dis-pneumatization of the ethmoid bone cells

5 мл (гипертонический раствор 7%-ного хлористого натрия и 0,1%-ный раствор гиалуроновой кислоты). С противовоспалительной целью назначена длительная терапия азитромицином в интермиттирующем режиме (1 таблетка в сутки через 3 дня). За 1 мес. наблюдения после выписки состояние больной стабилизировалось, удовлетворительное; кашлевые толчки 1–2 раза в день, мокрота — 1–1,5 мл, светлая, одышки нет, успешно учится. Очередной визит с исследованием анализа мокроты и ФВД — через 1 мес., далее повторный — через 3 мес. В случае необходимости — связь по электронной почте или телефону с лечащим врачом.

Обсуждение

В приведенном клиническом наблюдении детально описывается клиническая картина ПЦД у девушки 2002 года рождения в течение длительного периода — более 20 лет. Анализируются типичные ошибки, которые встречаются как при диагностике ПЦД, так и при дальнейшем ведении больной. У данной пациентки с раннего детского возраста имелись поражения верхних и нижних дыхательных путей: заложенность носа, в дальнейшем — присоединение кашля; в возрасте 1 мес. госпитализирована с диагнозом бронхит, беспокоил постоянный насморк, синуситы, гаймориты, пациентка получала консервативное лечение по поводу хронического синусита в поликлинике по месту жительства.

Учитывая отсутствие стойкого эффекта от консервативной терапии муколитическими ингаляционными препаратами и ингаляционными глюкокортикостероидами, после обсуждения проведено операционное лечение — полипотомия, рекомендована аналогичная терапия после операции. Состояние девочки оставалось относительно удовлетворительным.

По разным причинам не наблюдалась в одном медицинском учреждении, отсутствовала четкая

преимущество при обращении в различные диагностические центры. Спустя 10 лет трудно оценить эпизод ухудшения слуха в возрасте 13 лет, как и целесообразность установления шунта в 2017 г. и его последующее удаление, однако в соответствии с последним согласительным документом, выполнение тимпаностомии (шунтирование барабанных полостей) с целью лечения хронического экссудативного и / или рецидивирующего острого среднего отита в связи с недостаточной эффективностью и развитием осложнений не рекомендуется [13].

При дальнейшем прогрессировании патологии и тщательном обследовании больной специалистами Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации и дообследования в возрасте 15 лет выполнена МСКТ, проведена дифференциальная диагностика с другими редкими заболеваниями, при этом исключен МВ, критерии диагностики которого четко описаны в клинических рекомендациях. Однако достаточно типичная клиническая картина в сочетании с БЭ и данными исследования биоптата из носовой полости позволили заподозрить диагноз ПЦД, но не установить его. Основанием для продолжения поиска в качестве причины БЭ у пациентки явилась клиническая картина заболевания — сочетание БЭ с тугоухостью, затруднением носового дыхания, данные биопсии, особенности микробиологического исследования.

Правильный диагноз установлен в возрасте 17 лет (в 2019 г. в Москве). Потребовалось еще 2 года, чтобы девушка в возрасте 20 лет была госпитализирована в клинику НИИ ИОЗЛ НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России к специалистам, предложившим в соответствии с современными клиническими рекомендациями план

диспансерного наблюдения и лечения, включая наблюдение по поводу кровохарканья.

Что касается установленного диагноза хронический аспергиллез легких, то в этом случае представляется более корректным только его заподозрить по клинко-рентгенологическим данным, т. к. уровни общего и специфического иммуноглобулина Е и G к *A. fumigatum* и его метаболиты в крови не выявлены.

В качестве положительного фактора отмечено, что функция легких пациентки К. с ПЦД имеет тенденцию к стабилизации после диагностики и адекватной терапии (оптимальные дозы и курсы антибактериальной терапии в течение 14 дней, по показаниям — использование ингаляционных муколитических антибактериальных препаратов) [1].

Таким образом, именно применение всех имеющихся методов диагностики ПЦД, включая генетическое исследование, позволило верифицировать диагноз и назначить терапию с учетом степени тяжести БЭ, при которой состояние пациентки улучшилось.

Заключение

На примере клинического наблюдения продемонстрированы сложности диагностики ПЦД. Отмечено, что подобные больные нуждаются в комплексном обследовании, проведении тщательной дифференциальной диагностики для исключения других заболеваний с похожей клинической картиной. Диспансерное длительное наблюдение осуществляется мультидисциплинарной командой специалистов, обязательно проводится микробиологический мониторинг. При лечении хронического воспалительного процесса в верхних и нижних дыхательных путях, основанном на современных рекомендуемых схемах, снижаются частота обострений, степень тяжести течения заболевания и купируются возможные осложнения.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
2. Damseh N., Quercia N., Rumman N. et al. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl. Clin. Genet.* 2017; 10: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S127129.
3. Hirst R.A., Jackson C.L., Coles J.L. et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89675. DOI: 10.1371/journal.pone.0089675.
4. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
5. Leigh M.W., Horani A., Kinghorn B. et al. Primary ciliary dyskinesia (PCD): a genetic disorder of motile cilia. *Transl. Sci. Rare Dis.* 2019; 4 (1-2): 51–75. DOI: 10.3233/TRD-190036.
6. Lucas J.S., Leigh M.W. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1418–1422. DOI: 10.1183/09031936.00175614.
7. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
8. Jorissen M., Willems T., van der Schueren B. Ciliary function analysis for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: advantages of cilio-

genesis in culture. *Acta Otolaryngol.* 2000; 120 (2): 291–295. DOI: 10.1080/000164800750001116.

9. Lucas J.S., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier J.F., ed. *Orphan Lung Diseases*. Lausanne: ERS; 2011: 201–217. DOI: 10.1183/1025448x.10008310.
10. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
11. Фролов П.А., Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. и др. Предикторы тяжелого течения и оценка эффективности ступенчатой комплексной консервативной терапии бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского*. 2022; 101 (4): 29–36. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-29-36.
12. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
13. Campbell R.G., Birman C.S., Morgan L. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009; 73 (12): 1630–1638. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.08.024.

Поступила: 19.12.22

Принята к печати: 22.02.23

References

1. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
2. Damseh N., Quercia N., Rumman N. et al. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl. Clin. Genet.* 2017; 10: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S127129.
3. Hirst R.A., Jackson C.L., Coles J.L. et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89675. DOI: 10.1371/journal.pone.0089675.
4. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
5. Leigh M.W., Horani A., Kinghorn B. et al. Primary ciliary dyskinesia (PCD): a genetic disorder of motile cilia. *Transl. Sci. Rare Dis.* 2019; 4 (1-2): 51–75. DOI: 10.3233/TRD-190036.
6. Lucas J.S., Leigh M.W. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1418–1422. DOI: 10.1183/09031936.00175614.
7. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
8. Jorissen M., Willems T., van der Schueren B. Ciliary function analysis for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: advantages of cilio-genesis in culture. *Acta Otolaryngol.* 2000; 120 (2): 291–295. DOI: 10.1080/000164800750001116.
9. Lucas J.S., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier J.F., ed. *Orphan Lung Diseases*. Lausanne: ERS; 2011: 201–217. DOI: 10.1183/1025448x.10008310.
10. Novak A.A., Mizernitskiy Y.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
11. Frolov P.A., Zhestkova M.A., Ovsyanikov D.Yu. et al. [Predictors of severe course and evaluation of the effectiveness of a stepwise complex conservative therapy of bronchiectasis not associated with cystic fibrosis in children]. *Pediatrya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2022; (4): 29–36. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-29-36 (in Russian).
12. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
13. Campbell R.G., Birman C.S., Morgan L. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009; 73 (12): 1630–1638. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.08.024.

Received: December 19, 2022

Accepted for publication: February 22, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Зинченко Арина Вадимовна — заведующая отделением респираторной терапии клиники Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких клиники Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-87; e-mail: arina.zinchenko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5087-0192>)

Arina V. Zinchenko, Head of the Respiratory Therapy Department, Clinics of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Clinics of the Research and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-87; e-mail: arina.zinchenko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5087-0192>)

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: (812) 338-78-32; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Tatyana E. Gembitskaya, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Therapeutic Pulmonology, Research Institute of Pulmonology, Research Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-32; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Бондаренко Инна Борисовна — к. м. н., ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-53-33; e-mail: inabondarenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4604-7827>)

Inna B. Bondarenko, Candidate of Medicine, Assistant of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-53-33; e-mail: inabondarenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4604-7827>)

Участие авторов

Зинченко А.В. — разработка дизайна представленного случая, обработка, анализ, интерпретация данных, проверка фактического и клинично-инструментального содержания; написание текста рукописи, подготовка иллюстраций

Гембицкая Т.Е. — написание текста, обзор, обсуждение и редактирование по теме статьи, участие в написании текста

Бондаренко И.Б. — сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, участие в написании текста

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors Contribution

Zinchenko A.V. — study concept and design; formal analysis, data interpretation, and verification of the factual information; writing — preparation of the initial draft and illustrations

Gembitskaya T.E. — supervision and validation; writing — review and editing

Bondarenko I.B. — collection and processing of the material; formal data analysis and interpretation; literature review; writing the initial draft

All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the article concept, writing and editing the text, checking and approving the text of the article.

Редкий вариант первичной цилиарной дискинезии в сочетании с наследственной геморрагической телеангиэктазией 1-го типа: клиническое наблюдение

П.А.Шатоха , А.А.Новак, А.Р.Шудуева, Ю.Л.Мизерницкий, О.С.Грознова

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически детерминированное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), в результате которого нарушаются их двигательные функции. В настоящий момент выделяются различные клинико-генетические варианты заболевания, что позволяет повысить эффективность проводимого динамического обследования и лечения. **Целью** работы явилось описание собственного клинического наблюдения за пациенткой с выявленным редким вариантом ПЦД в сочетании с мутацией в гене *ENG*, ответственном за формирование наследственной геморрагической телеангиэктазии (НГТ) 1-го типа, которая также является редким наследственным заболеванием, проявляющимся различными сосудистыми дисплазиями, в т. ч. артериовенозными мальформациями в легких, что может существенно ухудшать течение заболевания и быть предиктором неблагоприятного исхода. **Заключение.** По данным клинического наблюдения продемонстрировано сочетание двух редких генетических заболеваний у ребенка. Уникальность случая состоит также в том, что выявленная редкая мутация в гене *DRC1*, отвечающая за формирование ПЦД, не сопровождается потерей подвижности ресничек мерцательного эпителия, что является фактором, еще более затрудняющим диагностику.

Ключевые слова: дети, первичная цилиарная дискинезия, наследственная геморрагическая телеангиэктазия (тип 1), болезнь Рандю—Ослера—Вебера, артериовенозная мальформация, *DRC1*, *ENG*.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. При описании клинического наблюдения использованы данные пациента в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Шатоха П.А. и др., 2023

Для цитирования: Шатоха П.А., Новак А.А., Шудуева А.Р., Мизерницкий Ю.Л., Грознова О.С. Редкий вариант первичной цилиарной дискинезии в сочетании с наследственной геморрагической телеангиэктазией 1-го типа: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 251–258. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-251-258

A rare variant of primary ciliary dyskinesia in combination with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1: a case from practice

Polina A. Shatokha , Andrey A. Novak, Amina R. Shudueva, Yury L. Mizernitskiy, Olga S. Groznova

Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University: ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disease belonging to the group of ciliopathies. The disease develops because a defect in the ultrastructure of the epithelial cilia in the respiratory tract and similar structures (sperm flagella, villi of the fallopian tubes, ventricular ependyma, etc.) disturbs their motor function. Currently, various clinical and genetic variants of the disease are distinguished, increasing the effectiveness of dynamic examination and treatment. **Aim.** In this article, we describe a patient with a rare variant of PCD that we identified in combination with a mutation in the *ENG* gene responsible for the development of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 (HHT-1). HHT-1 is a rare hereditary disease that manifests as various vascular dysplasias, including arteriovenous malformations (AVM) in the lungs, which can significantly worsen the course of the disease and be a predictor of an unfavorable outcome. **Conclusion.** The presented case demonstrates a combination of two rare genetic diseases in a child. The uniqueness of the case also lies in the fact that the identified rare mutation in the *DRC1* gene responsible for the development of PCD is not associated with a loss of motility of the cilia of the ciliated epithelium, which makes the testing and the correct diagnosis even more difficult. **Key words:** children, primary ciliary dyskinesia, hereditary hemorrhagic telangiectasia (type 1), Randu — Osler — Weber disease, arteriovenous malformation, *DRC1*, *ENG*.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. The data of the described clinical case were used in accordance with voluntary informed consent signed by the patient.

© Shatokha P.A. et al., 2023

Основу такого редкого заболевания, как первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины маточных труб, реснички эпидимы желудочков мозга и др.), как правило, приводящие к нарушению их двигательной функции и последующему развитию хронического воспалительного процесса.

ПЦД — генетически детерминированное заболевание, преимущественно наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, однако на сегодняшний день существуют X-сцепленные варианты и 1 вариант, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, сопряженный с мутацией в гене *FOXJ1*.

Ранняя манифестация симптомов, тотальность поражения респираторной системы и рецидивирующий характер инфекций верхних и нижних дыхательных путей являются ключевыми в клинической картине ПЦД. Основополагающие клинические признаки, позволяющие заподозрить ПЦД, проявляются у детей с первых дней жизни в виде стойкого продуктивного кашля с отхождением слизисто-гнойной мокроты, затруднения носового дыхания с наличием отделяемого (нередко наблюдается назальная обструкция, связанная с наличием полипов), снижения слуха вследствие персистирующего или хронического отита, одышки при физической нагрузке или в покое при обострениях. Для аускультативной картины в легких также характерно обилие разнокалиберных влажных хрипов. У пациентов с наиболее тяжелыми проявлениями вследствие хронической гипоксии отмечаются различные деформации грудной клетки и изменения ногтевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол» [1].

В разные возрастные периоды на первый план могут выступать различные клинические проявления, в связи с этим дифференциальная диагностика включает множество нозологий, таких как врожденные пороки развития бронхолегочной системы (дизонтогенетические бронхоэктазы, бронхолегочные кисты, трахео- или бронхопищеводные свищи, синдром Вильямса—Кэмбелла и др.), муковисцидоз, иммунодефицитные состояния, длительно находящееся в дыхательных путях инородное тело, дефицит α_1 -антитрипсина, пороки развития сердца и сосудов, туберкулез, легочный микобактериоз, некоторые формы мужского и женского бесплодия, не связанные с ПЦД [2].

При комплексном обследовании пациента с ПЦД проводятся многочисленные исследования функции внешнего дыхания с использованием спирометрии, бодиплетизмографии и пульсоксиметрии; рентгенологические и лучевые методы визуализации легких и околоносовых пазух носа; микробиологическое исследование мокроты или бронхоальвеолярной лаважной жидкости с целью верификации выделенной

микрофлоры и определения чувствительности к антибактериальным препаратам (обычно состав представлен такими микроорганизмами, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, реже — *Pseudomonas aeruginosa*); а также исследование слуха и состояния среднего уха при помощи тональной пороговой аудиометрии и акустической импедансометрии. Лабораторная диагностика при этом направлена на определение воспалительной активности и степени дыхательной недостаточности.

К настоящему времени, к сожалению, не сложилось единого «золотого стандарта» диагностики ПЦД. Как правило, диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований, таких как определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (у большинства пациентов с ПЦД уровень назального NO резко снижен) [3], анализ частоты и паттернов биения ресничек из полости носа и бронхов путем высокоскоростного видеоассистированного микроскопического анализа [4], обнаружение аномалии строения ресничек при электронной микроскопии биоптата из полости носа или бронха [5], микроскопическое исследование эякулята у детей пубертатного и старшего возраста.

В последние годы наравне с видеоассистированным анализом при верификации и уточнении диагноза ПЦД ключевое значение приобретают генетические методы диагностики. Полное секвенирование экзома, по данным отечественной литературы, позволяет уточнить заболевание у 74 % пациентов [6]. Помимо уточнения диагноза, результаты генетического обследования позволяют сравнить пациентов с различными клинико-генетическими вариантами ПЦД и спрогнозировать течение заболевания в будущем.

В настоящий момент выделяются следующие 4 группы клинико-генетических вариантов ПЦД, основанные на структурно-генетических аномалиях цилии:

- с аномалиями динеиновых ручек (как внутренних, так и наружных);
- с аномалиями в центральном комплексе;
- с аномалиями в комплексе предварительной сборки цилии;
- с гетерозиготными вариантами в генах, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу [7].

Клинико-генетический вариант с аномалиями в генах, кодирующих белки центрального комплекса ресничек, а также приводящий к дезорганизации аксономы микротрубочек, связан с мутациями в генах *HYDIN*, *STK36*, *CCDC39*, *DRC1*, *RSPH1*, *DNAJB13*. Так, в частности, ген *DRC1* кодирует центральный компонент нексин-динеинового комплекса, который играет ключевую роль в поддержании симметричности и целостности дистальной части аксономы, регулирует синхронность скольжения микротрубочек, а также

стабилизирует сборку белков внутренних динеиновых ручек и радиальных спиц. Мутации в данном гене сопряжены с дезорганизацией структуры центрального комплекса и модуляции биения цилиарного эпителия, изменяя как частоту, так и характер движения. Важно отметить, что при мутациях в гене *DRC1*, выявленной у пациентки, описанной в клиническом наблюдении, функциональные нарушения ресничек не сопровождаются их полной неподвижностью, а проявляются несостоятельностью биения, что может затруднить диагностику [8].

У пациентов с данным клинико-генетическим вариантом определяется ряд особенностей течения заболевания. Например, при оценке поражения ЛОР-органов отмечается самая низкая частота тугоухости различной степени выраженности по сравнению с другими клинико-генетическими вариантами; аналогичные показатели отмечаются и при оценке степени выраженности хронического синусита. Однако показатели функции внешнего дыхания по сравнению с таковыми у пациентов других групп при этом снижены [9]. Также по данным компьютерной томографии (КТ) частота выявления бронхоэктазов среди пациентов с аномалиями центрального комплекса сопоставима по структуре с таковыми у пациентов других групп [10].

Основные цели терапии ПЦД направлены главным образом на предупреждение и лечение обострений хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, верхних дыхательных путях, околоносовых пазухах и среднем ухе. При этом главной целью является предупреждение формирования бронхоэктазов и как можно более долгое сохранение легочной функции. Для этого используется ингаляционная муколитическая и бронхолитическая терапия в сочетании с различными методами регулярного дренирования бронхиального дерева при использовании портативных дыхательных тренажеров. Также терапия направлена на предупреждение развития инфекционного воспалительного процесса в пораженных ЛОР-органах. По показаниям используется антибактериальная и противовоспалительная терапия. Оперативное лечение нижних дыхательных путей у пациентов с ПЦД применяется крайне редко.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) также является редким наследственным заболеванием, которое развивается в детском возрасте и характеризуется различными сосудистыми дефектами. НГТ также известна как болезнь Рандю—Ослера—Вебера (БРОВ), названная так в честь описавших ее врачей, наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется образованием телеангиэктазий на коже и слизистых оболочках, артериовенозными мальформациями (АВМ) во внутренних органах, а также геморрагическим синдромом различной локализации. Телеангиэктазии представляют собой небольшие АВМ, склонные к кровотечению, которые вызывают у пациентов значительные неудобства в повседневной жизни [11].

Распространенность НГТ в разных странах составляет от 1 : 5 000 до 1 : 80 000, в России — 1 : 50 000 [12].

Однако по данным некоторых источников, частота встречаемости несколько выше, что, вероятнее всего, связано с трудностью диагностики и тем, что основные клинические симптомы проявляются в более взрослом возрасте [13].

Около 90 % случаев связаны с гетерозиготными мутациями генов *ACVRL1* или *ENG*, которые, соответственно, кодируют рецептор костного морфогенетического белка (активиновая рецептороподобная киназа-1 — ALK-1) и корецептор под названием эндоглин (ENG). У пациентов с НГТ 1-го типа (НГТ-1), связанной с мутацией гена *ENG*, частота встречаемости АВМ в легких и головном мозге более высокая. У пациентов с НГТ 2-го типа (НГТ-2) отмечается более высокий риск образования АВМ в печени. По данным литературы, выявляемые у пациентов с БРОВ мутации в гене *ENG* составляют > 61 % случаев, а в гене *ACVRL1* — около 37 %. Не так давно обнаружены мутации гена *GDF2*, кодирующего фактора роста и дифференцировки, который связывается с *ENG* и *ACVRL1*, а также гена *SMAD4*, кодирующего белок, передающий сигналы от рецептора трансформирующего фактора роста-β (TGF-β). Частота встречаемости этих патологических генетических вариантов составляет около 1–2 %. Мутация гена *SMAD4* часто сочетается с проявлениями ювенильного полипоза [14, 15].

Обнаруженные мутации, ответственные за формирование НГТ, нарушают TGF-β-опосредованные пути передачи сигнала в сосудистых эндотелиальных клетках, что приводит к аномальному развитию кровеносных сосудов, их хрупкости и формированию АВМ. Гистологически телеангиэктазии описываются как расширенные капилляры, выложенные плоским слоем эндотелиальных клеток. АВМ представлены сетью толстых и тонкостенных сосудов [16].

Основным и наиболее распространенным проявлением НГТ являются рецидивирующие носовые кровотечения (НК), манифестирующие уже в детском или подростковом возрасте (12–16 лет). Телеангиэктазии обычно появляются только после полового созревания, но могут возникать и в более взрослом возрасте. Обычно локализуются на лице, губах, языке, ладонях и пальцах, включая ногтевое ложе. Телеангиэктазии выглядят как тонкие красные и темно-фиолетовые сосудистые звездочки, похожие на паутинку, бледнеющие при надавливании. АВМ представляют собой аномальные связи между артериями и венами, которые обходят капиллярную систему [11].

У пациентов с НГТ чаще всего наблюдаются несколько вариантов АВМ по всему телу. Тем не менее наиболее важные АВМ, на которые должно быть обращено пристальное внимание врачей, находятся в головном мозге, легких, желудочно-кишечном тракте и печени. АВМ в легких и мозге могут быть бессимптомными. Выраженность клинических проявлений зависит от величины артериовенозного шунтирования. АВМ в легких могут приводить к гипоксемии, кровоизлияниям, мозговым абсцессам и инсульту вследствие парадоксальной эмболии и наблюдаются примерно у 15–50 % пациентов с НГТ [17].

Церебральные АВМ могут привести к смертельному внутричерепному кровоизлиянию даже в младенческом возрасте. Они встречаются у 25 % пациентов с НГТ. Для детей также характерно развитие острой параплегии как следствие разрывов АВМ в спинном мозге [18].

Кровотечения из желудочно-кишечного тракта развиваются в более позднем возрасте — у взрослых людей 40 лет и старше. Такие пациенты долгое время страдают железодефицитной анемией.

АВМ печени наименее изучены. Они могут приводить к сердечной недостаточности, портальной гипертензии и заболеваниям желчевыводящей системы. Для НГТ-2, наблюдаемых у 30–80 % пациентов, более характерны печеночные АВМ, но симптоматически проявляются лишь у 10 % пациентов с НГТ [14].

Диагноз НГТ устанавливается при наличии ≥ 3 следующих критериев Курасао (1997):

- рецидивирующие НК;
- множественные телеангиэктазии;
- АВМ внутренних органов;
- наличие НГТ у родственника 1-й линии родства.

Диагностика при подозрении на БРОВ включает в себя проведение обязательного скрининга крови для диагностики анемии, эхокардиологического и ультразвукового исследования (УЗИ) сердца и печени, КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудной, брюшной полости и мозга с контрастированием для обнаружения висцеральных АВМ. При наличии родственника 1-й линии родства с подобными симптомами и сомнительной клинической картины рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования.

Терапия НГТ направлена в основном на малоинвазивное хирургическое лечение выявленных АВМ с учетом вклада шунтов в общее состояние больного в каждом конкретном случае, а также риска осложнений, сопровождающих тот или иной вид оперативного вмешательства. Терапевтические методы лечения направлены на уменьшение симптомов заболевания. Однако в последнее время достигнут прогресс с использованием препаратов, нацеленных на фактор роста эндотелия сосудов (*Vascular Endothelial Growth Factor* — VEGF) и ангиогенный путь, в частности, использование бевацизумаба (моноклональных антител против VEGF). Кроме того, по результатам доклинических исследований выявлены новые молекулярные мишени, непосредственно связанные с сигнальными путями, пораженными при данном заболевании заболевания (FKBP12, PI3-киназа и ангиопоэтин-2) [19].

Целью работы явилось демонстрация собственного опыта клинического наблюдения за пациенткой с уникально редким сочетанием одного из клинико-генетических вариантов ПЦД и НГТ-1.

Клиническое наблюдение

Пациентка Я. 6 лет. Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне низкого предлежания плаценты и угрозы прерывания на 5-м месяце, вторых срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3 300 г,

длина тела — 51 см. Неонатальный период протекал без особенностей. Девочка росла и развивалась согласно декретированным срокам. Вакцинация проводилась в соответствии с национальным календарем прививок. Наследственность по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям отягощена — отец страдает назальным полипозом и хроническим бронхитом, у бабушки по линии отца отмечаются периодические эпизоды одышки. Необходимо отметить, что родители девочки с Северного Кавказа (по национальности аварцы), состоят в близкородственном браке.

Из анамнеза известно, что ребенок болеет с рождения. С диагнозом врожденная пневмония девочка находилась в отделении реанимации; с 19-х суток жизни появился стойкий влажный кашель. Ребенку неоднократно проводилось обследование по месту жительства, были исключены муковисцидоз, первичный иммунодефицит. Все это время сохранялся кашель с отхождением гнойной мокроты и гнойное отделяемое из носа. В связи с частыми обострениями получала повторные курсы антибактериальной терапии с кратковременным положительным эффектом. В возрасте 2 лет по результатам КТ органов грудной клетки выявлен фиброателектаз нижней доли правого легкого. В Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации девочка впервые поступила в возрасте 3 лет с жалобами на ежедневный продуктивный кашель, затрудненное носовое дыхание и частые респираторные инфекции. При осмотре состояние ребенка расценивалось как тяжелое по основному заболеванию; при аускультации в легких определялось обилие влажных хрипов. По данным лабораторного исследования крови воспалительных изменений не выявлено, гуморальное звено иммунитета также не пострадало, а показатели кислотно-щелочного состояния составляли допустимые пределы.

По данным аллергологического обследования выявлено увеличение общего IgE, а также специфические IgE к эпидермису и шерсти собаки. При оценке морфологии мокроты отмечался ее слизисто-гнойный характер, что подтверждалось обилием лейкоцитов в поле зрения. По результатам бактериологического посева мокроты клинически значимой микрофлоры не выявлено. По результатам рентгенологического обследования установлены признаки фиброателектаза средней доли правого легкого, полученные изменения подтверждались данными КТ. Ребенок также был осмотрен врачом-оториноларингологом, установлен хронический синусит. При микроскопическом исследовании биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа вне обострения заболевания неподвижности ресничек не выявлено.

Принимая во внимание клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные, у ребенка установлен следующий диагноз: врожденный порок развития органов дыхания, ПЦД, дыхательная недостаточность 2–3-й степени (при обострении).

В плане дальнейшего ведения даны следующие рекомендации:

- постоянная ингаляционная терапия бронхолитическими и муколитическими препаратами;
- подключение антибактериальной терапии при обострении (с учетом данных о чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам);
- реабилитационные мероприятия с проведением постурального дренажа и перкуSSIONного массажа.

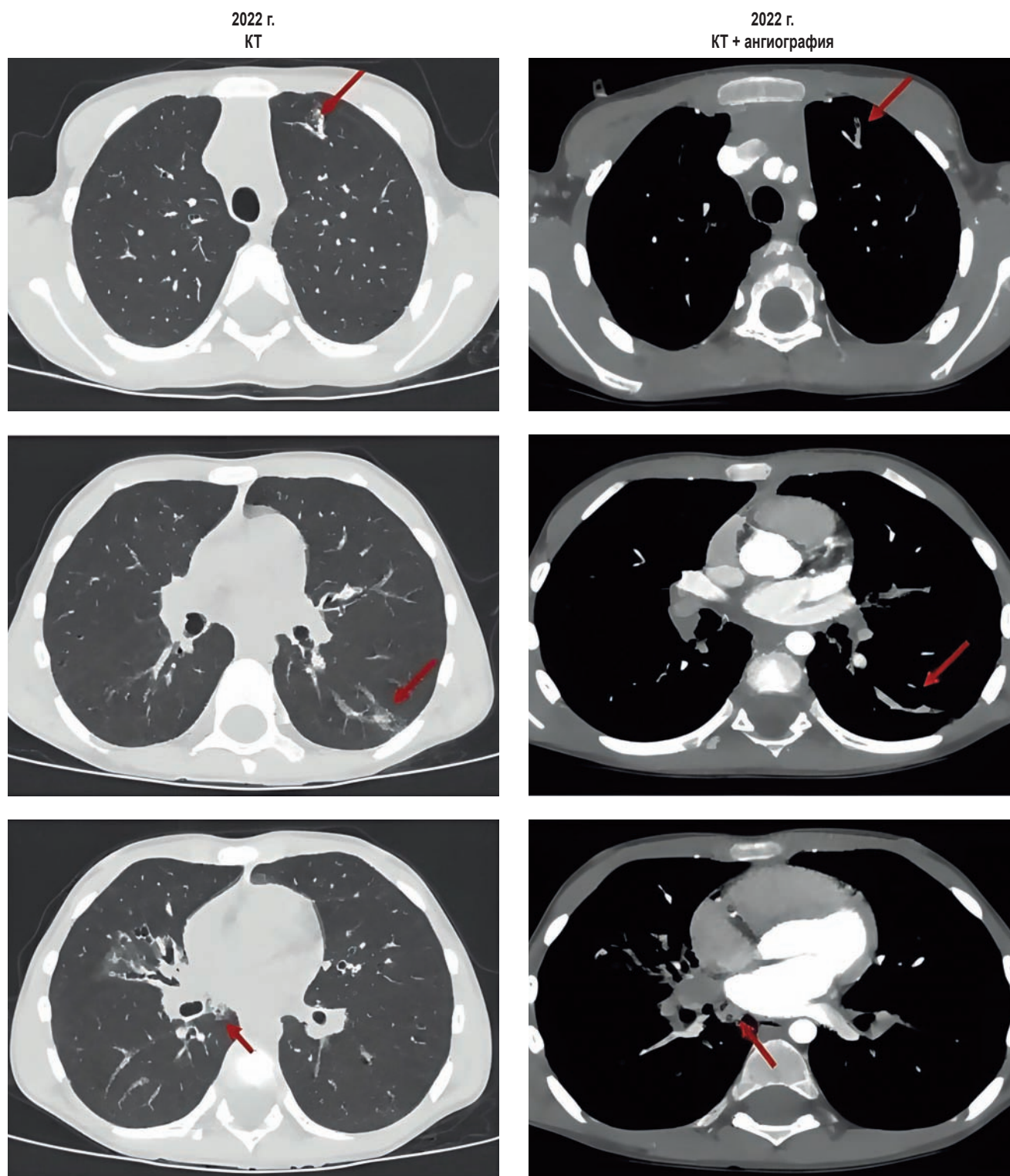


Рисунок. Компьютерная томограмма с контрастированием сосудов пациентки Я. 6 лет
Figure. Computed tomography with vascular contrast of patient Ya., 6 years old

В динамике дальнейшего наблюдения у ребенка неоднократно возникали обострения хронического риносинусита и бронхита. При очередной госпитализации по данным КТ органов грудной клетки признаки бронхоэктазов с перибронхиальными фиброзными изменениями в динамике сохранялись; обращали на себя внимание признаки артериовенозных шунтов в трех локализациях, подтвержденные интенсивным накоплением контрастного вещества в S1, 6 слева и S7 справа при контрастном усилении (см. рисунок).

Для определения дальнейшей тактики ведения и с учетом выявленные АВМ в легких ребенок консультирован детским торакальным хирургом. Показаний для проведения эмболизации шунтов в настоящее время не выявлено. Рекомендовано динамическое наблюдение за состоянием ребенка.

При повторном микроскопическом исследовании биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа в период обострения заболевания выявлено резко выражен-

Таблица
Динамика показателей функции внешнего дыхания пациентки Я. 6 лет; %
Table
Dynamics of the respiratory function of the patient Ya., 6 years old; %

Возраст, годы	ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ПОС	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
5	104	114	125	108	113	128	160
6	62	65	72	68	74	83	102

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая объемная скорость; МОС₂₅₋₇₅ – максимальная объемная скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ.

ное нарушение цилиарной функции эпителия. По данным динамического наблюдения оториноларинголога подтверждено течение хронического риносинусита, хронического среднего отита при отсутствии патологии слуха.

С целью исключения сосудистых нарушений при исследовании глазного дна врачом-офтальмологом патологических изменений не обнаружено. По результатам МРТ сосудов головного мозга и УЗИ брюшной полости клинически значимых изменений не выявлено.

При оценке функции внешнего дыхания отмечалось снижение объемно-скоростных показателей (см. таблицу); обращало на себя внимание некоторое снижение показателей насыщения крови кислородом (93–35 %).

С целью уточнения диагноза проведено молекулярно-генетическое исследование. По результатам полногеномного секвенирования выявлены патогенные генетические варианты, подтверждающие наличие ПЦД, а также НГТ-1. Результат подтвержден при проведении секвенирования трио по Сенгеру. Обнаружен вариант с.352C>T rs142371860 (2:g.26421396C>T) гена *DRC1* в гомозиготном состоянии и вариант с.1134G>A rs1329127701 (9:g.127824304C>T) гена *ENG* в гетерозиготном состоянии, выявленный также у матери пациентки. В дальнейшем по результатам полученного генетического исследования при более детальном уточнении данных анамнеза выявлено наличие редких эпизодов носовых кровотечений у матери пробанда, в связи с этим семье рекомендовано проведение обследования с целью выявления патогномичных изменений в органах-мишенях.

Заключение

Таким образом, на основании клинических проявлений в виде рецидивирующего инфекционного процесса верхних и нижних дыхательных путей, сопровождающегося постоянным влажным кашлем и гнойным отделяемым из носа, бронхоэктазов и хронического риносинусита у ребенка установлен диагноз ПЦД. Одновременно об НГТ-1 свидетельствовали выявленные в ходе динамического осмотра АВМ легких и признаки гипоксемии, а также наследственный характер клинических проявлений. Сочетание обоих наследственных заболеваний у пациентки подтверждено результатами генетического исследования.

Прогресс клинической науки постоянно обогащает врачей новыми знаниями об орфанных болезнях, в т. ч. легких, нередко наблюдается вариабельность их клинических проявлений, что заставляет пересматривать / уточнять критерии их диагностики. Многие из этих заболеваний (как и сочетающиеся у представленной пациентки) носят наследственный, генети-

чески опосредованный характер, поэтому основные подтверждения диагноза в таких случаях все больше переносятся в сферу выявления генетических маркеров заболеваний. Это позволяет повысить качество оказываемой медицинской помощи, и, что немаловажно, определить тактику дальнейшего наблюдения для улучшения прогноза течения заболеваний. Уточнение генетического варианта ПЦД дает возможность сконцентрировать усилия по ведению пациента на тех аспектах, которые в данном случае наиболее уязвимы, а установление этиологии АВМ в легких определяет варианты течения данного заболевания в будущем и нацеливает на сотрудничество с сосудистыми хирургами и другими врачами-специалистами.

Литература

1. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
2. Bequignon E., Dupuy L., Zerah-Lancner F. et al. Critical evaluation of sinonasal disease in 64 adults with primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 619. DOI: 10.3390/jcm8050619.
3. Bush A., Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (6): 663–682. DOI: 10.1586/ers.12.60.
4. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1343–1349. DOI: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
5. Fretzayas A., Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. *World J. Pediatr.* 2017; 13 (4): 293–299. DOI: 10.1007/s12519-017-0031-8.
6. Раджабова Г.М., Смирнова А.В., Князева А.А. и др. Клиническая значимость молекулярно-генетических подходов на основе технологий NGS в выборке пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Медицинская генетика*. 2022; 21 (10): 38–42. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.10.38-42.
7. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023; 68 (1): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-38.
8. Wirschell M., Olbrich H., Werner C. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat. Genet.* 2013; 45 (3): 262–268. DOI: 10.1038/ng.2533.
9. Кузьмина Т.Н., Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Особенности функций внешнего дыхания у пациентов с различными клинико-генетическими вариантами первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. 2022; (22): 34–36.
10. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022; 67 (4): 307. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2022.

11. Macri A., Wilson A.M., Shafaat O., Sharma S. Osler-Weber-Rendu disease. Updated: August 8, 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/>
12. Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В. Поражения легких при болезни Ренду-Ослера-Вебера. В кн.: Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика-М; 2015: 187–189.
13. Westermann C.J., Rosina A.F., De Vries V., De Coteau P.A. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am. J. Med. Genet. A.* 2003; 116A (4): 324–328. DOI: 10.1002/ajmg.a.10002.
14. Jackson S.B., Villano N.P., Benhammou J.N. et al. Gastrointestinal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): a systematic review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62 (10): 2623–2630. DOI: 10.1007/s10620-017-4719-3.
15. Morgan T., McDonald J., Anderson C. et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics.* 2002; 109 (1): e12. DOI: 10.1542/peds.109.1.e12.
16. Byard R.W., Schliebs J., Koszyca B.A. Osler-Weber-Rendu syndrome-pathological manifestations and autopsy considerations. *J. Forensic Sci.* 2001; 46 (3): 698–701. DOI: 10.1520/JFS15025J.
17. Shovlin C.L., Jackson J.E., Bamford K.B. et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2008; 63 (3): 259–266. DOI: 10.1136/thx.2007.087452.
18. Poisson A., Vasdev A., Brunelle F. et al. Acute paraplegia due to spinal arteriovenous fistula in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168 (2): 135–149. DOI: 10.1007/s00431-008-0863-2.
19. Robert F., Desroches-Castan A., Bailly S. et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 4. DOI: 10.1186/s13023-019-1281-4.
20. Radzhabova G.M., Smirnova A.V., Knyazeva A.A. et al. [Clinical significance of molecular genetic approaches based on NGS technologies in a sample of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Meditsinskaya genetika.* 2022; 21 (10): 38–42. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.10.38-42 (in Russian).
21. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2023; 68 (1): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-38 (in Russian).
22. Wirschell M., Olbrich H., Werner C. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat. Genet.* 2013; 45 (3): 262–268. DOI: 10.1038/ng.2533.
23. Kuz'mina T.N., Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Features of external respiration in patients with clinical and genetic variants of ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya.* 2022; (22): 34–36 (in Russian).
24. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Clinical and genetic variants of primary ciliary dyskinesia in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2022; 67 (4): 307. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2022 (in Russian).
25. Macri A., Wilson A.M., Shafaat O., Sharma S. Osler-Weber-Rendu disease. Updated: August 8, 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/>
26. Mizernitskiy Yu.L., Sokolova L.V. [Lung lesions in Rendu-Osler-Weber disease]. In: Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. [Orphan lung diseases in children]. Moscow: Medpraktika-M; 2015: 187–189 (in Russian).
27. Westermann C.J., Rosina A.F., De Vries V., De Coteau P.A. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am. J. Med. Genet. A.* 2003; 116A (4): 324–328. DOI: 10.1002/ajmg.a.10002.
28. Jackson S.B., Villano N.P., Benhammou J.N. et al. Gastrointestinal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): a systematic review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62 (10): 2623–2630. DOI: 10.1007/s10620-017-4719-3.
29. Morgan T., McDonald J., Anderson C. et al. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics.* 2002; 109 (1): e12. DOI: 10.1542/peds.109.1.e12.
30. Byard R.W., Schliebs J., Koszyca B.A. Osler-Weber-Rendu syndrome-pathological manifestations and autopsy considerations. *J. Forensic Sci.* 2001; 46 (3): 698–701. DOI: 10.1520/JFS15025J.
31. Shovlin C.L., Jackson J.E., Bamford K.B. et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2008; 63 (3): 259–266. DOI: 10.1136/thx.2007.087452.
32. Poisson A., Vasdev A., Brunelle F. et al. Acute paraplegia due to spinal arteriovenous fistula in two patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168 (2): 135–149. DOI: 10.1007/s00431-008-0863-2.
33. Robert F., Desroches-Castan A., Bailly S. et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 4. DOI: 10.1186/s13023-019-1281-4.

Поступила: 19.01.23
Принята к печати: 21.02.23

References

1. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet.* 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
2. Bequignon E., Dupuy L., Zerah-Lancner F. et al. Critical evaluation of sinonasal disease in 64 adults with primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 619. DOI: 10.3390/jcm8050619.
3. Bush A., Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (6): 663–682. DOI: 10.1586/ers.12.60.
4. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1343–1349. DOI: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
5. Fretzayas A., Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. *World J. Pediatr.* 2017; 13 (4): 293–299. DOI: 10.1007/s12519-017-0031-8.
6. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet.* 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
7. Bequignon E., Dupuy L., Zerah-Lancner F. et al. Critical evaluation of sinonasal disease in 64 adults with primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 619. DOI: 10.3390/jcm8050619.
8. Bush A., Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (6): 663–682. DOI: 10.1586/ers.12.60.
9. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1343–1349. DOI: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
10. Fretzayas A., Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. *World J. Pediatr.* 2017; 13 (4): 293–299. DOI: 10.1007/s12519-017-0031-8.
11. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet.* 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
12. Bequignon E., Dupuy L., Zerah-Lancner F. et al. Critical evaluation of sinonasal disease in 64 adults with primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 619. DOI: 10.3390/jcm8050619.
13. Bush A., Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (6): 663–682. DOI: 10.1586/ers.12.60.
14. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1343–1349. DOI: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
15. Fretzayas A., Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. *World J. Pediatr.* 2017; 13 (4): 293–299. DOI: 10.1007/s12519-017-0031-8.
16. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet.* 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
17. Bequignon E., Dupuy L., Zerah-Lancner F. et al. Critical evaluation of sinonasal disease in 64 adults with primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 619. DOI: 10.3390/jcm8050619.
18. Bush A., Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (6): 663–682. DOI: 10.1586/ers.12.60.
19. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1343–1349. DOI: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
20. Fretzayas A., Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. *World J. Pediatr.* 2017; 13 (4): 293–299. DOI: 10.1007/s12519-017-0031-8.

Received: January 19, 2023
Accepted for publication: February 21, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Шатоха Полина Александровна — научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтишева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел: (499) 487-90-20; e-mail: bakpolinka@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2324-2454>)
Polina A. Shatokha, Researcher, Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical

University; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: bakpolinka@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2324-2454>)

Новак Андрей Александрович — научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтишева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел: (499) 487-90-20; e-mail: drnovakaa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>)

Andrey A. Novak, Researcher, Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: drnovakaa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>)

Шудуева Амина Руслановна — младший научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 487-90-20; e-mail: shuduevadoc@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>)

Amina R. Shudueva, Junior Researcher, Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: shuduevadoc@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>)

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Yury L. Mizernitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; tel.: (499) 487-90-20; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Грознова Ольга Сергеевна — д. м. н., главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 109-60-03; e-mail: ogroznova@pedklin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>)

Olga S. Groznova, Doctor of Medicine, Chief Researcher, Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; tel.: (495) 109-60-03; e-mail: ogroznova@pedklin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>)

Участие авторов

Шатоха П.А. — сбор и обработка материала; подготовка статьи, написание текста

Мизерницкий Ю.Л. — концепция и редактирование текста; утверждение окончательного варианта

Новак А.А., Шудуева А.Р. — написание текста

Грознова О.С. — участие в сборе материала

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Shatokha P.A. — collection and processing of the material; preparation of the article, writing the text

Mizernitskiy Yu.L. — concept and editing of the text; approval of the final version

Novak A.A., Shudueva A.R. — writing the text

Groznova O.S. — collection of material

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Первичная цилиарная дискинезия у ребенка с синдромом Симпсона–Голаби–Бемеля II типа вследствие мутации гена *OFD1*

В.А.Стрельникова¹, А.Г.Цверева², Д.Ю.Овсянников^{1,2} ✉, Е.К.Жекайте³, О.Б.Кондакова⁴,
П.В.Бережанский², К.В.Савостьянов⁴, В.В.Горев², М.А.Айрапетян⁵, О.Г.Топилин²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, Миклухо-Маклая, 6

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы: 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9, корп. 1А

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

⁴ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) является орфанным заболеванием, связанным с мутациями в различных генах, одной из разновидностей патологии ресничек и жгутиков — цилиопатий. К последним также относится крайне редко встречающийся синдром Симпсона–Голаби–Бемеля (ССГБ) II типа. Целью работы явилось ознакомление специалистов с возможностью одновременного присутствия у пациента с бронхоэктазами (БЭ) ССГБ II типа и ПЦД по данным клинического наблюдения. **Результаты.** Представлено первое в отечественной литературе клиническое наблюдение (данные анамнеза, объективного осмотра, включая клинко-морфологический осмотр, результаты дополнительных методов обследования и интубационной терапии) 15-летнего пациента с БЭ и другими поражениями, типичными для ПЦД, подтвержденной на основании структурных изменений в ресничках респираторного эпителия трахеи, выявленных с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, и патогенной мутации гена *OFD1*, ответственного за развитие как ССГБ II типа, так и ПЦД. **Заключение.** Установлено, что у одного пациента могут встречаться разные варианты цилиопатий, а ПЦД, таким образом, может иметь синдромальный характер.

Ключевые слова: синдром Симпсона–Голаби–Бемеля II типа, первичная цилиарная дискинезия, бронхоэктазы, ген *OFD1*, дети.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. В описанном клиническом наблюдении использованы данные пациента в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Стрельникова В.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Стрельникова В.А., Цверева А.Г., Овсянников Д.Ю., Жекайте Е.К., О.Б.Кондакова, Бережанский П.В., Савостьянов К.В., Горев В.В., Айрапетян М.А., Топилин О.Г. Первичная цилиарная дискинезия у ребенка с синдромом Симпсона–Голаби–Бемеля II типа вследствие мутации гена *OFD1*. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 259–265. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-259-265

Primary ciliary dyskinesia in a child with type II Simpson – Golabi – Bemel syndrome due to *OFD1* gene mutation

Valeriia A. Strelnikova¹, Anna G. Tsverava², Dmitry Yu. Ovsyannikov^{1,2} ✉, Elena K. Zhekaite³,
Olga B. Kondakova⁴, Pavel V. Berejansky², Kirill V. Savostyanov⁴, Valery V. Gorev², Maxim I. Airapetyan⁵,
Oleg G. Topilin²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia” of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital”, Moscow City Health Department: 4th Dobryninsky per. 1/9, build. 1A, Moscow, 119049, Russia

³ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

⁴ Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health”, Ministry of Health of the Russian Federation: Lomonosovsky prosp. 2, build. 1, Moscow, 119296, Russia

⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is an orphan disease associated with mutations in several genes. It is a ciliopathy, an abnormality of the cilia and flagella. Ciliopathies include the extremely rare Simpson – Golabi – Bemel syndrome (SSGB) type II. **The aim** of this article is to familiarize the reader with the possibility of simultaneous presence of type II SSGB and PCD in a patient with bronchiectasis (BE). **Results.** The first clinical observation in the Russian literature is presented with history, physical examination, including clinical and morphologic examination, results of additional investigations and initiation of therapy. The case describes a 15-year-old patient with BE and other lesions typical of PCD confirmed on the basis of structural changes in the cilia of the respiratory epithelium of the trachea detected by transmission electron microscopy. The patient had a pathogenic mutation of the *OFD1* gene responsible for the development of both type II SSGB and PCD. **Conclusion.** Several variants of ciliopathies may occur in one patient, and PCD may present as a syndrome.

Key words: Simpson – Golabi – Bemel syndrome type II, primary ciliary dyskinesia, bronchiectasis, *OFD1* gene, children.

Conflict of interest. No conflict of interest declared by the authors.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. In the described clinical case, the patient's data were used in accordance with the signed voluntary informed consent.

© Strelnikova V.A. et al., 2023

For citation: Strelnikova V.A., Tserava A.G., Ovsyannikov D.Yu., Zhekaite E.K., Kondakova O.B., Berejansky P.V., Savostyanov K.V., Gorev V.V., Airapetyan M.I., Topilin O.G. Primary ciliary dyskinesia in a child with type II Simpson – Golabi – Bemel syndrome due to *OFD1* gene mutation. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 259–265 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-259-265

Синдром Симпсона–Голаби–Бемеля (ССГБ) является редкой патологией, при которой наблюдаются множественные врожденные пороки развития, наследуемые по X-сцепленному рецессивному типу, и опережение физического развития. Заболевание впервые описано американским врачом J.L.Simpson et al. (1975, 1984) [1–3]. G.Neri et al. (1988) обобщена информация, обнаруженная в литературе по данным описанных клинических наблюдений, а болезнь получила наименование ССГБ [4].

Клинически ССГБ подразделяется на 2 типа: наиболее распространенная форма ССГБ I типа (код по медицинской базе данных известных заболеваний с генетическим компонентом и генов, ответственных за их развитие, «Менделевское наследование у человека» (*Online Mendelian Inheritance in Man* – OMIM) – #312870), обусловленная мутациями в гене *GPC3*, и крайне редкая форма ССГБ II типа (OMIM – #300209), описанная у пациентов с мутациями в гене *OFD1*.

Ген *OFD1* (*Cxorf5*) расположен в хромосомной области Хр22.2 и содержит 27 экзонов [5]. Экспрессия данного гена наблюдается во всех тканях и органах с преобладанием в лимфатических узлах и щитовидной железе. Ген *OFD1* кодирует одноименный цитросомный белок OFD1, состоящий из 1 011 аминокислотных остатков и играющий важную роль в развитии и функционировании различных органов посредством участия в формировании и морфогенезе ресничек, регуляции цилиогенеза. По всей видимости, на ранних стадиях развития белок OFD1 участвует в определении оси «лево–право» – воображаемой линии, разделяющей левую и правую стороны тела [6].

Большинство мутаций гена *OFD1*, описанных в базе данных мутаций гена человека (*Human Gene Mutation Database* – HGMD), являются причиной развития классического дизморфологического синдрома – рото-лице-пальцевого синдрома I типа (OMIM – #311200) [7]. Другие заболевания, обусловленные патогенными вариантами гена *OFD1*, включают синдром Жубера, тип 10 (OMIM – #300804) [8], и несиндромальный пигментный ретинит (OMIM – #300424) [9]. У лиц с патогенными вариантами гена

OFD1 нередко отмечаются перекрывающиеся фенотипы нескольких синдромов и / или другие связанные симптомы [10–12].

В единичных описанных в мировой литературе случаях ССГБ II типа, обусловленного мутациями гена *OFD1*, отмечаются опережение физического развития в пренатальном и постнатальном периодах, ожирение, макроцефалия, органомегалия. За последние годы идентифицировано несколько новых фенотипических признаков этого синдрома, включая первичную цилиарную дискинезию (ПЦД), которая проявляется респираторным дистресс-синдромом новорожденных, рецидивирующими отосинусно-легочными инфекциями, бронхоэктазами (БЭ) и снижением фертильности [13]. Таким образом, уникальность ССГБ II типа заключается в возможности сочетания клинических признаков моногенного дизморфологического синдрома с ПЦД, при котором качество жизни пациентов ухудшается [14].

Представлено клиническое наблюдение пациента с ССГБ II типа и ПЦД.

Клиническое наблюдение

Пациент С. 15 лет поступил в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы 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, в течение беременности отмечены анемия (гемоглобин – 90 г / л), патологическая прибавка массы тела (18 кг), вульвовагинит. Роды срочные с использованием выходных акушерских щипцов. При рождении масса тела – 4 187 г, длина тела – 53 см, оценка по шкале Апгар – 1 балл.

Состояние после рождения – крайне тяжелое за счет дыхательной недостаточности (диагностирована врожденная пневмония), неврологической симптоматики (синдром угнетения центральной нервной системы (ЦНС), неонатальные клонические судороги). После рождения получал искусственную вентиляцию легких в течение 9 суток. Церебральная и двигательная активность стала нарастать с 4-х суток.

На 16-е сутки жизни мальчик 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 самостоятельного рефлекса.

В возрасте 10 мес. получал стационарное лечение по поводу пневмонии, с тех пор наблюдается ежедневный влажный / продуктивный кашель, круглогодичное затруднение носового дыхания, неоднократно получал стационарное лечение по поводу внебольничной пневмонии и в связи с хроническим бронхолегочным процессом.

Отмечается задержка моторного (голову держит с 2 мес., переворачивается — с 7 мес., сидит — с 10 мес., пошел в 2 года 1 мес.) и речевого (слоги, звукоподражание — с 4–5 лет, фразовая речь — с 6–7 лет) развития. Также наблюдались стереотипные движения головой и плечевым поясом со 2-го полугодия первого года жизни, после 2 лет — неуверенная походка с элементами лобной атаксии, нарушение мелкой моторики.

Мальчик неоднократно консультирован неврологом, генетиком, проведено исследование кариотипа (нормальный кариотип — 46, XY), молекулярно-генетическими методами исключены синдромы Прадера–Вилли, Смит–Магениса, Мартина–Белл.

В 3 года установлен диагноз детский церебральный паралич, атаксическая форма, задержка психоречевого развития, спастико-атактическая дизартрия, бульбарно-псевдобульбарный синдром, парез голосовых связок. Оформлена инвалидность. Ребенок повторно получал курсы нейрометаболической терапии, массажа, физиотерапии.

В возрасте 5 лет по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена субатрофия гиппокампа, гипоплазия медиальных отделов гемисфер мозжечка с формированием экстрапиреллярной 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 плосковальгусная деформация стоп.

За время предыдущих госпитализаций по данным эзофагогастродуоденоскопии обнаружена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, по данным бронхоскопии — двусторонний диффузный гнойный эндобронхит. По данным компьютерной томографии (КТ) легких в возрасте 7 лет впервые верифицированы множественные двусторонние БЭ, ателектазы. В 2015 г. в возрасте 8 лет после консультации генетика назначено секвенирование экзона, в результате которого выявлен гемизиготный нуклеотидный вариант chrX:13785320C>T в 20-м экзоне гена *OFD1*, не описанный ранее, приводящий к преждевременной термации трансляции в положении *p.(Gln892*)*, NM_003611.2. В соответствии с российским руководством по интерпретации данных генетических исследований этот вариант следует считать патогенным [15]. У ребенка диагностирован ССГБ II типа. Дальнейшее 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 заподозрена ПЦД. В связи с этим в возрасте 9 лет проведено исследование биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа методом световой микроскопии, по данным которого выявлено активное движение ресничек в динамике при различном увеличении. Доля клеток с подвижными рес-

ничками в целых пластах составляла > 90 % (норма), характер движения ресничек — ундулирующий (норма), частота движения — 7,5 Гц (норма — 6,5–8,0 Гц). Морфологических особенностей клеток цилиарного эпителия также не обнаружено. При проведении повторного микробиологического исследования мокроты в посевах определялась *Haemophilus influenzae*. При аудиометрии выявлена двусторонняя кондуктивная тугоухость, в связи с этим позднее осуществлена установка тимпаностомической трубки (справа и слева). В том же возрасте проведено лечение и обследование ребенка в Германии, где за период госпитализации проведена комплексная лабораторно-инструментальная диагностика, повторно исследован биоптат мерцательного эпителия методом высокоскоростной видеомикроскопии, исключены ПЦД, муковисцидоз, туберкулез. Признаков иммунодефицита также не обнаружено. Таким образом, на основании проведенного обследования, как в России, так и Германии, причина существующих БЭ у ребенка не выяснена.

С 11 лет мальчик 4 раза госпитализировался в различные стационары Москвы с жалобами на кровохарканье, у него проводились ангиография и селективная катетеризация и эмболизация сосудов. В 13 лет консультирован ортопедом, диагностированы грудопоясничный сколиоз I степени, кифотическая осанка, *genu valgum* с обеих сторон, плосковальгусные 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 состояние ребенка оценено по предиктивной шкале диагностики ПЦД *Primary Ciliary Dyskinesia Rule* (PICADAR) [16]. Оценка в сумме составила 8 баллов:

- пациент родился доношенным (2 балла);
- наличие респираторных симптомов (тахипноэ, кашель, пневмония) в раннем неонатальном периоде (2 балла);
- госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных (2 балла);
- ринит наблюдается круглый год (1 балл);
- хронические симптомы со стороны органа слуха (1 балл).

Объективный статус, результаты дополнительных обследований и проведенной терапии. При поступлении ребенка беспокоил ежедневный продуктивный кашель с обильной желтой мокротой. При осмотре выявлена деформация пальцев по типу «барабанных палочек», ногтевых пластин — по типу «часовых стекол».

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). Сатурация крови кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии — 90–93 %. Физическое развитие — с опережением (рост соответствует 90-му перцентилю, масса тела превышает 97-й перцентиль, ожирение, индекс массы тела — 30,5 кг / м²), 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 клинко-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 филтр, тонкая верхняя губа, полная нижняя губа, прогения, макроотия, асимметричные оттопыренные роти-

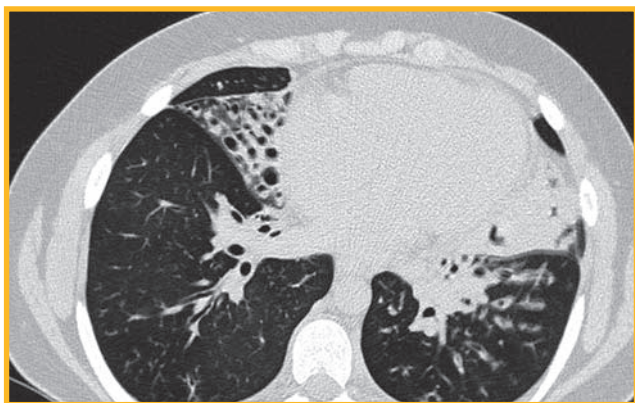


Рис. 1. Бронхоэктазы в средней доле правого легкого, верхней и нижней доле левого легкого по данным компьютерной томографии легких

Figure 1. Bronchiectasis in the middle lobe of the right lung, upper and lower lobes of the left lung at the computed tomography scan of the lungs



Рис. 2. Трансмиссионная электронная микроскопия ресничек респираторного эпителия. Отсутствие внутренних динеиновых ручек

Figure 2. Transmission electron microscopy of the cilia of the respiratory epithelium. Internal dynein handles are absent

рованные диспластичные ушные раковины с приросшими мочками и деформированным завитком слева, конические пальцы рук, расходящееся косоглазие, миопия, сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника, плоскостопные стопы.

На рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях визуализировались обширные участки затемнения 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 клетки визуализировались крупные тракционные и нетракционные БЭ (рис. 1).

При оценке функции внешнего дыхания выявлено снижение показателей:

- жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 2,43 л (54 %_{долж.});
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 1,7 л (45 %_{долж.});
- индекс Тиффно — 69 %_{долж.};
- максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) — 3,88; 1,7 и 0,44 л / с (60, 37 и 19 %_{долж.} соответственно);
- средняя объемная скорость выдоха, определяемая в процессе выдоха (25–75 % ФЖЕЛ) — 1,05 л / с;
- пиковая объемная скорость выдоха — 4,53 л / с (60 %_{долж.}).

Ребенку повторно выполнена трахеобронхоскопия, эндоскопическая картина соответствовала гнойному бронхиту, выполнена биопсия слизистой оболочки трахеи для проведения трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ). При анализе структурных изменений в ресничках респираторного эпителия по результатам ТЭМ, проведенной в соответствии с согласительным документом по электронно-микроскопической диагностике ПЦД [17], выявлено отсутствие внутренних динеиновых ручек, в некоторых ресничках внутренние динеиновые ручки представлены в единичных дуплетах (рис. 2), что позволило подтвердить диагноз ПЦД.

При повторном посеве мокроты обнаружена *H. influenzae*, чувствительная к левофлоксацину, в связи с этим назначена внутривенная антибактериальная терапия данным антибактериальным препаратом, направленная на эрадикацию гемофильной палочки, курс — 21 день. Кроме того, проводились сеансы интрапульмональной перкуссионной вентиляции легких, ингаляции с фенотерола гидробромидом + ипратропия бромидом, длительно получал ингаляции 7%-ным раствором натрия хлорида + 0,1%-ный гиалуронат

натрия, начата длительная терапия азитромицином (1 раз в 3 дня) с противовоспалительной целью. Эффективность данной комплексной терапии БЭ у пациентов с БЭ, не связанными с муковисцидозом, показана ранее [18]. На фоне назначенной терапии достигнута положительная динамика в виде отсутствия акроцианоза, улучшения показателя SpO_2 , которая устойчиво составляла $\geq 92\%$, таким образом ребенок не нуждался в дополнительной дотации кислорода и был выписан из стационара. Со слов родителей, при дальнейших периодических консультациях с целью динамического наблюдения у ребенка улучшилась переносимость физической нагрузки, повысились когнитивные способности, при кашле отходила слизистая мокрота в небольшом количестве. Через 1 мес. ребенок вновь поступил в отделение пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы с жалобами на отхождение гнойной мокроты, при посеве мокроты обнаружены *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, инициирована ингаляционная терапия колестиметатом натрия (по результатам антибактериальной чувствительности). В настоящее время наблюдение за пациентом продолжается.

Обсуждение

Достижения генетики и изучение аномалий в сенсорных ресничках помогли определить разнообразные заболевания, в т. ч. первичные цилиопатии. Первичные реснички обнаруживаются почти во всех клетках на определенном этапе развития и играют ключевую роль в передаче сигналов, поэтому первичные цилиопатии включают широкий спектр нарушений. Некоторые первичные цилиопатии проявляются преимущественно в одном органе (например, пигментный ретинит, поликистоз почек), в то время как другие проявляются в виде сложных синдромов (например, синдром Барде–Бидля, синдром Жубера, врожденный амавроз Лебера).

По данным сообщений о редких случаях продемонстрированы особенности ПЦД и первичных цилиопатий у одного и того же пациента, при этом интерес к потенциальным перекрывающимся цилиопатиям усилился. У нескольких индивидуумов и семей выявлены как пигментный ретинит, так и ПЦД,

что позволяет предположить, что некоторые дефекты ресничек могут влиять как на сенсорные, так и на подвижные реснички [19]. Представленное клиническое наблюдение 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*, ответственным по современным представлениям за развитие ПЦД, отсутствие внутренних динеиновых ручек по данным ТЭМ и ресничек мерцательного респиаторного эпителия позволили установить диагноз ПЦД. Случаи изолированной ПЦД, обусловленной патогенными вариантами гена *OFD1*, расположенными в 20-м и 21-м экзонах (данная мутация имела место у наблюдаемого пациента), приводящими к преждевременной терминации трансляции, описаны ранее [20], 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. Причинами поздней диагностики можно считать повторное выявление нормальной подвижности и морфологии ресничек в биоптате мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей методом световой микроскопии, выполненное в различных учреждениях. Вместе с тем именно применение всего арсенала имеющихся методов диагностики ПЦД, включая генетическое исследование, ТЭМ, позволило верифицировать диагноз, назначить терапию с учетом степени тяжести БЭ [18], 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*.

Заключение

По данным клинического наблюдения продемонстрирована возможность сочетания ССГБ II типа с ПЦД вследствие мутаций гена *OFD1* — заболеваний, относящихся к группе цилиопатий. Отсутствие патологии ресничек респиаторного эпителия при

световой микроскопии при наличии клинической картины ПЦД, высокой оценке по шкале PICADAR не должны являться основанием для исключения возможности наличия ПЦД у пациента. При диагностике заболевания необходимо учитывать весь спектр генов, ответственных за развитие ПЦД, в т. ч. ген *OFD1*, и включать в программу генетических исследований. При назначении комплексной терапии БЭ состояние больного может улучшиться.

Литература

1. Simpson J.L., Landey S., New M., German J. A previously unrecognized X-linked syndrome of dysmorphia. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 1975; 11 (2): 18–24.
2. Golabi M., Rosen L. A new X-linked mental retardation-overgrowth syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1984; 17 (1): 345–358. DOI: 10.1002/ajmg.1320170128.
3. Behmel A., Plöchl E., Rosenkranz W. A new X-linked dysplasia gigantism syndrome: identical with the Simpson dysplasia syndrome? *Hum. Genet.* 1984; 67 (4): 409–413. DOI: 10.1007/BF00291401.
4. Neri G., Marini R., Cappa M. et al. Simpson-Golabi-Behmel syndrome: an X-linked encephalo-tropho-schisis syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1988; 30 (1–2): 287–299. DOI: 10.1002/ajmg.1320300130.
5. de Conciliis L., Marchitello A., Wapenaar M.C. et al. Characterization of Cxorf5 (71-7A), a novel human cDNA mapping to Xp22 and encoding a protein containing coiled-coil alpha-helical domains. *Genomics.* 1998; 51 (2): 243–250. DOI: 10.1006/geno.1998.5348.
6. Ferrante M.I., Zullo A., Barra A. et al. Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. *Nat. Genet.* 2006; 38 (1): 112–117. DOI: 10.1038/ng1684.
7. Ferrante M.I., Romio L., Castro S. et al. Convergent extension movements and ciliary function are mediated by *ofd1*, a zebrafish orthologue of the human oral-facial-digital type I syndrome gene. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18 (2): 289–303. DOI: 10.1093/hmg/ddn356.
8. Coene K.L., Roepman R., Doherty D. et al. OFD1 is mutated in X-linked Joubert syndrome and interacts with LCA5-encoded lebercilin. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 85 (4): 465–481. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.09.002.
9. Webb T.R., Parfitt D.A., Gardner J.C. et al. Deep intronic mutation in OFD1, identified by targeted genomic next-generation sequencing, causes a severe form of X-linked retinitis pigmentosa (RP₂₃). *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (16): 3647–3654. DOI: 10.1093/hmg/dds194.
10. Field M., Scheffer I.E., Gill D. et al. Expanding the molecular basis and phenotypic spectrum of X-linked Joubert syndrome associated with OFD1 mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20 (7): 806–809. DOI: 10.1038/ejhg.2012.9.
11. Thauvin-Robinet C., Thomas S., Sinico M. et al. OFD1 mutations in males: phenotypic spectrum and ciliary basal body docking impairment. *Clin. Genet.* 2013; 84 (1): 86–90. DOI: 10.1111/cge.12013.
12. Hannah W.B., DeBrosse S., Kinghorn B. et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7 (9): e911. DOI: 10.1002/mgg3.911.
13. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
14. Budny B., Chen W., Omran H. et al. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum. Genet.* 2006; 120 (2): 171–178. DOI: 10.1007/s00439-006-0210-5.
15. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
16. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.

17. Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
18. Фролов П.А., Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. и др. Препараты тяжелого течения и оценка эффективности ступенчатой комплексной консервативной терапии бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (4): 29–36. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-29-36.
19. Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia. In: Wilmott R.W., Boat T.F., Bush A. et al. *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*. 8th Edn. Elsevier Inc.; 2012: 995–1002. Available at: <https://www.uk.elsevierhealth.com/kendig-and-chericks-disorders-of-the-respiratory-tract-in-children-e-book-9781455740505.html>
20. Bukowy-Bieryllo Z., Rabsz A., Dabrowski M. et al. Truncating mutations in exons 20 and 21 of OFD1 can cause primary ciliary dyskinesia without associated syndromic symptoms. *J. Med. Genet.* 2019; 56 (11): 769–777. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105918.
21. Webb T.R., Parfitt D.A., Gardner J.C. et al. Deep intronic mutation in OFD1, identified by targeted genomic next-generation sequencing, causes a severe form of X-linked retinitis pigmentosa (RP₂₃). *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (16): 3647–3654. DOI: 10.1093/hmg/dds194.
22. Field M., Scheffer I.E., Gill D. et al. Expanding the molecular basis and phenotypic spectrum of X-linked Joubert syndrome associated with OFD1 mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20 (7): 806–809. DOI: 10.1038/ejhg.2012.9.
23. Thauvin-Robinet C., Thomas S., Sinico M. et al. OFD1 mutations in males: phenotypic spectrum and ciliary basal body docking impairment. *Clin. Genet.* 2013; 84 (1): 86–90. DOI: 10.1111/cge.12013.
24. Hannah W.B., DeBrosse S., Kinghorn B. et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7 (9): e911. DOI: 10.1002/mgg3.911.
25. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
26. Budny B., Chen W., Omran H. et al. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum. Genet.* 2006; 120 (2): 171–178. DOI: 10.1007/s00439-006-0210-5.
27. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, version 2)]. *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (in Russian).
28. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
29. Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
30. Frolov P.A., Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu. et al. [Predictors of severe course and evaluation of the effectiveness of a stepwise complex conservative therapy of bronchiectasis not associated with cystic fibrosis in children]. *Pediatrya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2022; 101 (4): 29–36. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-29-36 (in Russian).
31. Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia. In: Wilmott R.W., Boat T.F., Bush A. et al. *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*. 8th Edn. Elsevier Inc.; 2012: 995–1002. Available at: <https://www.uk.elsevierhealth.com/kendig-and-chericks-disorders-of-the-respiratory-tract-in-children-e-book-9781455740505.html>
32. Bukowy-Bieryllo Z., Rabsz A., Dabrowski M. et al. Truncating mutations in exons 20 and 21 of OFD1 can cause primary ciliary dyskinesia without associated syndromic symptoms. *J. Med. Genet.* 2019; 56 (11): 769–777. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105918.

Поступила: 20.12.22
Принята к печати: 27.01.23

References

1. Simpson J.L., Landey S., New M., German J. A previously unrecognized X-linked syndrome of dysmorphia. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 1975; 11 (2): 18–24.
2. Golabi M., Rosen L. A new X-linked mental retardation-overgrowth syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1984; 17 (1): 345–358. DOI: 10.1002/ajmg.1320170128.
3. Behmel A., Plöchl E., Rosenkranz W. A new X-linked dysplasia gigantism syndrome: identical with the Simpson dysplasia syndrome? *Hum. Genet.* 1984; 67 (4): 409–413. DOI: 10.1007/BF00291401.
4. Neri G., Marini R., Cappa M. et al. Simpson-Golabi-Behmel syndrome: an X-linked encephalo-tropho-schisis syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1988; 30 (1–2): 287–299. DOI: 10.1002/ajmg.1320300130.
5. de Conciliis L., Marchitelli A., Wapenaar M.C. et al. Characterization of Cxorf5 (71–7A), a novel human cDNA mapping to Xp22 and encoding a protein containing coiled-coil alpha-helical domains. *Genomics*. 1998; 51 (2): 243–250. DOI: 10.1006/geno.1998.5348.
6. Ferrante M.I., Zullo A., Barra A. et al. Oral-facial-digital type I protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. *Nat. Genet.* 2006; 38 (1): 112–117. DOI: 10.1038/ng1684.
7. Ferrante M.I., Romio L., Castro S. et al. Convergent extension movements and ciliary function are mediated by ofd1, a zebrafish orthologue of the human oral-facial-digital type I syndrome gene. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18 (2): 289–303. DOI: 10.1093/hmg/ddn356.
8. Coene K.L., Roepman R., Doherty D. et al. OFD1 is mutated in X-linked Joubert syndrome and interacts with LCA5-encoded lebercilin. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 85 (4): 465–481. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.09.002.
9. Webb T.R., Parfitt D.A., Gardner J.C. et al. Deep intronic mutation in OFD1, identified by targeted genomic next-generation sequencing, causes a severe form of X-linked retinitis pigmentosa (RP₂₃). *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (16): 3647–3654. DOI: 10.1093/hmg/dds194.
10. Field M., Scheffer I.E., Gill D. et al. Expanding the molecular basis and phenotypic spectrum of X-linked Joubert syndrome associated with OFD1 mutations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20 (7): 806–809. DOI: 10.1038/ejhg.2012.9.
11. Thauvin-Robinet C., Thomas S., Sinico M. et al. OFD1 mutations in males: phenotypic spectrum and ciliary basal body docking impairment. *Clin. Genet.* 2013; 84 (1): 86–90. DOI: 10.1111/cge.12013.
12. Hannah W.B., DeBrosse S., Kinghorn B. et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7 (9): e911. DOI: 10.1002/mgg3.911.
13. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
14. Budny B., Chen W., Omran H. et al. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum. Genet.* 2006; 120 (2): 171–178. DOI: 10.1007/s00439-006-0210-5.
15. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, version 2)]. *Meditsinskaya genetika*. 2019; 18 (2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (in Russian).
16. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
17. Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
18. Frolov P.A., Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu. et al. [Predictors of severe course and evaluation of the effectiveness of a stepwise complex conservative therapy of bronchiectasis not associated with cystic fibrosis in children]. *Pediatrya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2022; 101 (4): 29–36. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-29-36 (in Russian).
19. Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia. In: Wilmott R.W., Boat T.F., Bush A. et al. *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*. 8th Edn. Elsevier Inc.; 2012: 995–1002. Available at: <https://www.uk.elsevierhealth.com/kendig-and-chericks-disorders-of-the-respiratory-tract-in-children-e-book-9781455740505.html>
20. Bukowy-Bieryllo Z., Rabsz A., Dabrowski M. et al. Truncating mutations in exons 20 and 21 of OFD1 can cause primary ciliary dyskinesia without associated syndromic symptoms. *J. Med. Genet.* 2019; 56 (11): 769–777. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105918.

Received: December 20, 2022

Accepted for publication: January 27, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Стрельникова Валерия Алексеевна — ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 959-88-00 (доб. 1508); e-mail: doc.strelnikova@mail.ru (SPIN: 2567-2850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>)
Valeriya A. Strel'nikova, Department Assistant, Department of Pediatrics, The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (495) 959-88-00 (add. 1508); e-mail: doc.strelnikova@mail.ru (SPIN: 2567-2850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>)

Цверева Анна Георгиевна — врач-педиатр, пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 959-88-01; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 9652-0415; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6975-1337>)

Anna G. Tsvetava, Pediatrician, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution "Morozov Children's City Clinical Hospital", Moscow City Health Department; tel.: (495) 959-88-01; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 9652-0415; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6975-1337>)

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; педиатр, пульмонолог, аллерголог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 959-88-00 (доб. 1508); e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Dmitry Y. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pediatrics Department, The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; Pediatrician, Pulmonologist, Allergist, State Budgetary Healthcare Institution "Morozov Children's City Clinical Hospital", Moscow City Health Department; tel.: (495) 959-88-00 (add. 1508); e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика

Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekayte, Candidate of Medicine, Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Кондакова Ольга Борисовна — к. м. н., заведующая отделением медицинской генетики Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 967-14-65; e-mail: kondakova.ob@nczd.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>, SPIN: 9066-3698)

Olga B. Kondakova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Medical Genetics, Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 967-14-65; e-mail: kondakova.ob@nczd.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>, SPIN: 9066-3698)

Бережанский Павел Вячеславович — к. м. н., врач-педиатр, пульмонолог, заведующий отделением пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 959-88-00; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 1480-9900; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5235-5303>)

Pavel V. Berejansky, Candidate of Medicine, Pediatrician, Pulmonologist, Head of the Department of Pulmonology, State Budgetary Healthcare Institution "Morozov Children's City Clinical Hospital", Moscow City Health Department; tel.: (495) 959-88-00; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 1480-9900; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5235-5303>)

Савостьянов Кирилл Викторович — д. б. н., руководитель центра фундаментальных исследований в педиатрии, заведующий лабораторией медицинской геномики Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-09-19; e-mail: savostyanovkv@nczd.ru (SPIN: 6377-3090; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>)

Kirill V. Savostyanov, Doctor of Biology, Head of the Center for Fundamental Research in Pediatrics, Head of the Laboratory of Medical Genomics,

Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 134-09-19; e-mail: savostyanovkv@nczd.ru (SPIN: 6377-3090; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>)

Горев Валерий Викторович — к. м. н., главный внештатный специалист-неонатолог, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 653-90-28; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 8944-9664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>)

Valery V. Gorev, Candidate of Medicine, Chief Freelance Specialist Neonatologist, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution "Morozov Children's City Clinical Hospital", Moscow City Health Department; tel.: (495) 653-90-28; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 8944-9664; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>)

Айрапетян Максим Игоревич — к. м. н., врач-торакальный хирург Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: ayrapetyan_m_i@staff.sechenov.ru (SPIN: 3683-7312; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-929X>)

Maxim I. Airapetyan, Candidate of Medicine, Thoracic Surgeon, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: ayrapetyan_m_i@staff.sechenov.ru (SPIN: 3683-7312; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-929X>)

Топилин Олег Григорьевич — врач-торакальный хирург высшей квалификационной категории, заведующий отделением торакальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 959-88-00; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 6332-2849; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5302-0502>)

Oleg G. Topilin, Thoracic Surgeon of the highest qualification category, Head of the Department of Thoracic Surgery, State Budgetary Healthcare Institution "Morozov Children's City Clinical Hospital", Moscow City Health Department; tel.: (495) 959-88-00; e-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru (SPIN: 6332-2849; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5302-0502>)

Участие авторов

Стрельникова В.А. — обработка, обзор литературы, написание текста
Цверева А.Г. — курация пациента, сбор и обработка данных
Савостьянов К.В. — обработка, обзор литературы, написание текста
Кондакова О.Б. — обработка, обзор литературы, написание текста
Бережанский П.В. — курация пациента, сбор и обработка данных
Горев В.В. — обзор литературы, редактирование
Айрапетян М.А. — курация пациента, сбор и обработка данных
Топилин О.Г. — курация пациента, сбор и обработка данных
Жекайте Е.К. — обработка данных
Овсянников Д.Ю. — курация пациента, обработка, анализ материала, обзор литературы, написание текста, редактирование
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Strelnikova V.A. — processing, literature review, text writing
Tsverava A.G. — patient supervision, data collection and processing
Savostyanov K.V. — processing, literature review, text writing
Kondakova O.B. — processing, literature review, text writing
Berejansky P.V. — patient supervision, data collection and processing
Gorev V.V. — literature review, editing
Airapetyan M.I. — patient supervision, data collection and processing
Topilin O.G. — patient supervision, data collection and processing
Zhekayte E.K. — data processing
Ovsyannikov D.Yu. — patient supervision, processing and analysis of the material, literature review, text writing, editing
 All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Болезнь Берта–Хогга–Дюбе: клинические наблюдения

С.Н.Авдеев^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2} ✉, И.С.Авдеев¹, А.М.Николенко¹, Г.В.Неклюдова^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Болезнь Берта–Хогга–Дюбе (ББХД) — редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями зародышевой линии в гене-супрессоре опухолевого роста *FLCN*, кодирующем белок фолликулин. ББХД характеризуется развитием кожных доброкачественных образований, опухолей почек, легочных кист и спонтанного пневмоторакса. В настоящее время в мире описано не менее 600 случаев данного заболевания. Диагностика ББХД основывается на клинических проявлениях, отягощенном семейном анамнезе и генетическом тестировании. Приводятся 2 клинических наблюдения за пациентками 43 лет и 51 года, обратившихся с жалобами на персистирующую одышку. В анамнезе отмечены перенесенные случаи спонтанных пневмотораксов. На основании характерных особенностей, выявленных по данным компьютерной томографии высокого разрешения, и внелегочных проявлений пациентки были направлены на генетическое тестирование, по результатам которого подтвердилась ББХД. **Целью** работы явилось изучение существующей практики ведения взрослых пациентов с ББХД. С учетом высокого риска развития у таких пациентов рака почки важное клиническое значение имеет своевременная диагностика ББХД. **Заключение.** По результатам представленных клинических наблюдений продемонстрированы типичные проявления ББХД с преимущественным вовлечением легких и кожи. Окончательный диагноз подтверждается с помощью генетического исследования кодирующей последовательности гена *FLCN* методом прямого автоматического секвенирования. На сегодняшний день специфические методы лечения ББХД отсутствуют, а терапия клинических проявлений со стороны дыхательной системы ограничивается мерами профилактики и лечения пневмотораксов.

Ключевые слова: болезнь Берта–Хогга–Дюбе, спонтанный пневмоторакс, кистозные заболевания легких, *FLCN*-мутация, клиническое наблюдение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. В описанных клинических наблюдениях использованы данные пациентов в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Авдеев С.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Авдеев И.С., Николенко А.М., Неклюдова Г.В. Болезнь Берта–Хогга–Дюбе: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 266–272. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272

Birt – Hogg – Dubé disorder: case reports

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natalya V. Trushenko^{1,2} ✉, Ivan S. Avdeev¹, Alexandra M. Nikolenko¹, Galina V. Neklyudova^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Birt – Hogg – Dubé (BHD) disorder is a rare inherited autosomal dominant disorder caused by germline mutations in the tumor suppressor gene *FLCN*, which encodes the protein folliculin. BHD disorder is characterized by benign skin hamartomas, kidney cancer, pulmonary cysts, and spontaneous pneumothorax. Currently, more than 600 cases of this disease have been described worldwide. Diagnosis of BHD disorder is based on clinical manifestations, family history, and genetic testing. We describe two patients (43 and 51 years old) who presented with a history of long-standing dyspnea and spontaneous pneumothorax. Based on the radiological characteristics and skin lesions, the patients were referred for genetic testing to confirm the diagnosis of BHD disorder. **Aim.** To study the current management of adult patients with BCD disorder. Timely diagnosis of BHD disorder has important preventive value because patients with this disease are at much higher risk for kidney cancer. **Conclusion.** The presented clinical cases demonstrate typical manifestations of BCD disorder with predominant involvement of the lungs and skin. The final diagnosis is confirmed by genetic testing of the coding sequence of the *FLCN* gene by direct automated sequencing. To date, there are no specific therapies for BCD disorder and treatment of the respiratory manifestations is limited to prevention and treatment of pneumothorax.

Key words: Birt – Hogg – Dubé syndrome, spontaneous pneumothorax, pulmonary cysts, *FLCN* mutation, clinical case.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. The patient's data were used in accordance with the signed voluntary informed consent.

© Avdeev S.N. et al., 2023

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V., Avdeev I.S., Nikolenko A.M., Neklyudova G.V. Birt – Hogg – Dubé disorder: case reports. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 266–272 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-266-272

При широком использовании компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) существенно улучшились возможности диагностики ряда редких заболеваний органов дыхания, в т. ч. болезней, протекающих с формированием множественных кист в легких. В настоящее время кистозные заболевания легких выделены в отдельную группу редких заболеваний легких, к которой относятся легочный лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), лангергансоподобный гистиоцитоз легких (ЛКГЛ), болезнь Берта—Хогга—Дюбе (ББХД) и др. При этом дифференциальная диагностика кистозных заболеваний легких остается крайне сложной задачей.

ББХД является редким наследственным аутосомно-доминантным заболеванием, вызванным мутацией зародышевой линии в гене-супрессоре опухолевого роста *FLCN*, кодирующем белок фолликулин. Точные данные о распространенности ББХД в мире на текущий момент отсутствуют, хотя описано не менее 600 семейных случаев с данным заболеванием [1].

Кожные проявления ББХД впервые были описаны Бурнье и Рейсек (1925) у женщин с образованиями вокруг волосяных фолликулов на лице, шее и груди. Канадскими врачами Бёртом, Хоггом и Дюбе (1977) описан семейный случай кожных поражений (фиброфолликулом) [2]. *O. Binet et al.* (1986) установлена связь между фиброфолликуломами и спонтанным пневмотораксом [3]. Рак почки при ББХД впервые зарегистрирован в 1993 г. [4].

ББХД характеризуется развитием доброкачественных кожных фиброфолликулом, расположенных преимущественно на голове и шее, множественных кист в легких и спонтанным пневмотораксом, а также опухолями почек различных гистологических типов [5].

В настоящее время хорошая осведомленность врача-пульмонолога об этом синдроме стала необходимым условием для установления диагноза и ведения пациентов с кистозными заболеваниями легких. В данной статье представлены 2 клинических наблюдения над пациентами с этим редким заболеванием.

Клиническое наблюдение № 1

Больная К. 51 года обратилась за консультацией с жалобами на общую слабость и одышку при физической нагрузке (1 балл по модифицированной шкале одышки (*The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC)).

Из анамнеза известно о развитии двух спонтанных правосторонних пневмотораксов в 2013 и 2014 гг. В 2014 г. выполнена атипичная резекция средней доли и плеврэктомиа справа. В 2014 г. впервые выполнена КТВР легких. Выявленные изменения были расценены как буллезная эмфизема легких. В декабре 2017 г. пациентка перенесла левосторонний спонтанный пневмоторакс, в связи с этим была вновь госпитализирована в отделение торакальной хирургии, в котором проведено дренирование плевральной полости. В дальнейшем наблюдалась пульмонологом с диагнозом эмфизема легких. Лекарственную терапию не получала.

Пациентка никогда не курила, профессиональные вредности в анамнезе отсутствовали. Аллергологический анамнез не отягощен. Бытовые условия удовлетворительные. Наследственность по патологии бронхолегочной системы и почек не отягощена.



Рис. 1. Кожные высыпания (фиброфолликулемы) у пациентки К. (клиническое наблюдение № 1)

Figure 1. Skin rashes (fibrofolliculomas) in the patient K. (clinical case 1)

Данные физикального обследования. Пациентка нормостенического телосложения (индекс массы тела (ИМТ) – 23 кг / м²). Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски. На коже лица и шеи – высыпания в виде мелких куполообразных папул телесного цвета (рис. 1).

Костно-мышечная система не изменена. Аускультативно в легких выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание слева. При перкуссии – ясный легочный звук. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂) – 94 % в покое. Изменений со стороны других органов и систем при проведении физикального осмотра не выявлено.

Результаты исследования функции внешнего дыхания (ФВД):

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 1,90 л (75 %_{долж.});
- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 2,41 (82 %_{долж.});
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 78,6 %;
- общая емкость легких (ОЕЛ) – 5,32 л (108,5 %_{долж.});
- остаточный объем легких (ООЛ) – 2,82 л (161,6 %_{долж.});
- ООЛ / ОЕЛ – 53,1 %;
- диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) – 20,2 мл / мин / мм рт. ст. (84 %_{долж.}).

По результатам КТВР ОГК выявлены множественные тонкостенные полости, расположенные субплеврально и интрапаренхиматозно, больше – в средних и нижних отделах, максимальный размер – до 32 мм (рис. 2).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек выявлены диффузные изменения поджелудочной железы, патологии со стороны почек не отмечено.

В связи с подозрением на ББХД пациентка направлена на генетическое исследование кодирующей последовательности гена *FLCN* методом прямого автоматического секвенирования, по данным которого выявлена мутация с.1755 G>C в гетерозиготном состоянии, т. е. диагноз ББХД подтвержден молекулярно-генетическими методами.

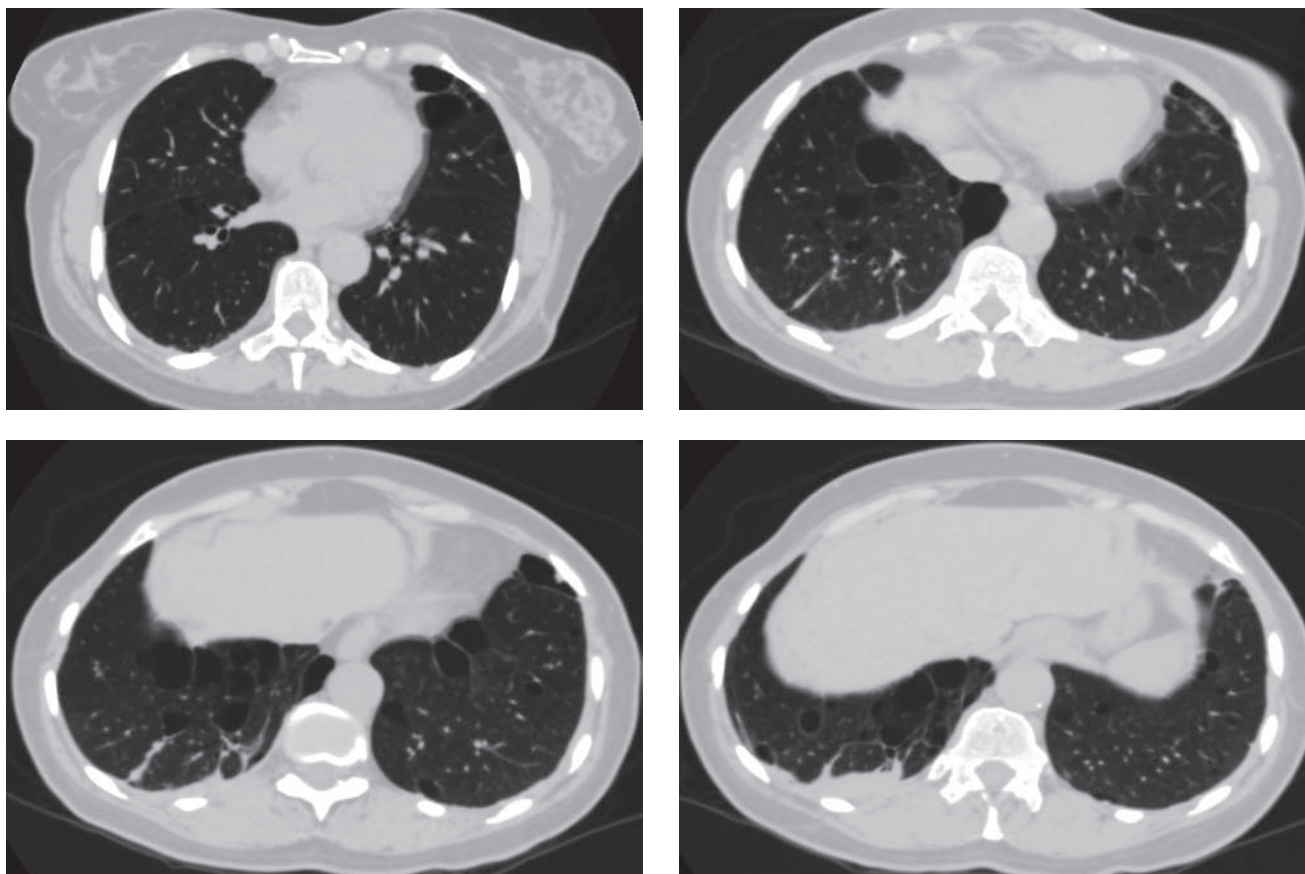


Рис. 2. Клиническое наблюдение № 1. Компьютерная томограмма высокого разрешения легких пациентки К.

Figure 2. Clinical case 1. High resolution computed tomography of lungs of patient K.

Пациентке К. рекомендованы контроль над ФВД и КТВР легких каждые 12 мес., УЗИ почек — каждые 24 мес. В ходе дальнейшего наблюдения состояние пациентки оставалось стабильным, одышка не прогрессировала, пневмотораксы не рецидивировали. Функциональные параметры и паттерн по КТВР легких сохранялись без существенной динамики.

Клиническое наблюдение № 2

Больная Ф. 43 лет в 2017 г. впервые обратилась с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке (1 балл по шкале mMRC).

Из анамнеза известно, что одышка впервые появилась около 11 лет назад. В 2012 г. впервые выполнена КТВР легких, по результатам которой установлены изменения по типу «матового стекла» и множественные тонкостенные кисты, максимальный размер — до 12,5 см. В том же году выполнена хирургическая биопсия легкого, по результатам которой установлен предварительный диагноз гиперчувствительный пневмонит. Назначена терапия системными глюкокортикостероидами, однако какого-либо клинического эффекта не достигнуто. В дальнейшем у пациентки сохранялась одышка при физической нагрузке (1–2 балла по шкале mMRC).

Пациентка не курит, аллергологический анамнез не отягощен. Профессиональные вредности в анамнезе отрицает. Бытовые условия без особенностей. Наследственность по патологии бронхолегочной системы и почек, со слов пациентки, не отягощена.

Данные физикального обследования. Пациентка нормального телосложения (ИМТ — 22,4 кг / м²). Кожные покровы

и видимые слизистые — обычной окраски, без высыпаний. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Частота дыхательных движений — 17 в минуту. SpO₂ — 96 % (в покое). Изменений со стороны других органов и систем при проведении физикального осмотра не выявлено.

Данные функциональных методов исследования (2017):

- ОФВ₁ — 2,47 л (91,9 %_{долж.});
- ФЖЕЛ — 3,04 л (97,4 %_{долж.});
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 81,2 %;
- ОЕЛ — 4,81 (99,4 %_{долж.});
- ООЛ — 1,76 (110,2 %_{долж.});
- ООЛ / ОЕЛ — 36,7 %;
- DL_{CO} — 16,7 мл / мин / мм рт. ст. (67 %_{долж.}).

По данным КТВР легких определялись множественные кисты обоих легких без существенной динамики по сравнению с таковыми результатами от 2012 г. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек патологических изменений не выявлено.

Пациентка направлена на генетическое исследование кодирующей последовательности гена *FLCN* (метод прямого автоматического секвенирования). Зарегистрирована мутация с.1285delC в 11-м экзоне гена *FLCN* в гетерозиготном состоянии, т. е. диагноз ББХД подтвержден молекулярно-генетическими методами.

В 2017 г. пациентка госпитализирована в отделение торакальной хирургии в связи с развитием левостороннего спонтанного пневмоторакса. Выполнена краевая резекция верхней и нижней долей, костальная плеврэктомия левого легкого. При повторном визите в 2022 г. состояние пациентки оставалось стабильным, одышка несколько уменьшилась, повысилась толерантность к физической нагрузке,

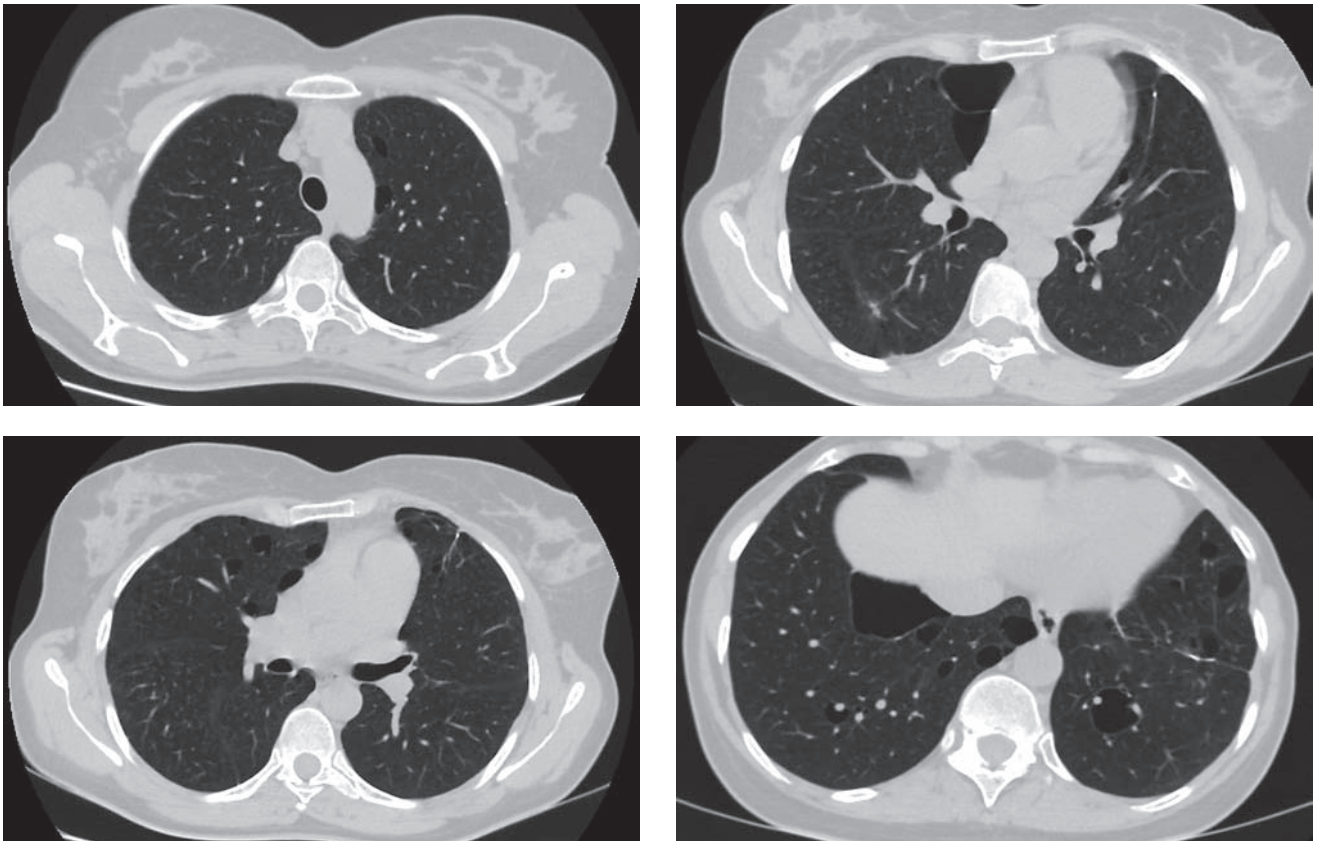


Рис. 3. Клиническое наблюдение № 2. Компьютерная томограмма высокого разрешения легких пациентки Ф. (2022)

Figure 3. Clinical case 2. High resolution computed tomography of lungs of patient F., 2022 (clinical case 2)

пневмотораксы не рецидивировали. При объективном осмотре физикальный статус — без существенной динамики, SpO_2 — 97 % в покое. Кожные высыпания отсутствовали.

По данным ФВД (2022):

- ОФВ₁ — 2,70 л (91 %_{долж.});
- ФЖЕЛ — 3,39 л (101 %_{долж.});
- DL_{CO} — 21,2 мл / мин / мм рт. ст. (85 %_{долж.}).

По данным КТВР легких (2022) сохранились множественные тонкостенные кисты, расположенные субплеврально и интрапаренхимально (рис. 3).

Пациентке рекомендовано проведение ФВД и КТВР легких каждые 12 мес., а также УЗИ почек каждые 24 мес.

Обсуждение

По данным представленных клинических наблюдений наглядно проиллюстрирован не только сложный путь установления диагноза у пациентов с кистозными заболеваниями легких, но и высокий риск рецидивирующих пневмотораксов, при этом часто требуется хирургическое лечение.

Генетический дефект, ответственный за ББХД, картирован с геном, кодирующим *FLCN*, на хромосоме 17p11.2 [6]. Существуют > 200 уникальных вариантов *FLCN*, выявленных в семьях с ББХД. По данным *D.H.Lim et al.*, большинство мутаций *FLCN* приводят к усечению белка в результате сдвига рамки (небольшие делеции или инсерции), нонсенс- или сплайс- сайт-мутаций, которые приводят к потере функции фолликулина [7]. Мутации часто являются

наследственными, однако у ряда больных они появляются *de novo* при отсутствии данных об отягощенной наследственности [8]. На сегодняшний день нет данных о четкой корреляции между типом мутации *FLCN* и фенотипом ББХД [9], хотя имеются данные об увеличении риска пневмоторакса у пациентов с мутациями с.1300G>C и с.250-2A>G по сравнению с мутацией с.1285dupC [10].

Точные функции фолликулина, который экспрессируется в большинстве тканей, включая легкие, кожу и почки, пока не установлены. Предполагается, что он вовлечен в регуляцию роста, пролиферации и выживаемости клеток, в т. ч. опосредованно через mTOR-сигнальный путь. Основу формирования кист в легких, вероятно, составляет нарушение регуляции ряда сигнальных путей, включая mTOR и 5'АМФ-активируемые протеинкиназой механизмы межклеточного взаимодействия и дисбаланс в продукции матриксных металлопротеиназ [11].

ББХД отличается гетерогенностью клинических проявлений. В отличие от ЛАМ, ББХД не характеризуется принадлежностью к определенному полу, может обнаруживаться в любом возрасте, хотя наиболее частый возраст дебюта клинических проявлений ББХД — 30–40 лет [11]. Наиболее типичными проявлениями ББХД со стороны дыхательной системы являются развитие множественных кист в легких и спонтанные пневмотораксы.

Поражение легких часто является самым ранним и одним из наиболее типичных проявлений ББХД. У > 80 % пациентов выявляются множественные двусторонние кисты в легких. Кисты могут быть выявлены в любом возрасте, хотя чаще обнаруживаются в возрасте 40–50 лет. При этом даже при довольно значимых изменениях по данным КТВР легких клинические проявления ББХД со стороны дыхательной системы обычно довольно скудные — умеренный кашель и / или одышка при физической нагрузке [11].

Несмотря на наличие множественных кист, функциональные нарушения при ББХД также часто отсутствуют или выражены слабо. Так, в работе *C. Daccord et al.* при оценке довольно большой выборки пациентов с ББХД ($n = 96$) показано, что средние величины $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ были в пределах референсных значений при некотором увеличении ООЛ и снижении DL_{CO} . С поправкой на возраст, пол, стаж курения и наличие плевродеза в анамнезе за 6-летний период наблюдения не отмечалось значимого снижения функции легких, что отличает ББХД от ЛАМ и ЛКГЛ [11].

Для картины КТВР легких при ББХД характерно формирование кист округлой формы, содержащих кровеносные сосуды и расположенных преимущественно субплеврально, медиастинально, а также в нижних долях легких. Кисты часто имеют связь с междолевой и париетальной плеврой, а также сосудами легких. Большинство кист при ББХД имеют неправильную, часто овальную, лентовидную форму, при этом их размеры обычно не меняются с течением времени. Размер кист варьируется от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Количество кист также может различаться, хотя большинство пациентов характеризуются наличием < 20 кист в легких с вовлечением < 30 % легочного объема [12–14].

При этом у некоторых пациентов пневмоторакс — единственный манифестирующий признак ББХД. Риск пневмоторакса у пациентов с ББХД в 50 раз выше, чем в общей популяции [15]. При этом стоит отметить, что риск пневмоторакса при ББХД существенно ниже, чем, например, при ЛАМ, который характеризуется увеличением риска в 1 000 раз по сравнению с общей женской популяцией. У 75–82 % больных ББХД пневмоторакс носит рецидивирующий характер, среднее число рецидивов составляет 3,6 случая. Риск развития пневмотораксов зависит от количества, размера, локализации легочных кист, а также наличия семейного анамнеза по развитию данного осложнения. Так, при наличии больших кист в базальных отделах существенно увеличивается риск развития пневмоторакса [8].

Наиболее типичные проявления со стороны кожных покровов при ББХД — это развитие фиброфолликулем, триходиском. Наличие ≥ 5 таких элементов с гистологическим подтверждением хотя бы одного рассматривается в качестве одного из основных критериев для установления диагноза ББХД [8]. Наиболее типичная локализация указанных кожных проявлений — лицо, особенно в области вокруг носа, а также за ушами, в затылочной области и в области верхней половины грудной клетки [11].

Одним из наиболее серьезных проявлений ББХД является рак почки. Опухоли почки встречаются примерно в 30 % случаев, преимущественно у лиц старшей возрастной группы (средний возраст — 50 лет), при этом почти в 50 % случаев являются двусторонними. Гистологический тип опухоли может быть разным — как доброкачественным, так и злокачественным, при этом риск развития рака почки у пациентов с ББХД выше в 7 раз по сравнению с таковым в общей популяции [16].

ББХД представляет собой одну из трех наиболее значимых причин кистозной болезни легких, наравне с ЛАМ и ЛКГЛ. Каждая из указанных нозологий характеризуется некоторыми клиническими и функциональными особенностями, определенной картиной по данным КТВР ОГК, отличиями в клинических проявлениях со стороны других органов и систем.

В связи с низкой частотой встречаемости и плохой осведомленностью врачей о данной патологии случаи ББХД часто принимаются за эмфизему, ЛАМ или другие кистозные заболевания легких. В то же время ранняя диагностика ББХД крайне важна, в т. ч. для своевременного скрининга и выявления рака почек.

При подозрении на ББХД рекомендуется тщательно собирать анамнез, включая семейный, и обследовать больного на предмет характерных изменений на коже, пневмоторакса в анамнезе, кист в легких и опухолей в почках [8].

Следующий этап после клинического обследования — это направление пациента на генетическое тестирование. Генетическое секвенирование у пациентов с типичной картиной ББХД позволяет поставить диагноз в 90 % случаев, в то же время следует помнить о том, что отрицательные результаты тестирования гена *FLCN* не позволяют полностью исключить диагноз [17].

Заключение

Продемонстрированы типичные проявления ББХД с преимущественным вовлечением легких и кожи, со скудными клиническими проявлениями со стороны дыхательной системы, но при этом частыми рецидивами пневмоторакса и наличием крупных кист в легочной паренхиме характерной формы и локализации. Установление диагноза ББХД было существенно облегчено при наличии фиброфолликулем на лице у 1-й пациентки. Обращает на себя внимание также стабильное течение заболевания с точки зрения основных функциональных показателей.

На сегодняшний день отсутствуют специфические методы лечения ББХД, терапия клинических проявлений со стороны дыхательной системы ограничивается мерами профилактики и лечения пневмотораксов. В связи с высоким риском рецидива в настоящее время рекомендуется проводить плевродез после 1-го эпизода спонтанного пневмоторакса [8].

Литература / References

- Marziali V., Geropoulos G., Frasca L. et al. Focus on the pulmonary involvement and genetic patterns in Birt-Hogg-Dubé syndrome: literature review. *Respir. Med.* 2020; 168: 105995. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105995.
- Birt A.R., Hogg G.R., Dubé W.J. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch. Dermatol.* 1977; 113 (12): 1674–1677. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/538004>
- Binet O., Robin J., Vicat M. et al. Fibromes perifolliculaires polyposé colique familiale pneumothorax spontané familial. *Ann. Dermatol. Venerol.* 1986; 113: 928–930.
- Roth J.S., Rabinowitz A.D., Benson M., Grossman M.E. Bilateral renal cell carcinoma in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 29 (6): 1055–1056. DOI: 10.1016/s0190-9622(08)82049-x.
- Gupta N., Sunwoo B.Y., Kotloff R.M. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 475–486. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.010.
- Daccord C., Good J.M., Morren M.A. et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29 (157): 200042. DOI: 10.1183/16000617.0042.2020.
- Lim D.H., Rehal P.K., Nahorski M.S. et al. A new locus-specific database (LSDB) for mutations in the folliculin (FLCN) gene. *Hum. Mutat.* 2010; 31 (1): E1043–1051. DOI: 10.1002/humu.21130.
- Menko F.H., Johannesma P.C., van Moerselaar R.J. et al. A de novo FLCN mutation in a patient with spontaneous pneumothorax and renal cancer; a clinical and molecular evaluation. *Fam. Cancer.* 2013; 12 (3): 373–379. DOI: 10.1007/s10689-012-9593-8.
- Schmidt L.S., Linehan W.M. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nat. Rev. Urol.* 2015; 12 (10): 558–569. DOI: 10.1038/nrurol.2015.206.
- Sattler E.C., Syunyaeva Z., Mansmann U., Steinlein O.K. Genetic risk factors for spontaneous pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Chest.* 2020; 157 (5): 1199–1206. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.019.
- Daccord C., Cottin V., Prévôt G. et al. Lung function in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a retrospective analysis of 96 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 120. DOI: 10.1186/s13023-020-01402-y.
- Abolnik I.Z., Lossos I.S., Zlotogora J., Brauer R. On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax. *Am. J. Med. Genet.* 1991; 40 (2): 155–158. DOI: 10.1002/ajmg.1320400207.
- Tobino K., Gunji Y., Kurihara M. et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. *Eur. J. Radiol.* 2011; 77 (3): 403–409. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.09.004.
- Tobino K., Hirai T., Johkoh T. et al. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioleiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81 (6): 1340–1346. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.03.039.
- Kilincer A., Ariyurek O.M., Karabulut N. Cystic lung disease in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a case series of three patients. *Eurasian J. Med.* 2014; 46 (2): 138–1341. DOI: 10.5152/eajm.2014.31.
- Zbar B., Alvord W.G., Glenn G. et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11 (4): 393–400. Available at: <https://aacrjournals.org/cebp/article/11/4/393/166608/Risk-of-Renal-and-Colonic-Neoplasms-and>
- Sattler E.C., Steinlein O.K. Birt-Hogg-Dubé syndrome. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>

Поступила: 01.02.23

Принята к печати: 01.03.23

Received: February 01, 2023

Accepted for publication: March 01, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии»; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджет-

ного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Авдеев Иван Сергеевич — студент IV курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-47-94; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

Ivan S. Avdeev, 4th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 245-47-94; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

Николенько Александра Михайловна — студентка V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-47-94; e-mail: alexandranik.an@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8299-0025>)

Alexandra M. Nikolenko, 5th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State

Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 245-47-94; e-mail: alexandranik.an@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8299-0025>)

Неклюдова Галина Васильевна — д. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного уч-

реждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Galina V. Nekludova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Участие авторов

Авдеев С.Н. — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста (40 %)

Трушенко Н.В. — написание и редактирование текста (30 %)

Авдеев И.С. — сбор и обработка материала (10 %)

Николенько А.М. — поиск и анализ литературы (10 %)

Неклюдова Г.В. — редактирование текста (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Avdeev S.N. — idea of the article, collecting and processing the material, writing and editing the text (40%)

Trushenko N.V. — writing and editing the text (30%)

Avdeev I.S. — collection and processing of the material (10%)

Nikolenko A.M. — the literature search and analysis (10%)

Neklyudova G.V. — editing the article (10%)

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and writing the article, read and approved the final version before publication.

Окончание. Начало см. на стр. 169

Николай Семенович как ученый и терапевт широкого профиля успешно исследовал актуальные проблемы не только военной, но и гражданской медицины. Он плодотворно работал в области пульмонологии, кардиологии, гастроэнтерологии, ревматологии, клинической фармакологии, физиологии и функциональной диагностики, экстремальной медицины. Глубокие исследования проблемы острых пневмоний позволили Н.С.Молчанову в 1962 г. предложить оптимальную классификацию острых пневмоний по этиологическому принципу (бактериальные, вирусные, обусловленные химическим и физическим раздражением, смешанные), клинико-морфологическим признакам (крупозная, очаговая, интерстициальная формы) и течению (остротекущие, затяжные). Эта классификация и в настоящее время не потеряла своей актуальности, а монографии «Острая пневмония» (1965), «Клиника и лечение острых пневмоний» (1971) стали настольными книгами для многих поколений врачей. Признанием заслуг в области пульмонологии явилось назначение Н.С.Молчанова руководителем проблемной комиссии «Физиология и патология легких» при Ученом совете Министерства здравоохранения СССР и выделение ему президентом АМН СССР персональной академической группы для дальнейшей разработки актуальных проблем легочной патологии. Заслуживают внимания работы Н.С.Молчанова и его учеников по проблемам затянувшихся и хронических пневмоний, хронических неспецифических заболеваний легких, исследования гемодинамики малого круга кровообращения и патогенеза легочного сердца, изучению функции внешнего дыхания у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, применению оксигенотерапии при легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях. В дальнейшем все эти материалы были обобщены в монографиях «Затянувшиеся пневмонии» (1968) и «Хронические пневмонии» (1978).

Николай Семенович — автор более 250 научных публикаций, в т. ч. 4 монографий и 5 учебников. Под его руководством защищены 31 докторская и 58 кандидатских диссертаций.

Николай Семенович являлся видным общественным деятелем. На протяжении многих лет он был заместителем председателя Всесоюзного общества терапевтов (1946–1972), председателем Ленинградского научного общества терапевтов им. С.П.Боткина (1956–1972), заместителем председателя правления Всесоюзного общества «Знание», членом бюро клинического отделения АМН СССР, членом правления Всероссийского общества терапевтов, Всесоюзного общества гастроэнтерологов, Всесоюзного и Ленинградского научных обществ кардиологов, заместителем ответственного редактора раздела «Внутренние болезни» БМЭ, членом редколлегии журналов «Клиническая медицина», «Терапевтический архив», «Вестник АМН СССР» и «Военно-медицинский журнал».

Признанием заслуг Н.С.Молчанова стало избрание его в 1954 г. членом-корреспондентом, а в 1960 г. — действительным членом АМН СССР. В 1968 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель наук РСФСР», а в 1969 г. — звание Героя Социалистического труда, он награжден 4 орденами Ленина, 2 орденами Красного Знамени, 2 орденами Отечественной войны 1-й степени, орденом Отечественной войны 2-й степени, орденом Красной Звезды, медалями «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией», «За победу над Японией» и др.

В памяти коллег и учеников Н.С.Молчанов остался чутким и внимательным врачом и учителем, великолепным клиницистом и педагогом. Несмотря на невероятную занятость, он регулярно проводил клинические разборы, обосновывал диагноз, намечал пути дальнейшего обследования и лечения и никогда не боялся признавать свои ошибки и говорить о несовершенствах тех или иных методов диагностики. Доброта, отзывчивость, проникательность, тактичность, способность заглянуть во внутренний мир больного производили незабываемое впечатление на всех свидетелей его врачебной деятельности.

Имя Николая Семеновича Молчанова золотыми буквами вписано в летопись Военно-медицинской академии и присвоено клинике терапии усовершенствования врачей № 1.

Клиническое наблюдение за пациентом с синдромом Прадера–Вилли

Г.С.Нуралиева^{1,2} ✉, К.Ю.Крючкова¹, В.М.Анохина¹, А.А.Болотская¹, М.М.Кожевникова¹, И.С.Авдеев¹, Г.В.Неклюдова^{1,2}, В.В.Гайнитдинова¹, М.Р.Хазиахметова³, С.Н.Авдеев^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Синдром Прадера–Вилли (СПВ) — мультисистемное заболевание, которое характеризуется нарушением развития нервной системы и вызвано отсутствием экспрессии унаследованных от отца импринтированных генов, расположенных на длинном плече 15-й хромосомы в области q11.2-q13.1. Последствиями СПВ являются развитие когнитивных и поведенческих нарушений, гипоталамическая дисфункция, поражение эндокринной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, дыхательной и других систем. СПВ является наиболее частой причиной наследственного ожирения. Последствием ожирения у пациентов является развитие синдрома ожирения-гиповентиляции, который сопровождается дыхательной недостаточностью. **Целью** работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациенткой 28 лет, обратившейся с клиническими проявлениями острой гиперкапнической дыхательной недостаточности. **Заключение.** На основании анамнестических и клинических проявлений пациентке подобрана респираторная поддержка (неинвазивная вентиляция легких). Своевременная диагностика и лечение дыхательной недостаточности имеют важное прогностическое значение (улучшение качества и продолжительности жизни).

Ключевые слова: синдром Прадера–Вилли, дыхательная недостаточность, синдром ожирения-гиповентиляции, синдром обструктивного апноэ сна, неинвазивная вентиляция легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

© Нуралиева Г.С. и соавт., 2023

Для цитирования: Нуралиева Г.С., Крючкова К.Ю., Анохина В.М., Болотская А.А., Кожевникова М.М., Авдеев И.С., Неклюдова Г.В., Гайнитдинова В.В., Хазиахметова М.Р., Авдеев С.Н. Клиническое наблюдение за пациентом с синдромом Прадера–Вилли. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 273–278. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-273-278

Clinical case of a patient with Prader – Willi syndrome

Galiya S. Nuralieva^{1,2} ✉, Kira Yu. Kryuchkova¹, Valeria M. Anokhina¹, Anastasia A. Bolotskaya¹, Maria M. Kozhevnikova¹, Ivan S. Avdeev¹, Galina V. Nekludova^{1,2}, Viliya V. Gaynitdinova¹, Milyaush R. Khaziakhmetova³, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City": ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Abstract

Prader – Willi syndrome (PWS) is a rare multisystem disease caused by a developmental disorder of the nervous system. The syndrome is associated with an imprinting defect, i.e. lack of expression of paternal genes on chromosome 15 q11.2q13.1. This genetic defect leads to cognitive and behavioral disorders; hypothalamic dysfunction; endocrine, cardiovascular, musculoskeletal, respiratory, and other disorders. PWS is the most frequent cause of hereditary obesity. In turn, the obesity causes the obesity-hypoventilation syndrome and respiratory failure. The aim of this article was to describe a clinical case of 28-year-old female who presented with acute hypercapnic respiratory failure. Conclusion. The patient was treated with respiratory support (non-invasive ventilation). The timely diagnosis and treatment of respiratory failure is important for the outcome as it can improve the patient's quality of life and the life expectancy.

Key words: Prader – Willi syndrome, respiratory failure, obesity-hypoventilation syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, noninvasive ventilation.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was not sponsored.

© Nuralieva G.S. et al., 2023

For citation: Nuralieva G.S., Kryuchkova K.Yu., Anokhina V.M., Bolotskaya A.A., Kozhevnikova M.M., Avdeev I.S., Nekludova G.V., Gaynitdinova V.V., Khaziakhmetova M.R., Avdeev S.N. Clinical case of a patient with Prader – Willi syndrome. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 273–278 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-273-278

Синдром Прадера–Вилли (СПВ) представляет собой мультисистемное заболевание, которое характеризуется нарушением развития нервной системы и вызвано отсутствием экспрессии унаследованных от отца импринтинговых генов, расположенных на длинном плече 15-й хромосомы в области q11.2–q13.1 [1, 2]. Геномный импринтинг – это эпигенетическое явление, при котором фенотип изменяется в зависимости от пола родителя, передающего аллель гена, и возникает в результате эпигенетических изменений. Модификация специфических генов или сегментов ДНК происходит на этапе гаметогенеза и осуществляется посредством метилирования ДНК [3, 4].

СПВ является наиболее частой причиной наследственного ожирения [5, 6]. По данным исследований, от СПВ страдают 350 000–400 000 человек в мире, а распространенность заболевания составляет примерно 1 случай на 10 000–30 000 новорожденных [3].

Основными последствиями СПВ являются развитие когнитивных и поведенческих нарушений, гипоталамическая дисфункция, поражение эндокринной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, дыхательной и других систем (рис. 1).

Гипоталамическая дисфункция становится причиной многочисленных клинических проявлений у пациентов с СПВ, таких как неонатальная гипотония, центральный гипогонадизм, задержка развития, низкий рост, гиперфагия, расстройство терморегуляции и болевой чувствительности, дневная сонливость и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [7, 8].

Клиническое наблюдение

Пациентка К. 28 лет в июне 2014 г. обратилась в приемное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, снижение толерантности к физической нагрузке, сонливость, утренние головные боли, нарушение качества сна, эпизоды остановки дыхания во время сна, приступы удушья в ночное время.

Из анамнеза известно, что у пациентки с детства отмечалась избыточная масса тела, задержки в психическом и физическом развитии. В возрасте 6 лет проведено генетическое исследование, по результатам которого установлен диагноз СПВ. Окончила среднюю школу, затем кинологический колледж, социально адаптирована, работала кинологом.

На фоне СПВ у больной развивалась первичная аменорея, генитальный инфантилизм 2-й степени тяжести и сахарный диабет 2-го типа. В 10 лет впервые развилась гипергликемия до 12 ммоль / л, рекомендовано низкоуглеводное питание. В 2001 г. в результате несоблюдения диеты и обострения хронической инфекции поступила в стационар Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» с гипергликемией и кетоацидозом. Проводилась дробная инсулинотерапия, выписана с рекомендациями по диете. С 2000 по 2008 гг. больная часто госпитализировалась в детские эндокринологические стационары по поводу гипергликемии, получала дробную инсулинотерапию. В 2005 г. назначен гликлазид МВ 30 мг в сутки, с 2008 г.

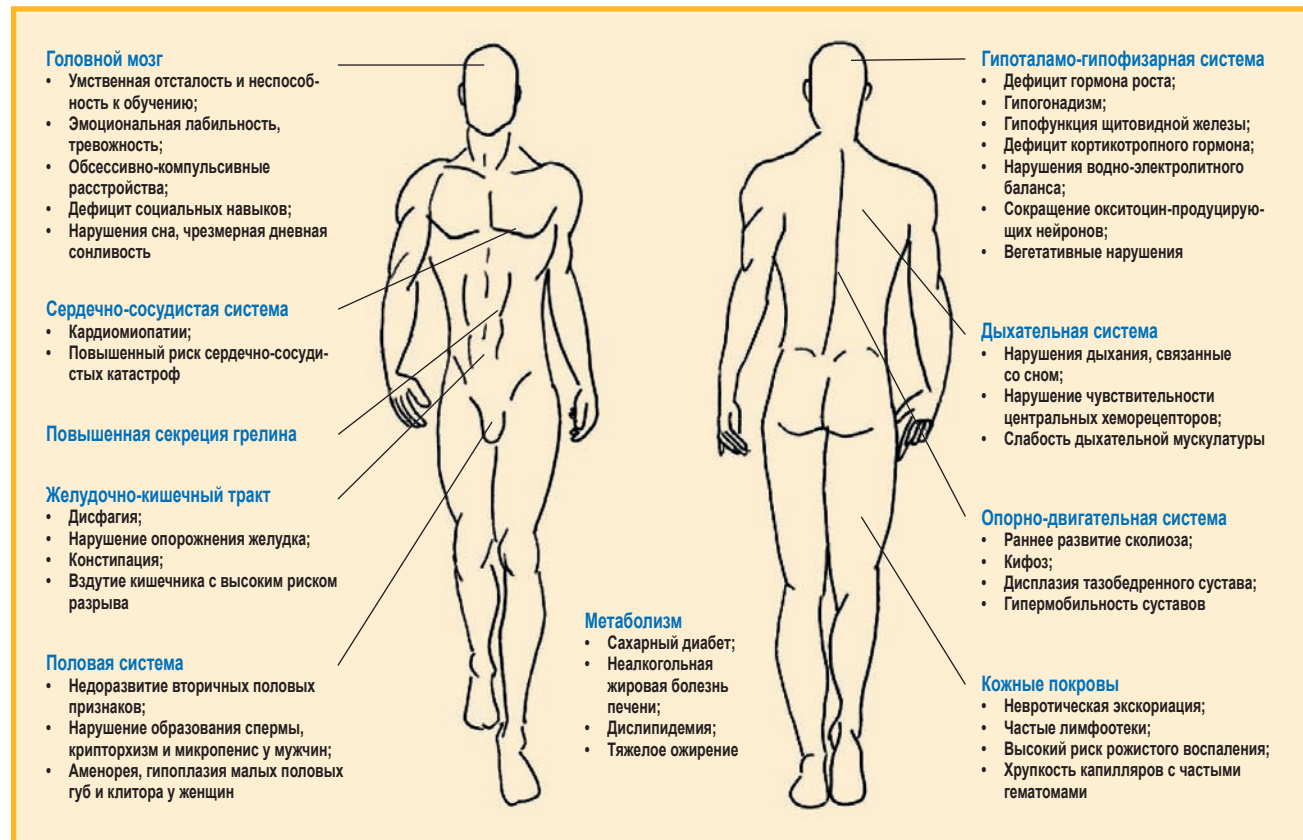


Рис. 1. Соматические и психокогнитивные расстройства, ассоциированные с синдромом Прадера–Вилли

Figure 1. Somatic and psychocognitive disorders associated with Prader – Willi syndrome

на фоне негативной клинической картины (эпизоды потери сознания, жажда, общая слабость, судороги) пациентка переведена на инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, но целевого уровня гликемии достичь не удалось; в течение нескольких лет происходили эпизоды декомпенсации сахарного диабета.

Одышка появилась за несколько месяцев до обращения и постепенно усиливалась. С 2013 г. у пациентки возникали приступы удушья, диагностирована бронхиальная астма (БА) атопическая (сенсibilизация к эпидермальным, бытовым аллергенам). Рекомендовано лечение ингаляционными глюкокортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия. Однако данную терапию пациентка регулярно не получала.

С 2000 г. пациентка страдала варикозной болезнью нижних конечностей, осложненной частыми тромбозами, в 2006–2009 гг. многократно проводилась склеротерапия. В результате осмотра ангиохирургом в июне 2014 г. рекомендована терапия препаратами детралекс (по 1 таблетке 2 раза в сутки), ксарелто 20 мг в сутки и эластическая компрессия.

Также с 2009 г. страдала аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз, проводилась заместительная терапия левотироксином. В 2012 г. диагностирована артериальная гипертензия, назначены эгилок, лизиноприл, левемир.

В связи с ухудшением состояния в виде прогрессирующего одышки, приступов удушья, сонливости, которые наблюдались в течение 2 мес., пациентка госпитализирована в стационар, проведено обследование и лечение.

При поступлении состояние пациентки тяжелое, тяжесть обусловлена дыхательной недостаточностью (диспноэ, тахипноэ, гипоксемия со снижением сатурации кислородом артериальной крови (SpO_2) – до 70 %), несколько затормо-

жена. При осмотре обращает на себя внимание высокий, узкий лоб пациентки, миндалевидный разрез глазных щелей с тонкими опущенными веками, сколиоз, гипоплазия хрящей ушных раковин. Кожные покровы сухие, отмечены места расчесов, покрытые корками, трофические изменения кожи голеней и отеки нижних конечностей. Подкожно-жировая клетчатка развита чрезмерно, распределена по смешанному типу.

Рост – 146 см, масса тела – 125 кг. Индекс массы тела (ИМТ) – 58,6 кг / м². При пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа не увеличена. При аускультации в легких выслушивалось везикулярное дыхание, сухие хрипы, преимущественно в нижних отделах. Частота дыхательных движений – 26 в минуту, SpO_2 – 68 % на воздухе. Сердечные тоны приглушены, ритмичны, пульс хорошего наполнения, 100 в минуту. Артериальное давление – 170 / 100 мм рт. ст. Система пищеварения без особенностей, живот мягкий, безболезненный, участвовал в дыхании всеми отделами, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. Диурез свободный, безболезненный.

По результатам лабораторных анализов определялся вторичный эритроцитоз: гемоглобин – 158 г / л, эритроциты – $5,3 \times 10^{12}$ / л. Общий IgE – 220 ед. / мл.

В ходе обследования у пациентки выявлены респираторный ацидоз (pH – 7,28), гиперкапния (парциальное напряжение углекислого газа ($PaCO_2$) – 90,6 мм рт. ст.), гипоксемия (парциальное напряжение кислорода в крови – 48,4 мм рт. ст.).

При проведении кардиореспираторного скрининга у пациентки определен СОАС тяжелой степени:

- индекс апноэ / гипопноэ – 55,4 в час (норма ≤ 5 в час);
- минимальная SpO_2 – 56 %;
- средний уровень SpO_2 – 76 % (рис. 2).

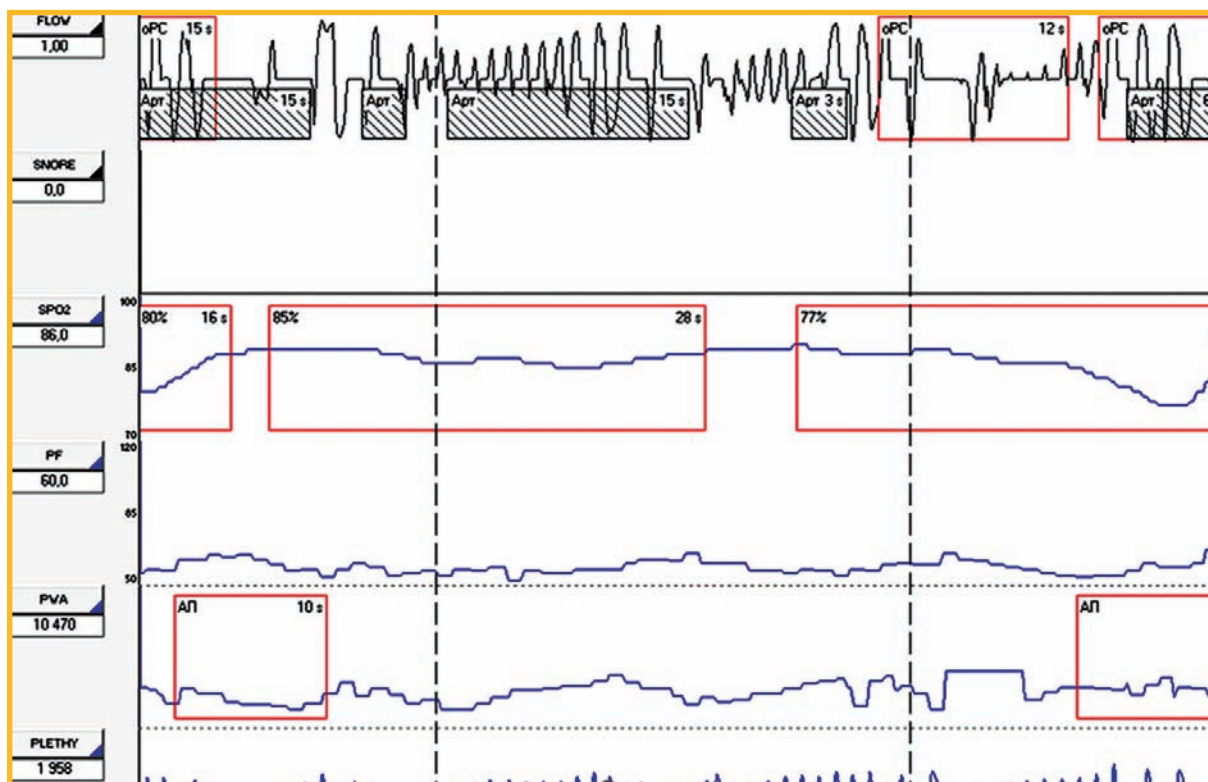


Рис. 2. Данные кардиореспираторного скрининга
Figure 2. Cardio-respiratory screening data

При проведении *спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста* получены следующие данные:

- форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 1,36 л (46,6 %_{долж.});
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 1,21 л (47,5 %_{долж.});
- соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 89,0 %;
- общая емкость легких (ОЕЛ) — 2,95 л (76,8 %_{долж.});
- диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) — 0,49,6 %_{долж.}

При эхокардиографии с доплеровским анализом фракция выброса левого желудочка не снижена и составила 57 %, отмечается дилатация правого желудочка и правого предсердия, выявлены митральная регургитация 2-й степени и трикуспидальная регургитация 2-й степени, систолическая функция правого желудочка удовлетворительная, регистрировалось нарушение диастолической функции правого желудочка по типу нарушения релаксации. Расчетное систолическое давление в легочной артерии составило 60 мм рт. ст.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования глубоких и поверхностных вен нижних конечностей справа лоцирован тромбированный варикозно расширенный приток вены без перехода на ее ствол, тромбы в просвете плотные, в виде линейных тяжей, верхушка тромба не флотировала. Также проведена компьютерная томография легких с контрастированием, признаков тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не выявлено.

Учитывая наличие у больной гиперкапнической острой дыхательной недостаточности, инициирована инвазивная вентиляция легких в режиме *ВІРАР ST*, которая позволила разрешить гиперкапнический респираторный ацидоз.

За время наблюдения у пациентки в 2015 и в 2017 гг. выявлены эпизоды ТЭЛА с развитием инфарктных пневмоний. В январе 2016 г. выявлен тромбоз большой подкожной вены с участком флотации, а также тромбоз глубоких вен голени. Пациентка принимала дабигатран, затем ривароксабан. В связи с недостаточной эффективностью проводимой антикоагулянтной терапии в феврале 2016 г. пациентке имплантирован кава-фильтр. В апреле 2016 г. пациентка проконсультирована в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где исключена тромбофилия, обнаружено некоторое снижение протеина С (67 %) и гетерозиготный полиморфизм *MTNFR 677*. Рекомендовано продолжить терапию пероральными антикоагулянтами (варфарин) под контролем международного нормализованного отношения.

В апреле 2017 г. в связи с высокой вариабельностью гликемии ($HbA1c > 7\%$), высокой инсулинорезистентностью и необходимостью использования аналогов инсулина ультракороткого действия переведена на инсулинотерапию через инсулиновую помпу *Accu Chek Combo* (суточная доза инсулина — 100 ед.). На фоне этого отмечена стабилизация состояния и снижение показателей гликемии.

На фоне респираторной поддержки и медикаментозной терапии у пациентки рецидивов острой дыхательной недостаточности и бронхообструкции (респираторная поддержка в течение 4 лет) не отмечено. Однако несмотря на проводимое лечение, на фоне тяжелого отягощенного анамнеза заболевания и сопутствующей патологии у больной неоднократно развивалась декомпенсация сахарного диабета и ТЭЛА с развитием инфарктной пневмонии, что явилось причиной летального исхода в 2019 г.

Обсуждение

Накапливается все больше данных, подтверждающих, что локусы 11–13 отцовской 15-й хромосомы, недостаточная экспрессия которых приводит к развитию СПВ, имеют решающее значение для развития и функционирования гипоталамуса. Это объясняет преобладание у пациентов с СПВ признаков гипоталамического синдрома, характеризующегося нарушением вегетативных, эндокринных и метаболических функций, поведенческими и пищевыми расстройствами [9].

У пациентки отмечались выраженные нарушения со стороны респираторной системы в виде синдрома ожирения-гиповентиляции (СОГ) и СОАС. Критериями диагностики СОГ у пациентки послужили морбидное ожирение ($ИМТ = 55\text{ кг / м}^2$); ночные нарушения дыхания; гиперкапния ($PaCO_2 = 90\text{ мм рт. ст.}$), тяжелая гипоксемия; нарушение легочной вентиляции по рестриктивному типу (снижение ОЕЛ и ЖЕЛ), микроателектазы базальных отделов легких и относительное повышение сердечного выброса.

Развитие СОГ и СОАС у больной может быть вызвано несколькими причинами. При гипоталамической дисфункции развиваются расстройства дыхания, связанные со сном, а также дисбаланс газового состава крови [10, 11]. Наличие у пациентки тяжелого ожирения также является одним из ключевых факторов, обуславливающих нарушение вентиляции легких. При ожирении происходит снижение амплитуды движения стенок грудной клетки и диафрагмы, а также увеличение жировых отложений в стенках верхних дыхательных путей [12]. Еще одной причиной могут являться гипотония и дефицит мышечной массы, которые у лиц с СПВ являются причиной слабости дыхательной мускулатуры, снижения тонуса верхних дыхательных путей и способствуют развитию гиповентиляции и СОАС [13]. Альвеолярная гиповентиляция вследствие ожирения и сопутствующая патология (СОАС) обусловили развитие легочной гипертензии, что является частым осложнением у пациентов с СОГ [14].

В связи с выявленными бронхообструкцией и бронхоспазмом в 2013 г. у пациентки диагностирована БА. Выраженные респираторные симптомы, частые обострения и госпитализации, а также ожирение позволяют предположить наличие у больной атопического фенотипа БА, ассоциированного с ожирением. Механизмы, вызывающие БА у пациентов с ожирением, включают в себя не одно звено — известно о большом количестве разных факторов, включая воспаление и иммунометаболическую дисрегуляцию [15, 16], дисбактериоз [17], митохондриальную дисфункцию [18], активацию рецепторов свободных жирных кислот [19], глюкагоноподобный пептидный путь. Гипергликемия и гиперинсулинемия могут способствовать гиперреактивности бронхов и их ремоделированию из-за повреждения эпителия и индукции пролиферации гладких миоцитов дыхательных путей [20]. Так, в дыхательных путях у пациентов с ожирением возникает избыточный окислительный стресс, который, в частности, связан со снижением

биодоступности аргинина — субстрата для синтеза NO. Сам избыток жирных кислот приводит к повышению продукции Th1 и Th17, а следовательно, вызывает гиперпродукцию интерлейкинов-17, -6, -33, фактора некроза опухоли- α , нейтрофилез. При наличии всех этих факторов наблюдается обструкция дыхательных путей и снижается ответ на глюкокортикостероиды.

Отмечается, что у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, заболевание протекает тяжелее — отмечается более высокая частота обострений, снижение терапевтического контроля и качества жизни по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Таким образом, в данном клиническом наблюдении при наличии БА, СОАС и СОГ у пациентки отмечено усугубление течения заболевания и снижение ответа на терапию, что внесло весомый вклад в коморбидность больной.

Заключение

Особенностью СПВ, как и многих других генетических синдромов, являются полиморбидность и низкая продолжительность жизни пациентов. При ведении пациентки потребовалось слаженное взаимодействие врачей многих специальностей: пульмонологов, эндокринологов, сосудистых хирургов, кардиологов, гинекологов, неврологов. В результате была подобрана терапия, которая позволила стабилизировать состояние пациентки в течение 4 лет, а респираторная поддержка, проводимая в домашних условиях в течение всего периода наблюдения, позволила избежать рецидивов острой дыхательной недостаточности, улучшить качество жизни и сохранить работоспособность. Продолжительность жизни пациентки составила 28 лет, что, по данным литературы, превышает выживаемость многих пациентов с этим заболеванием.

Литература / References

- Yang-Li D., Fei-Hong L., Hui-Wen Z. et al. Recommendations for the diagnosis and management of childhood Prader-Willi syndrome in China. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 221. DOI: 10.1186/s13023-022-02302-z.
- Tauber M., Hoybye C. Endocrine disorders in Prader-Willi syndrome: a model to understand and treat hypothalamic dysfunction. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (4): 235–246. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00002-4.
- Butler M.G. Prader-Willi syndrome: obesity due to genomic imprinting. *Curr. Genomics.* 2011; 12 (3): 204–205. DOI: 10.2174/138920211795677877.

- Bittel D.C., Butler M.G. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev. Mol. Med.* 2005; 7 (14): 1–20. DOI: 10.1017/S1462399405009531.
- Angulo M.A., Butler M.G., Cataletto M.E. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J. Endocrinol. Invest.* 2015; 38 (12): 1249–1263. DOI: 10.1007/s40618-015-0312-9.
- Cassidy S.B., Driscoll D.J. Prader-Willi syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009; 17 (1): 3–13. DOI: 10.1038/ejhg.2008.165.
- Chung M.S., Langouët M., Chamberlain S.J., Carmichael G.G. Prader-Willi syndrome: reflections on seminal studies and future therapies. *Open Biol.* 2020; 10 (9): 200195. DOI: 10.1098/rsob.200195.
- Muscogiuri G., Formoso G., Pugliese G. et al. Prader-Willi syndrome: an update on endocrine and metabolic complications. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2019; 20 (2): 239–250. DOI: 10.1007/s11154-019-09502-2.
- Åkefeldt A. Water intake and risk of hyponatraemia in Prader-Willi syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2009; 53 (6): 521–528. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2009.01169.x.
- Cotton S., Richdale A. Brief report: parental descriptions of sleep problems in children with autism, Down syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Res. Dev. Disabil.* 2006; 27 (2): 151–161. DOI: 10.1016/j.ridd.2004.12.003.
- Cielo C.M., Marcus C.L. Central Hypoventilation syndromes. *Sleep Med. Clin.* 2014; 9 (1): 105–118. DOI: 10.1016/j.jsmc.2013.10.005.
- Hertz G., Cataletto M., Feinsilver S.H., Angulo M. Developmental trends of sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome: the role of obesity. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 56 (2): 188–190. DOI: 10.1002/ajmg.1320560215.
- Hákonarson H., Moskovitz J., Daigle K.L. et al. Pulmonary function abnormalities in Prader-Willi syndrome. *J. Pediatr.* 1995; 126 (4): 565–570. DOI: 10.1016/S0022-3476(95)70350-0.
- Festen D.A.M., De Weerd A.W., van den Bossche R.A.S. et al. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (12): 4911–4915. DOI: 10.1210/jc.2006-0765.
- Leiria L.O.S., Martins M.A., Saad M.J.A. Obesity and asthma: beyond TH2 inflammation. *Metabolism.* 2015; 64 (2): 172–181. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.002.
- Yuan Y., Ran N., Xiong L. et al. Obesity-related asthma: immune regulation and potential targeted therapies. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 1943497. DOI: 10.1155/2018/1943497.
- Martinez F.D., Guerra S. Early origins of asthma role of microbial dysbiosis and metabolic dysfunction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (5): 573–579. DOI: 10.1164/rccm.201706-1091PP.
- Bhatraju N.K., Agrawal A. Mitochondrial dysfunction linking obesity and asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (Suppl. 5): S368–373. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-042AW.
- Mizuta K., Matoba A., Shibata S. et al. Obesity-induced asthma: Role of free fatty acid receptors. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2019; 55 (1): 103–107. DOI: 10.1016/j.jdsr.2019.07.002.
- Nguyen D.V., Linderholm A., Haczku A., Kenyon N. Obesity-related, metabolic asthma: a new role for glucagon-like peptide 1 agonists. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (3): 162–164. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30051-6.

Поступила: 03.02.23

Принята к печати: 03.03.23

Received: February 03, 2023

Accepted for publication: March 03, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Нуралиева Галия Сериковна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Galiya S. Nuralieva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: galia32@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4726-4906>)

Крючкова Кира Юрьевна — студентка V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: kira.kruchkova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Kira Yu. Kryuchkova, 5th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: kira.kruchkova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Анохина Валерия Максимовна — студентка V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: valeriia.anokhina@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0401-3023>)

Valeria M. Anokhina, 5th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: valeriia.anokhina@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0401-3023>)

Болотская Анастасия Александровна — студентка V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: NastasiaBolotskaia@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5867-1152>)

Anastasia A. Bolotskaya, 5th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: NastasiaBolotskaia@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5867-1152>)

Кожевникова Мария Михайловна — студентка V курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: m.kozhevnikova2708@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1172-9695>)

Maria M. Kozhevnikova, 5th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: m.kozhevnikova2708@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1172-9695>)

Авдеев Иван Сергеевич — студент IV курса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-47-94; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

Ivan S. Avdeev, 4th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 245-47-94; e-mail: ivan.avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2070-3497>)

Неклюдова Галина Васильевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых

методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Galina V. Nekludova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Гайнитдинова Вилия Вилевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 780-08-50; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Viliya V. Gaynitdinova, Doctor of Medicine, Professor of Pulmonology Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 780-08-50; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Хазиахметова Милаяш Равилевна — заведующая отделением эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 465-58-92; e-mail: milayshar@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3450-5659>)

Milyaush R. Khaziakhmetova, Head of the Department of Endocrinology, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City"; tel.: (495) 465-58-92; e-mail: milayshar@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3450-5659>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology"; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Нуралиева Г.С. — сбор и обработка материала, написание текста, концепция и дизайн исследования

Крючкова К.Ю. — сбор и обработка материала, написание текста

Анохина В.М. — сбор и обработка материала, написание текста

Болотская А.А. — сбор и обработка материала, написание текста

Кожевникова М.М. — сбор и обработка материала, написание текста

Авдеев И.С. — сбор и обработка материала

Неклюдова Г.В. — сбор и обработка материала, концепция и дизайн исследования

Гайнитдинова В.В. — сбор и обработка материала

Хазиахметова М.Р. — сбор и обработка материала

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Nuralieva G.S. — collection and processing of the findings, writing the article, development of the study concept and design

Kryuchkova K.Yu. — collection and processing of the findings, writing the article

Anokhina V.M. — collection and processing of the findings, writing the article

Bolotskaya A.A. — collection and processing of the findings, writing the article

Kozhevnikova M.M. — collection and processing of the findings, writing the article

Avdeev I.S. — collection and processing of the findings

Nekludova G.V. — collection and processing of the findings, development of the study concept and design

Gainitdinova V.V. — collection and processing of the findings

Khaziakhmetova M.R. — collection and processing of the findings

Avdeev S.N. — concept and design of the study, approval of the final version of the article

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности у больного с немалиновой миопатией

А.Г.Чучалин¹, Т.О.Амирова^{2,3}, О.Н.Бродская¹ ✉, А.В.Баранова^{4,5}, И.Н.Бутюгина^{6,7}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Клиника «Laboratoires Reunis, Dr. Amirova»: 119296, Россия, Москва, Ленинский просп., 62 / 1

³ Школа прецизионной метаболомной медицины, Институт PreventAge: 119296, Россия, Москва, Ленинский просп., 62 / 1

⁴ Школа системной биологии (SBS), Университет Джорджа Мейсона: 4400 University Dr, 22030, Фэрфакс, Вирджиния, США

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

⁷ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Нейромышечные заболевания нередко сопряжены с целым спектром респираторных осложнений, представляющих для врачей-пульмонологов трудную диагностическую и терапевтическую задачу. **Целью** работы явилось рассмотрение подходов к поиску генетических причин и оказанию респираторной поддержки пациенту с наследственной миопатией на примере клинического наблюдения за мужчиной, у которого немалиновая миопатия (НМ) диагностирована в возрасте старше 50 лет. Представлены алгоритмы диагностики и лечения, позволившие успешно контролировать состояние пациента в течение 4 лет. При секвенировании полного экзема у пациента выявлена НМ — редкая генетически детерминированная патология скелетных мышц. При НМ к жизнеугрожающим состояниям относится синдром дыхательной недостаточности (ДН). Тяжесть и особенности клинического течения значительно различаются в зависимости от конкретных мутаций. Типичное течение НМ характеризуется генерализованной медленно прогрессирующей миопатией, а манифестация ДН может быть спровоцирована сопутствующими заболеваниями. **Заключение.** Особенности течения и подходы к терапии ДН при НМ изучены недостаточно. По данным клинического наблюдения показано, что точный генетический диагноз установлен при секвенировании полного экзема, при этом оценены прогноз и вклад сопутствующих заболеваний в картину болезни. Проведение неинвазивной вентиляции легких способствовало компенсации ДН и разрешению симптомов правожелудочковой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: немалиновая миопатия, гиперкапническая дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких, легочное сердце.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Статья является описанием клинического наблюдения, при этом одобрения этического комитета не требуется. При поступлении в стационар перед проведением всех исследований пациент подписывал все стандартные формы добровольного информированного согласия.

© Чучалин А.Г. и соавт., 2023

Для цитирования: Чучалин А.Г., Амирова Т.О., Бродская О.Н., Баранова А.В., Бутюгина И.Н. Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности у больного с немалиновой миопатией. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 279–286. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-279-286

Hypercapnic respiratory failure in a patient with nemaline myopathy

Aleksandr G. Chuchalin¹, Tatyana O. Amirova^{2,3}, Olga N. Brodskaya¹ ✉, Ancha V. Baranova^{4,5}, Irina N. Butyugina^{6,7}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Clinic “Laboratoires Reunis, Dr. Amirova”: Leninskiy prosp. 62/1, 119296, Moscow, Russia

³ PreventAge Institute: Leninskiy prosp. 62/1, 119296, Moscow, Russia

⁴ School of Systems Biology (SBS), George Mason University, Fairfax: Virginia, USA, 4400 University Dr, Fairfax, VA 22030

⁵ Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

⁶ State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

⁷ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Neuromuscular diseases are often associated with a range of respiratory complications, presenting both diagnostic and therapeutic challenges for pulmonologists. **The aim** of this article is to discuss search of genetic causes and means of respiratory support in case of a man who was diagnosed with NM after 50 years of age. The selected diagnostic and treatment algorithms allowed for successful control of the patient's condition for 4 years. Whole exome sequencing identified nemaline myopathy (NM), a rare genetically-determined skeletal muscle pathology. Respiratory failure syndrome is considered a life-threatening condition in NM. The severity and characteristics of the clinical course vary depending on the specific mutations. The typical course of NM is characterized by generalized, slowly progressive myopathy, and the manifestation of respiratory failure may be triggered by comorbidities. **Conclusion.** The course and management of respiratory failure in NM are poorly understood. Whole exome sequencing made it possible to establish genetic diagnosis, evaluate prognosis and the contribution of comorbidities to the patient's condition. Non-invasive ventilation compensated the respiratory failure and resolved the symptoms of right ventricular heart failure.

Key words: nemaline myopathy; hypercapnic respiratory failure; noninvasive ventilation; right heart failure.

Conflict of interests. The authors declared no conflicts of interest.

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. The article is a description of a clinical case, and the approval of the ethical committee is not required. The patient signed all standard forms of voluntary informed consent upon admission to the hospital, before all tests and investigations.

© Chuchalin A.G. et al., 2023

For citation: Chuchalin A.G., Amirova T.O., Brodskaya O.N., Baranova A.V., Butyugina I.N. Hypercapnic respiratory failure in a patient with nemaline myopathy. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 279–286 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-279-286

Нейромышечные заболевания сопряжены с многочисленными респираторными осложнениями, вызывающими диагностические и терапевтические затруднения у врачей-пульмонологов.

Немалиновая миопатия (НМ) относится к редким формам поражения мышечной системы и встречается с частотой примерно 1 : 50 000 [1]. Типичная НМ сопровождается генерализованной мышечной слабостью, вследствие которой пациенты могут испытывать трудности с передвижением, глотанием (дисфагия), самообслуживанием. При физикальном осмотре следует обратить внимание на выявление деформаций стоп, сколиоза, контрактур суставов. В более тяжелых случаях поражаются респираторные мышцы, что является причиной развития дыхательной недостаточности (ДН). В зависимости от степени тяжести клинических проявлений и возраста начала заболевания болезнь классифицируется на 6 фенотипов [2]. Тяжесть клинических проявлений НМ и прогрессирующий характер течения зависят от генетической конструкции пациента и, вероятно, сопутствующих заболеваний.

На сегодняшний день описаны по крайней мере 12 генов, мутации в которых вызывают НМ [2]. Данные гены кодируют структурные белки саркомеров.

Характерная картина отмечается при биопсии у больных НМ. Доля красных мышечных волокон увеличена, в них видны скопления небольших тонких палочек или нитей, которые идентифицируются как немалиновые тельца. Термин НМ происходит от греческого слова “*nema*” (нить), описывающего форму немалиновых телец [3]. Однако биопсия не может служить определяющим критерием диагностики этого заболевания, т. к. описаны пациенты с НМ и отсутствием немалиновых телец [2]. Это связывают с типом и локализацией мутации. Например, немалиновые тельца при мутациях С-конца небулина могут быть не видны, что затрудняет диагностику.

Большинство случаев НМ возникают в результате мутаций в одном из двух генов — небулине (*NEB*) или скелетном α -актине-1 (*ACTA1*) [1, 2]. Мутации в других генах, связанных с НМ, составляют лишь небольшой процент случаев [1, 2]. База данных Между-

народного консорциума немалиновой миопатии (*The International Nemaline Myopathy Consortium Database*) содержит упоминание о более чем 500 пациентах с данной патологией [2].

Несмотря на прогресс в понимании молекулярно-генетических основ этого орфанного заболевания, лекарственные средства для его терапии не разработаны. Однако для прогнозирования течения заболевания и создания лечебного алгоритма чрезвычайно важно установление генетического диагноза.

Целью работы явилось рассмотрение подходов к поиску генетических причин и оказанию респираторной поддержки пациенту с наследственной миопатией на примере клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

Пациент 54 лет находится под наблюдением с 2018 г. по настоящее время. Дебют НМ отмечен в младенческом возрасте.

В декабре 2018 г. больной госпитализирован в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы с жалобами на прогрессирующую одышку. Одышка наблюдалась в покое, усиливалась при физической нагрузке (3 балла по модифицированной шкале одышки (*The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC) и в положении лежа, также беспокоили симметричные отеки стоп и голеней. Важно отметить, что пациент не предъявлял жалоб на дисфагию и затруднение с откашливанием мокроты. Пациент рожден от близкородственного брака и с детства страдает вялым нижним парапарезом, схожие симптомы наблюдаются у родного младшего брата.

Пациент многократно проходил обследования у неврологов и генетиков для определения причины парапареза. Исследованы и не были найдены мутации, отвечающие за моторно-сенсорные нейропатии с рецессивным типом наследования FGD4, SH3TC2, FIG4, GDAP1. Не обнаружены делеции 7–8-го экзонов гена *SMN1*. Исключены некоторые наследственные формы мышечной дистрофии: CAPN3, DMD, EMD, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, TCAP, FKRP, POMT1, ANO5, FKTN, ISPD, LMNA, CAV3, а также болезнь Нимана–Пика.

Несмотря на проведенное генетическое исследование, сформулировать клинический и генетический диагнозы не удавалось.

Качество жизни резко изменилось в январе 2015 г., когда в результате падения с лестницы пациент получил компрессионный перелом Th11–12, в связи с чем длительно соблюдал постельный режим. В этот период возник эпизод одышки и кратковременной потери сознания, пациент был госпитализирован, его состояние расценено врачами как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Диагноз подтвержден по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) с контрастированием.

В течение 2015–2016 гг. пациент трижды, с интервалом примерно 4 мес., госпитализировался по месту жительства с диагнозом ТЭЛА, диагноз подтверждался по данным КТ ОГК с контрастированием, трижды проводился селективный тромболизис, при 3-й госпитализации (сентябрь 2016 г.) осуществлена баллонная ангиопластика.

По данным медицинской документации, в сентябре 2016 г. систолическое давление в легочной артерии (ЛА) составляло 80 мм рт. ст. В связи с сохранением и прогрессированием одышки в январе 2017 г. для исключения хронической постромбоэмболической легочной гипертензии пациент госпитализирован в учреждение экспертного уровня — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Однако по результатам ангиопульмонографии обструкция ЛА и ее ветвей исключена, при инвазивном исследовании гемодинамики малого круга кровообращения значимого повышения давления в ЛА (систолическое давление — 35 мм рт. ст., диастолическое — 14 мм рт. ст., среднее — 21 мм рт. ст.) не выявлено. Внимание акцентировано на расширении правого желудочка (ПЖ) и нарушении его систолической функции. Рецидивирующий характер ТЭЛА побудил к проведению исследований на предмет наследственной тромбофилии. По результатам генетического исследования методом полимеразной цепной реакции выявлено несколько полиморфизмов, предрасполагающих к нарушению свертываемости крови.

Фибриноген:

- полиморфизм генов свертывания — гетерозигота FGB (-148 C->T) FGB (-455 G->A);
- нарушения в фолатном цикле — гетерозигота MTHFR (1298 A>C), MTRR (2756 A>G), MTRR (66 A>G);
- нарушение агрегации тромбоцитов — полиморфизм GPIBA (VNTR (A, B, C, D)).

Уровень гомоцистеина — в норме.

Назначено лечение варфарином.

После выписки из референс-центра общее состояние пациента продолжало ухудшаться: прогрессировала одышка, значительно снизилась толерантность к физической нагрузке, наблюдались слабость, головные боли. Позже присоединились отеки голеней.

При поступлении в стационар — состояние средней тяжести, сознание ясное, пациент абсолютно адекватен, способен к самообслуживанию. При осмотре отмечался вялый нижний парапарез, симметричные мягкие отеки голеней и стоп, стигмы дисэмбриогенеза — высокое готическое небо, вытянутое гипомимичное лицо, ретрогнатия. Индекс массы тела — 22 кг / м². Частота дыхания — 20 в минуту, дыхание жесткое, хрипы не выслушивались. Частота сердечных сокращений — 80 в минуту, ритм сердца правильный.

Обращала на себя внимание гипоксемия, усугубляющаяся в горизонтальном положении тела. Сатурация кислородом крови (SpO₂) по данным пульсоксиметрии

в положении сидя — 84 %, в положении лежа — снижалась на 10 % (до 74 %). При исследовании газов артериальной крови и кислотно-основного состояния выявлена хроническая гиперкапническая декомпенсированная ДН (парциальное давление кислорода (PaO₂) в положении сидя — 42 мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа (PaCO₂) — 74,2 мм рт. ст.). При горизонтальном положении тела отмечено отчетливое усугубление гипоксемии (pH — 7,163; PaCO₂ — 75,3 мм рт. ст.; PaO₂ — 34,2 мм рт. ст.; уровень HCO₃ — 27,4 ммоль / л).

При оценке вентилиционно-диффузионной способности легких обнаружены тяжелые смешанные рестриктивные нарушения — выраженное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), пропорциональное альвеолярному объему, что свидетельствует о преимущественно рестриктивном характере ДН (табл. 1). Однако регистрировалось легкое снижение удельной DL_{CO}, что может отражать как сосудистый компонент, так и коллапс легочной ткани вследствие слабости респираторных мышц.

Таблица 1
Динамика показателей бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности легких за 3,5 года наблюдения

Table 1
Changes in bodipletismography and pulmonary diffusion capacity parameters over 3.5 years of follow-up

Показатель	Декабрь 2018 г.	Март 2022 г.
ФЖЕЛ, л (%)	1,94 (52,5)	2,00 (55)
ОФВ ₁ , л (%)	1,40 (46,6)	1,43 (49)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	72	62
ЖЕЛ, л (%)	2,00 (52)	2,31 (61)
ОЕЛ, л (%)	3,88 (64,4)	4,18 (69)
DL _{CO} , мл / мин / см рт. ст. (%)	9,79 (38)	14,79 (58)
DL _{CO} / V _A	3,15 (74)	4,22 (101)

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОЕЛ — общая емкость легких; DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A — альвеолярный объем.

По данным КТ ОГК с контрастированием значительно го коллабироваия легочной ткани не выявлено, но обнаружены низкоплотные нитевидные дефекты наполнения, расцененные рентгенологом как организованные и реканализованные тромбоэмболы (рис. 1).

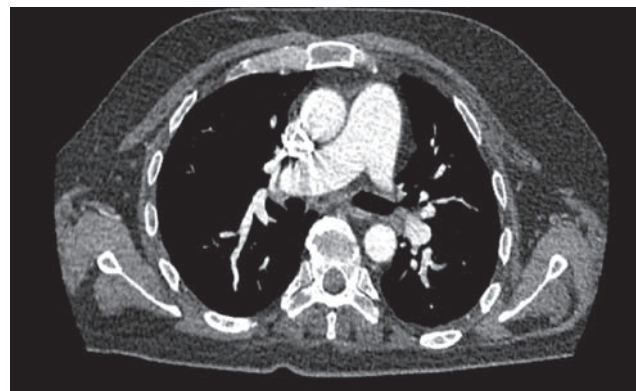


Рис. 1. Компьютерная томограмма грудной клетки с контрастированием

Figure 1. Computed tomography of the chest with contrast



Рис. 2. Ангиография легочных артерий
Figure 2. Pulmonary artery angiography

В процессе диагностики у пациента выполнена ангиопульмонография, по результатам которой на момент обследования наличия обструкции ЛА и ее ветвей не подтвердилось: ствол и ветви ЛА контрастировались на всем протяжении, контуры ровные, контрастирование гомогенное (рис. 2). Признаков артериовенозных шунтов также не выявлено.

По результатам эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования отмечены гипертрофия и дилатация ПЖ, нарушение диастолической и систолической функции ПЖ на фоне нормального давления в ЛА (табл. 2).

При проведении эзофагогастродуоденоскопии обнаружено варикозное расширение вен нижней трети пищевода 1-й степени. В сыворотке крови отмечалась незначительная билирубинемия, повышение уровня γ -глобулинотрансферазы. По данным ультразвукового исследования брюшной полости печень не изменена: контуры ровные четкие, размеры не увеличены, структура мелкозернистая, однородная, сосудистый рисунок не изменен. Воротная вена не расширена — 9–11 см в диаметре.

По данным стимуляционной электрокардиографии нижних конечностей обнаружены изменения первично-

мышечного типа. Повышения уровня креатинфосфокиназы не отмечено (120 ед. / л).

Таким образом, у пациента с неуточненной миопатией регистрировались гиперкапния с развитием респираторного ацидоза, а сдвиг буферных систем и накопление бикарбонатов свидетельствовали о хронической ситуации, что объясняет хорошую адаптацию пациента к нарушениям газообмена. Необходимо отметить резкое усугубление гипоксемии в горизонтальном положении. Следует подчеркнуть, что у пациента обнаруживались несомненные признаки правожелудочковой сердечной недостаточности (СН). С учетом крайне высокой вероятности наследственного генеза мышечной патологии у данного пациента, акцент диагностики был сделан на выявлении генетических нарушений. Экстренное назначение респираторной поддержки определялось тяжестью дыхательных нарушений. Природа и патофизиологические основы ДН и СН подлежали дальнейшему изучению и обсуждению.

Геномный анализ. Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) проводилось при помощи алгоритма BWA-MEM, качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich.

Дедупликация, рекалибровка и поиск нуклеотидных вариаций выполнялись с помощью GATK4+ *Strelka2*, полученный VCF-файл обрабатывался с помощью программы *SnpSift* (глубина прочтения > 10) и аннотировался с помощью *SnpEff* (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, *PolyPhen2*, *MutationTaster*, FATMM, CADD, DANN, M-CAP, REVEL), баз данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional 2019.4, BRCA Exchange.

Данные NGS-секвенирования позволили поставить генетический и клинический диагноз — НМ. Впервые обнаружена и описана гомозиготная мутация гена *NEB*, кодирующего небулин, — *NEB* (c.24317_24318insTT; p.L8106fs). Нумерация дана по изоформе 4, NM_001271208.1; NP_001258137.1. Данная мутация ранее не была описана. Однако патогенность мутации — сдвиг рамки считывания на С-конце белка — не вызывает сомнений (рис. 3).

Таблица 2
Результаты эхокардиографического исследования

Table 2
Echocardiography results

Показатель	Результат (референсное значение)
ФВЛЖ, %	63 (от 60)
ФУ, %	33 % (≥ 30)
TAPSE, мм	16 (≥ 20)
СДЛА, мм рт. ст.	20–25 (норма)
Среднее давление в ЛА, мм рт. ст.	19
Диастолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	< 10
Ствол ЛА, мм	32 (≤ 30)

Примечание: ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФУ — фракция укорочения; TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ЛА — легочная артерия.

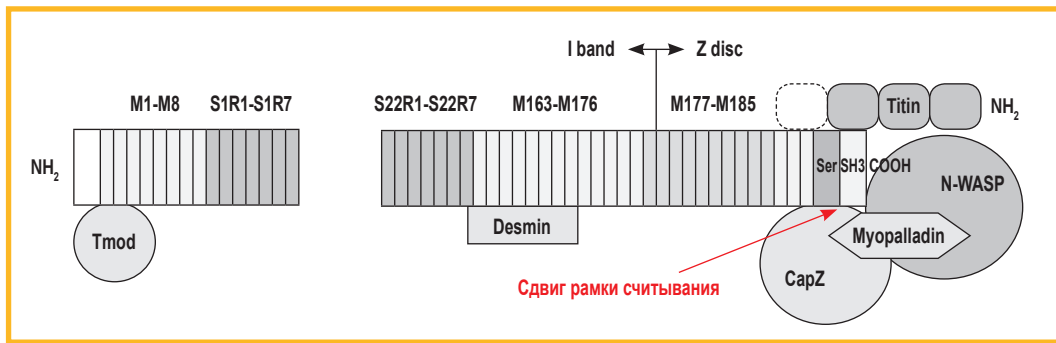


Рис. 3. Сдвиг рамки считывания гена, кодирующего небулин
Figure 3. Frame shift of the nebulin encoding gene

Небулин — актин-связывающий белок, локализуется в тонкой нити саркомеров в скелетных мышцах. Этот гигантский белок (600–900 кДа) связывает до 200 актиновых мономеров. Он регулирует длину тонких нитей во время сборки саркомера и актин-миозиновые взаимодействия, ингибируя активность аденозинтрифосфатазы, чувствительной к кальцию [1]. Две молекулы небулина включены в каждую тонкую нить скелетной мышцы. С-конец небулина закорен в Z-диске и взаимодействует с белком CapZ, покрывающим тонкие филаменты. Затем небулин распространяется вдоль тонкого филамента к центру саркомера. N-конец небулина локализуется близко к остроконечному концу тонкого филамента, оставляя свободными последние 0,1–0,3 мкм тонкого филамента небулина (рис. 4) [4].

Найденная мутация приходится на функциональный домен, определяющий связывание небулина с титином. Мутации С-конца небулина обычно вызывают позднюю прогрессирующую форму миопатии и атрофии. Страдают преимущественно проксимальные мышцы, встречаются дистальные формы. Миопатия наиболее выражена в мышцах лица и шеи, верхней части рук и ног. Также поражаются мышцы, вовлеченные в процесс дыхания. Отмечается гипотония, снижение периостальных рефлексов. Иногда наблюдается сколиоз и контрактуры суставов. У пациентов определяется типичный фенотип — вытянутое гипомимичное лицо, полуткрытый рот, аркообразное небо, ретрогнатия [2, 5, 6].

Прогрессирует заболевание медленно и к выраженной инвалидизации больных не приводит. Активность креатинфосфокиназы не изменена или повышена незначительно. При электромиографии выявляется миопатическая триада: снижение амплитуды и длительности потенциалов действия двигательных единиц; количество двигательных единиц, вовлекающихся при произвольном сокращении, возрастает. Иногда регистрируются единичные потенциалы фибрилляций.

Потеря функциональности С-терминального домена небулина сопровождается ослаблением функции диафрагмы и нарушениями дыхания [6].

В сердечной мышце небулин обнаруживается в небольшом количестве, поэтому его отсутствие, как правило, не проявляется поражением сердца. Однако для поздней прогрессирующей формы миопатии и атрофии, обусловленной мутациями С-конца небулина, возможно развитие кардиомиопатии [7]. Однако основной вклад в развитие правожелудочковой СН при мутациях в гене небулина вносит развитие легочного сердца на фоне ДН [2].

Преимущество полноэкзомного секвенирования состоит в возможности изучить наличие генов-модификаторов фенотипа, в данном случае — мышечной дистрофии.

Также у пациента обнаружен еще один генетический дефект, связанный с нарушением функционирования мышц — мутация гена *TOR1A*, кодирующего Торсин А (с.613T>A, p.F205I), het. *TOR1A* кодирует шапероноподобную AAA-

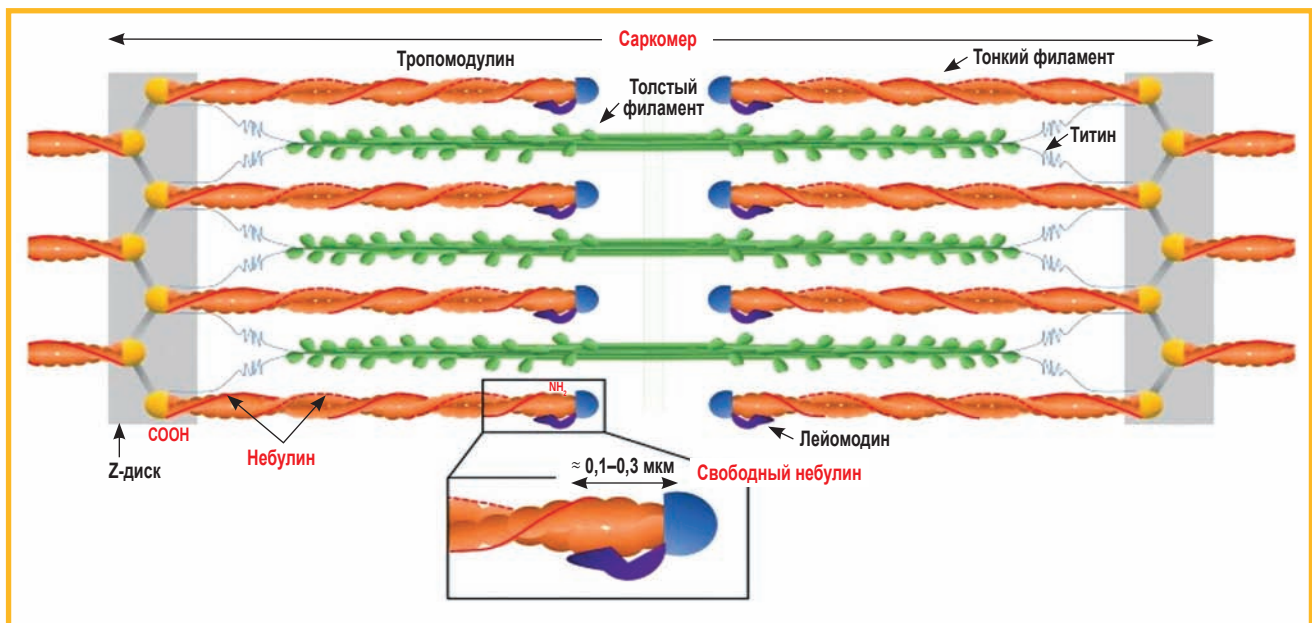


Рис. 4. Небулин в саркомере скелетных мышц ([4] с модификациями)
Figure 4. Nebulin in the skeletal muscle sarcomere (adapted from [4])

Таблица 3
Динамика показателей газов артериальной крови
Table 3
Changes in arterial blood gas values

Показатель	День 0 (декабрь 2018)	День 2	День 4	День 8	Февраль 2019	Октябрь 2019	Март 2022
pH	7,163	7,257	7,246	7,407	7,38	7,36	7,35
PaCO ₂ , мм рт. ст.	75,3	55,5	52,8	44,0	47	49	50
PaO ₂ , мм рт. ст.	34,2	50,0	51,5	64,0	67,6	88,7	80

Примечание: pH – водородный показатель; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа; PaO₂ – парциальное давление кислорода.

АТРау. Вариант повреждает эволюционно консервативную область белка Торсин А, что указывает на ее патогенность. Мутированный белок Торсин А неправильно локализуется в клетках и образует тельца включения, а также нарушает функцию эндоплазматического ретикулума. Данная мутация может иметь аутосомно-доминантное наследование [8]. В гетерозиготном состоянии мутация может вносить вклад в спастические состояния.

Ведение пациента. Несмотря на понимание молекулярных основ данного орфанного заболевания, на сегодняшний день лекарства для коррекции дефекта отсутствуют. Поэтому принципы ведения пациента соответствовали общим рекомендациями по ведению пациентов с нейромышечными заболеваниями. Наличие гиперкапнии при нейромышечном заболевании является показанием к проведению респираторной поддержки [9]. Выбор методов респираторной поддержки ограничен неинвазивной вентиляцией легких (НИВЛ) и инвазивной с наложением трахеостомы, т. к. в данном случае дыхательные расстройства носят хронический характер. Очевидно, что инвазивная вентиляция легких и трахеостома ассоциированы с критическим снижением качества жизни. Учитывая отсутствие противопоказаний к НИВЛ (таких как нарушение сознания, наличие большей продукции мокроты и трудностей откашливания, аспираций), несмотря на выраженные нарушения кислотно-основного состояния, инициирована респираторная поддержка в режиме создания двухуровневого положительного давления в дыхательных путях (*Bilevel Positive Airway Pressure* – BiPAP) [10]. По тяжести нарушений газообмена и выраженности ацидоза НИВЛ начата в первые сутки пребывания в стационаре, что не позволило провести у пациента исследования во время сна.

Вентиляция осуществлялась в режиме BiPAP. Положительное давление в дыхательных путях на вдохе – 22 см вод. ст.; на выдохе – 6 см вод. ст.; скорость – 18 в минуту; инспираторный триггер – 3; экспираторный триггер – 2; минимальное время вдоха – 0,7 с; максимальное время вдоха – 1,0 с. Также проводилась медикаментозная терапия: торагемид 10 мг, эплеренон 25 мг, амплодипин 10 мг, варфарин 5 мг (международное нормализованное отношение – 2–3).

На фоне проводимой терапии показатели газов крови улучшились (табл. 3).

Неинвазивная вентиляция легких продолжалась амбулаторно ≥ 10 ч в сутки, преимущественно в ночное время. Через 2 мес. лечения отмечено улучшение общего состояния, снижение одышки (2 балла по mMRC), исчезновение отеков, улучшение сна, увеличение работоспособности. PaCO₂ сохранялось на приемлемом уровне (47,0 мм рт. ст.); уровень PaO₂ повысился с 64 до 67,6 мм рт. ст. По данным ночной пульсоксиметрии показано, что 96,8 % времени ночного сна SpO₂ составляла 94–100 %; 2,5 % времени – 88–93 %. ЭхоКГ-показатели функции ПЖ изменились: ПЖ

(апикальная позиция) – 46–36 мм; толщина ПЖ – 9–5 мм; систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* – TAPSE) увеличилась с 16 до 22 мм. Биохимические показатели функции печени нормализовались.

Еще через 6 мес. самочувствие пациента оставалось хорошим, отеки не беспокоили. Выраженность одышки уменьшилась (1 балл по mMRC). Уровень PaCO₂ сохранялся на приемлемом уровне – 49,0 мм рт. ст.; уровень PaO₂ повысился до 88,7; pH – 7,36. ЭхоКГ-показатели функции ПЖ улучшились (апикальная позиция – 31 мм; толщина ПЖ – до 5 мм; TAPSE увеличился до 26 мм).

Пациент высоко привержен лечению, соблюдает рекомендации. В марте 2022 г. госпитализирован для оценки динамики, за время наблюдения отечный синдром не рецидивировал, сохраняется небольшая гиперкапния (50 мм рт. ст.), нормоксемия – 80 мм рт. ст. ЭхоКГ-показатели состояния ПЖ:

- апикальная позиция – 30 мм;
- толщина ПЖ – до 5;
- TAPSE – 20 мм.

Интересно, что за 3,5 года лечения отмечалось улучшение объемных и показателей DL_{CO} при функциональном исследовании легких (см. табл. 1). При повторном проведении эзофагогастродуоденоскопии варикозного расширения вен пищевода не выявлено. При эластометрии ткани печени упругость соответствовала F1 по шкале METAVIR.

Обсуждение

Таким образом, выявлена ранее не описанная мутация гена, кодирующего небулин NEB (с.24317_24318insTT; p.L8106fs). Показано, что в развитие ДН основной вклад вносит наследственная НМ.

Гиперкапническая форма ДН относится к числу жизнеугрожающих синдромов и встречается при гетерогенных заболеваниях, включая не только болезни дыхательной системы, но и нейромышечные патологии и болезни каркаса грудной клетки. Гиперкапническая ДН наблюдается на фоне травм спины, синдрома Гийенна–Барре, мышечных дистрофий, синдрома ожирения-вентиляции. Важный вклад в развитие гиперкапнии при терминальных стадиях заболеваний вносит синдром утомления дыхательных мышц.

Возвращаясь к истории болезни пациента, можно утверждать, что в формировании гиперкапнической формы ДН сыграли роль несколько патогенетических механизмов. Манифестация ДН, опосредованная основным генетическим заболеванием, произошла на фоне травмы и компрессии спинного мозга и дли-

тельной иммобилизации в горизонтальном положении тела, а также рецидивов ТЭЛА.

Гиперкапния у пациента вызвана гиповентиляцией вследствие снижения силы дыхательных мышц. Паттерн частого поверхностного дыхания, присущий подобным пациентам, еще более усугубляет гиперкапнию из-за увеличения суммарного вклада вентиляции «мертвого пространства». Гипоксемия также обусловлена общей гиповентиляцией вследствие увеличения PaCO_2 и реципрокного снижения альвеолярного напряжения кислорода согласно уравнению альвеолярного газа. Возможно, вклад в гипоксемию вносят коллабирование паренхимы легких вследствие опосредованной мышцами рестрикции, и нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения в результате рецидивов ТЭЛА, а выраженность дыхательных расстройств нарастает, т. к. в горизонтальном положении работа диафрагмы не облегчается воздействием земной гравитации [9, 10].

Достаточно редкой клинической ситуацией является наличие легочного сердца в отсутствие легочной гипертензии. Представляется, что правожелудочковая СН сформировалась на фоне рецидивирующих ТЭЛА. В дальнейшем ТЭЛА разрешилась, легочная гипертензия регрессировала, однако функция скомпromетированного наследственной миопатией ПЖ на фоне сохраняющейся гипоксемии и гиперкапнии не восстановилась. Улучшение функции ПЖ в результате длительной НИВЛ означает, что основной вклад в поддержание СН вносили нарушения газообмена. Вовлечение печени и портальная гипертензия, вероятно, были обусловлены застоем в большом кругу кровообращения и оказались обратимыми на фоне корректной терапии и полного отказа от употребления алкоголя.

Сопоставляя течение заболевания у пациента с опубликованными данными литературы, можно заключить, что в представленном случае отмечается типичное течение без значимого прогрессирования поражения мышц с развитием ДН и последующим формированием легочного сердца. По результатам проспективного исследования *K.Amburgey* показано, что респираторная поддержка потребовалась 60 % пациентов, принявшим участие в исследовании ($n = 57$). У 65 % пациентов наблюдалось снижение ФЖЕЛ. При этом за 7 лет наблюдения респираторная поддержка понадобилась только 3 пациентам; никто из уже получающих респираторную поддержку не был от нее отлучен [11].

В обзоре *J.Laitila et al.* [2] подчеркивается важность мониторинга респираторной функции пациента и указывается на потенциальную возможность достаточно острого дебюта ДН. Вследствие медленно прогрессирующей мышечной патологии у пациента продемонстрированы долгосрочные эффекты восстановления вентиляции посредством НИВЛ. Интересным представляется факт увеличения легочных объемов и восстановления DL_{CO} на фоне НИВЛ. Вероятно, при НИВЛ гипоксемия и гиперкапния нивелировались, снизился вклад утомления дыхательных мышц, СН разрешилась, в итоге улучшились функциональные показатели дыхательной системы.

Заключение

В настоящее время поиск генов-кандидатов, ответственных за развитие заболеваний, часто осуществляется с использованием стандартных методов генотипирования. Однако из-за отрицательного отбора полиморфизмы, вызывающие тяжелые заболевания, в частности редкие болезни, встречаются с малой аллельной частотой и могут быть не идентифицированы. Кроме того, при стандартном подходе не выявляются мутации в генах-модификаторах, способных значительно изменять фенотипическое проявление заболеваний.

Секвенирование полного экзона по сравнению с моногенным анализом дает возможность идентифицировать мутации в генах, не подвергшихся тестированию ранее, ввиду нетипичного клинического проявления. Информация, получаемая при анализе полного экзона, должна стать частью повседневной клинической оценки у пациентов с подозрениями на генетические заболевания с неясным диагнозом.

С клинической точки зрения важно рассматривать возможность развития вентиляционной ДН у пациентов с непрогрессирующими нейромышечными состояниями на фоне интеркуррентных заболеваний. Необходимо проявлять настороженность в отношении усугубления ДН при горизонтальном положении тела и регистрировать показатели газового состава крови в положении сидя и лежа на спине. При этом основой ведения пациентов с хронической гиперкапнической ДН вследствие нейромышечных заболеваний остается НИВЛ.

Литература

1. de Winter J.M., Ottenheijm C.A.C. Sarcomere dysfunction in nemaline myopathy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2017; 4 (2): 99–113. DOI: 10.3233/JND-160200.
2. Laitila J., Wallgren-Petersson C. Recent advances in nemaline myopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2021; 31 (10): 955–967. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.07.012.
3. Yuen M., Ottenheijm C.A.C. Nebulin: big protein with big responsibilities. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2020; 41 (1): 103–124. DOI: 10.1007/s10974-019-09565-3.
4. Sewry C.A., Laitila J.M., Wallgren-Petersson C. Nemaline myopathies: a current view. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2019; 40 (2): 111–126. DOI: 10.1007/s10974-019-09519-9.
5. Gurgel-Giannetti J., Bang M.L., Reed U. et al. Lack of the C-terminal domain of nebulin in a patient with nemaline myopathy. *Muscle Nerve.* 2002; 25 (5): 747–752. DOI: 10.1002/mus.10097.
6. Li F., Barton E.R., Granzier H. Deleting nebulin's C-terminus reveals its importance to sarcomeric structure and function and is sufficient to invoke nemaline myopathy. *Hum. Mol. Genet.* 2019; 28 (10): 1709–1725. DOI: 10.1093/hmg/ddz016.
7. Mizuno Y., Mori-Yoshimura M., Oya Y. et al. [Two cases of nemaline myopathy presenting with hypertrophy of distal limbs with prominent asymmetry]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2017; 57 (11): 691–697. DOI: 10.5692/clinicalneurology.001024 (in Japanese).
8. Calakos N., Patel V.D., Gottron M. et al. Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia. *J. Med. Genet.* 2010; 47 (9): 646–650. DOI: 10.1136/jmg.2009.072082.
9. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: Литтлеппа; 2017. Т. 3.
10. Epstein S.K. Respiratory muscle weakness due to neuromuscular disease: Clinical manifestations and evaluation. *UpToDate.* 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/respiratory-muscle-weakness-due-to-neuromuscular-disease-clinical-manifestations-and-evaluation>

11. Amburgey K., Acker M., Saeed S. et al. A cross-sectional study of nemaline myopathy. *Neurology*. 2021; 96 (10): e1425–1436. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011458.

Поступила: 16.02.23
Принята к печати: 17.03.23

References

1. de Winter J.M., Ottenheijm C.A.C. Sarcomere dysfunction in nemaline myopathy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2017; 4 (2): 99–113. DOI: 10.3233/JND-160200.
2. Laitila J., Wallgren-Pettersson C. Recent advances in nemaline myopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2021; 31 (10): 955–967. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.07.012.
3. Yuen M., Ottenheijm C.A.C. Nebulin: big protein with big responsibilities. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2020; 41 (1): 103–124. DOI: 10.1007/s10974-019-09565-3.
4. Sewry C.A., Laitila J.M., Wallgren-Pettersson C. Nemaline myopathies: a current view. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2019; 40 (2): 111–126. DOI: 10.1007/s10974-019-09519-9.
5. Gurgel-Giannetti J., Bang M.L., Reed U. et al. Lack of the C-terminal domain of nebulin in a patient with nemaline myopathy. *Muscle Nerve*. 2002; 25 (5): 747–752. DOI: 10.1002/mus.10097.
6. Li F., Barton E.R., Granzier H. Deleting nebulin's C-terminus reveals its importance to sarcomeric structure and function and is sufficient to invoke nemaline myopathy. *Hum. Mol. Genet.* 2019; 28 (10): 1709–1725. DOI: 10.1093/hmg/ddz016.
7. Mizuno Y., Mori-Yoshimura M., Oya Y. et al. [Two cases of nemaline myopathy presenting with hypertrophy of distal limbs with prominent asymmetry]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2017; 57 (11): 691–697. DOI: 10.5692/clinicalneurology.cn-001024 (in Japanese).
8. Calakos N., Patel V.D., Gotttron M. et al. Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia. *J. Med. Genet.* 2010; 47 (9): 646–650. DOI: 10.1136/jmg.2009.072082.
9. Chuchalin A.G., ed. [Respiratory medicine: guide]. Moscow: Litterra; 2017. Vol. 3 (in Russian).
10. Epstein S.K. Respiratory muscle weakness due to neuromuscular disease: Clinical manifestations and evaluation. *UpToDate*. 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/respiratory-muscle-weakness-due-to-neuromuscular-disease-clinical-manifestations-and-evaluation>
11. Amburgey K., Acker M., Saeed S. et al. A cross-sectional study of nemaline myopathy. *Neurology*. 2021; 96 (10): e1425–1436. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011458.

Received: February 16, 2023
Accepted for publication: March 17, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Амирова Татьяна Олеговна — врач персонализированной медицины, генетик Клиники «Laboratoires Reunis, Dr. Amirova», член исследовательской группы по изучению системных биологических моделей полигенных заболеваний, аффилированной со Школой системной биологии Университета Джорджа Мейсона (Фэрфакс, США), руководитель Школы прецизионной метаболической медицины Института PreventAge, член Коалиции персонализированной медицины, преподаватель UniCapital Corp.; тел.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8856-1088>)

Tatyana O. Amirova, Doctor of personalized medicine, geneticist at Laboratoires Reunis, Member of polygenic diseases biological modelling research group, affiliated with School of Systems Biology, George Mason University (Fairfax, USA), Head of Precision Metabolomic Medicine School, PreventAge Institute; Member of Personalized Medicine Coalition, Faculty member of UniCapital Corp.; tel.: (495) 347-09-39; e-mail: dr.amirova2000@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8856-1088>)

Бродская Ольга Наумовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Рос-

сийский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 614-56-96; e-mail: brodskaya@inbox.ru (SPIN-код: 8394-5765; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

Olga N. Brodskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 614-56-96; e-mail: brodskaya@inbox.ru (SPIN code: 8394-5765; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

Баранова Анча Вячеславовна — д. б. н., профессор Школы системной биологии (SBS) Университета Джорджа Мейсона (Фэрфакс, Вирджиния, США); главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: abaranov@gmu.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6810-5982>)

Ancha V. Baranova, Doctor of Biology, Professor, School of Systems Biology (SBS), George Mason University (Fairfax, Virginia, USA); Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: abaranov@gmu.edu (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6810-5982>)

Бутюгина Ирина Николаевна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения для больных муковисцидозом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы; научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 366-95-36; e-mail: maxibut2@mail.ru

Irina N. Butyugina, Pulmonologist, Pulmonology Department for patients with cystic fibrosis, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 366-95-36; e-mail: maxibut2@mail.ru

Участие авторов

Чучалин А.Г. — идея и концепция работы, редактирование текста
Амирова Т.О. — проведение генетического тестирования и клиническая интерпретация его результатов, написание текста, подготовка иллюстраций
Бродская О.Н. — описание и анализ клинического наблюдения
Баранова А.В. — поиск и биологическая интерпретация патогенных мутаций по данным секвенирования полного экзона
Бутюгина И.Н. — подбор клинического случая, иллюстративных клинических материалов, редактирование текста
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Chuchalin A.G. — idea and concept of the paper, text editing
Amirova T.O. — conducting and clinical interpretation of the results of a genetic study, writing the text, preparing illustrations
Brodskaya O.N. — description and analysis of clinical observation
Baranova A.V. — search and biological interpretation of pathogenic mutations based on the whole exome sequencing data
Butyugina I.N. — selection of a clinical case, illustrative clinical materials, text editing
All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Сергей Николаевич Авдеев. К 55-летию со дня рождения Sergey N. Avdeev. To the 55th birthday



Замечательную дату — 55 лет со дня рождения — отметил 27 февраля 2023 г. Сергей Николаевич Авдеев — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России.

Сергей Николаевич Авдеев родился в Иркутской области. В 1985 г. поступил во 2-й Московский орден Ленина государственный медицинский институт имени Н.И.Пирогова. В 1986—1988 гг. служил в рядах Советской Армии.

В 1995—1999 гг. С.Н.Авдеев обучался в аспирантуре ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. В 1998 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию «Острая дыхательная

недостаточность у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких: особенности клинического течения и применение неинвазивной вентиляции легких», в 2003 г. — докторскую диссертацию на тему «Острая дыхательная недостаточность у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких».

С.Н.Авдеев является автором сотен научных работ, статей, монографий, соавтором серии руководств для врачей по первичной медико-санитарной помощи в рамках Национального проекта «Здоровье», федеральных руководств по респираторной медицине, рациональной фармакотерапии заболеваний органов дыхания, национальных руководств «Пульмонология», «Общая врачебная практика», федеральных клинических рекомендаций по диагностике и терапии хронической обструктивной болезни легких, идиопатического легочного фиброза, легочной гипертензии и т. п.

В 2016 г. Сергей Николаевич избран членом-корреспондентом РАН, в июне 2022 г. — академиком РАН.

Сочетание всесторонней научной эрудиции и огромного клинического опыта вместе с лекторским талантом притягивают к нему молодых врачей и исследователей. В настоящее время научная школа С.Н.Авдеева динамично развивается на базе возглавляемой им кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Труд С.Н.Авдеева высоко оценен российским Правительством — он является лауреатом премий Правительства России 2003 и 2011 гг. В 2002 г. Сергею Николаевичу присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники. В 2009 г. С.Н.Авдеев стал лауреатом премии «Призвание». В 2010 г. за повышение эффективности диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе разработки и внедрения новейших медицинских технологий С.Н.Авдееву вручена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники. В 2020 г. за огромный вклад в борьбу с коронавирусной инфекцией (COVID-19), самоотверженность и высокий профессионализм, проявленные при исполнении врачебного долга, Сергей Николаевич награжден орденом Пирогова.

Коллеги и друзья, которые высоко ценят неисчерпаемый потенциал и разносторонние интересы Сергея Николаевича, его интеллект, чувство юмора, открытость в общении и готовность помочь, сердечно поздравляют Сергея Николаевича с днем рождения, желают крепкого здоровья, благополучия, неизменной поддержки родных и друзей, не останавливаться на достигнутом и открывать в себе новые грани и возможности!

Виктор Павлович Колосов. К 70-летию со дня рождения Victor P. Kolosov. To the 70th birthday



23 марта 2023 г. 70 лет со дня рождения отметил д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», член Российского респираторного общества, замечательный ученый-пульмонолог, блестящий организатор здравоохранения Виктор Павлович Колосов.

Виктор Павлович родился 23 марта 1953 г. в Амурской области. С отличием окончил лечебный факультет Благовещенского государственного медицинского института (1976), клиническую ординатуру (1978) и аспирантуру (1983) по специальности «Внутренние болезни». В 1983 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сравнительная оценка эффективности различных способов бронхоскопической санации при хроническом бронхите», в 1991 г. — докторскую диссертацию на тему «Профилактика неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона». В 2006 г. Виктору Павловичу присвоено ученое звание профессора по специальности «Пульмонология».

В 2016 г. Виктор Павлович Колосов избран академиком Российской академии наук.

Среди крупных научных достижений В.П. Колосова следует особо отметить работы по эпидемиологии болезней органов дыхания в сельской местности Дальневосточного региона.

В.П. Колосовым при сотрудничестве с академиком РАН А.Г. Чучалиным выполнены крупные исследования по изучению эффективности масштабной комбинированной (противогриппозной и противопневмококковой) вакцинации населения Дальневосточного региона в условиях чрезвычайной ситуации — паводкового затопления обширных территорий (2013).

В.П. Колосов возглавляет работу по изучению динамики заболеваемости и смертности населения в ходе пандемии новой коронавирусной инфекции на территории Дальневосточного федерального округа.

Виктор Павлович является автором более 500 научных работ, монографий, статей, опубликованных в нашей стране и за рубежом. Мировой приоритет его научных достижений подтвержден 70 патентами Российской Федерации на изобретения, эффективно используемые в клинической практике.

Научные идеи В.П. Колосова получили развитие в работах учеников, под его руководством подготовлено более 40 кандидатских и докторских диссертаций.

Академик РАН В.П. Колосов — видный организатор науки. За годы его руководства ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» превратился в крупный научно-исследовательский центр.

За многолетний плодотворный труд, вклад в развитие медицинской науки и здравоохранения В.П. Колосову присвоены почетные звания «Заслуженный врач Российской Федерации» (2004), «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (2016). В 2022 г. Виктор Павлович награжден орденом Дружбы.

Сфера научных интересов Виктора Павловича в области пульмонологии весьма обширна, его мнение по каждому из направлений является экспертным.

Коллектив ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», коллеги и друзья сердечно поздравляют Виктора Павловича Колосова с юбилеем и искренне желают ему доброго здоровья, неисчерпаемой энергии, оптимизма, реализации всех интересных замыслов и новых источников вдохновения!



IPP-Перкуссионер Comfort Cough II Seoil Pacific

Номер РУ - РЗН 2021/13717 / Код - вид мед. изделия - 303260
Включен в Приказы Минздрава РФ № 348н; № 345н/372н

Аппарат многофункционального применения - Comfort Cough II - IPP-перкуссионер, жилетный перкутор и откашливатель в одном устройстве.

IPP-Перкуссионер является оптимальным и эффективным решением для пациентов с затрудненностью откашливания мокроты в связи с муковисцидозом, ХОБЛ, генетическими нарушениями приводящими к дистрофии дыхательной мускулатуры (БАС, СМА, миодистрофия Дюшенна, синдром Гийена-Барре), травмами спинного мозга и др.

Уникальный по своей эффективности режим IPP представляет собой режим интрапульмональной (внутрилегочной) перкуссии, основанный на высокоскоростной, прерывистой подаче небольших объемов воздуха (перкуссий) в легкие через лицевую маску или дыхательный мундштук. «Перкуссии» расправляют легочную ткань, проникают в труднодоступные места и создают движение воздуха, перемещающее мокроту в крупные дыхательные пути для последующего ее откашливания. В данном режиме перкуссионер самостоятельно определяет безопасный объем «перкуссий» и защищает легочную ткань от избыточного воздействия. Именно поэтому режим IPP особенно эффективен в применении у пациентов с муковисцидозом.

Система очистки дыхательных путей YANGKUN YK-800

Номер РУ - РЗН 2022/17760 / Код - вид мед. изделия - 288800
Включен в Приказы Минздрава РФ № 878н, приложение 18; № 348н; № 377н; № 835н

Система очистки дыхательных путей YANGKUN YK-800 создана для очищения дыхательной системы от вязкой мокроты путем ее разжижения и перемещения в крупные дыхательные пути для последующего удаления. Данный виброперкутор оказывает бережное осцилляционное воздействие на пациента при помощи специального жилета, поставляемого в комплекте с аппаратом.

Каким пациентам будет полезна система очистки дыхательных путей YK-800: Муковисцидоз; ХОБЛ; Бронхоэктазы; Хронический бронхит; Дыхательная недостаточность; Вентилятор-ассоциированная пневмония, вызванная ИВЛ; ОРДС (Острый респираторный дистресс-синдром); БАС (Боковой амиотрофический склероз); СМА (Спинальная мышечная атрофия).



ООО "РусМедХолдинг"

105037, г. Москва, 3-я Парковая ул., д. 29А

Ваш персональный менеджер:

Артём Александрович Волошин

Телефоны: 8 (499) 430-03-61; 8 (926) 219-11-23

Сайт: mfhc.ru e-mail: av@mfhc.ru

Компания MEDIFLEX HOMECARE является ведущим поставщиком медицинского оборудования в области респираторной медицины, паллиативной помощи и орфанных заболеваний (муковисцидоз, СМА, БАС, МДД и др.) С 2001 года мы поставляем респираторное, инфузионное и иное оборудование, которое включает в себя стационарные и портативные концентраторы кислорода, аппараты НИВЛ / ИВЛ, жилетные перкуторы, IPP-перкуссионеры, дыхательные контуры, маски и тренажеры, энтеральные насосы, инфузоматы, мониторы пациента и др.

В число эксклюзивных предложений входит несколько инновационных приборов:
- пневмовибрационная жилетная система для очистки дыхательных путей YK-800 (современный аналог прибора Vest Airway Clearance System, Hill Rom, США);
- аппарат многофункционального применения - Comfort Cough II - IPP-перкуссионер, жилетный перкутор и откашливатель в одном устройстве;
- озоновый дезинфектор ResComf - позволяющий в кратчайшие сроки произвести дезинфекцию любого прибора и расходных материалов.

Компания MEDIFLEX HOMECARE открыта к сотрудничеству с практикующими докторами, благотворительными фондами, лечебно-профилактическими учреждениями и деловыми партнерами!

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ



Лекарственный препарат **Колимистин** (МНН: колистиметат натрия) - циклический полипептидный антибиотик группы полимиксинов.

Используется для лечения серьезных инфекций, вызванных чувствительными аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у взрослых и детей с 6 лет.

Колимистин может применяться инъекционно, инфузионно и ингаляционно.

Данное лекарственное средство полностью произведено в России.

Держатель Регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии потребителей - **ООО «Ринфарм»**

Тел.: +7 (495) 933-03-85

drugsafety@rinpharm.com

119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., д. 11

подъезд 2, этаж 4

www.rinpharm.com



Узнать подробнее о препарате и ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению Вы можете на сайте препарата перейдя по ссылке QR-кода

www.colimistin.ru
www.колимистин.рф



Ринфарм - российская фармацевтическая компания активно развивающая направление по разработке, производству и выводу на рынок собственных воспроизведенных и оригинальных лекарственных препаратов полностью производимых на территории РФ и стран ЕАЭС для обеспечения пациентов качественными и доступными лекарственными средствами.

БИАНЕМ-АФ

Биапенем 300 мг и 600 мг

НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ КАРБАПЕНЕМ В РОССИИ



Карбапенем для эмпирической терапии тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных Гр+ и Гр-полирезистентными штаммами бактерий (включая БЛРС-продуценты и *Pseudomonas aeruginosa*)^{1,2,4}

- Активен против широкого спектра возбудителей нозокомиальных инфекций (в т.ч. образующих биопленки)^{2,4}
- Характеризуется благоприятным профилем безопасности^{1,2}
- Демонстрирует выраженный пост-антибиотический эффект^{2,3}
- Имеет повышенную устойчивость к карбапенемазам^{1,3}
- Обладает низкой нефротоксичностью^{1,2}
- Имеет сниженный проконвульсивный эффект^{1,3}

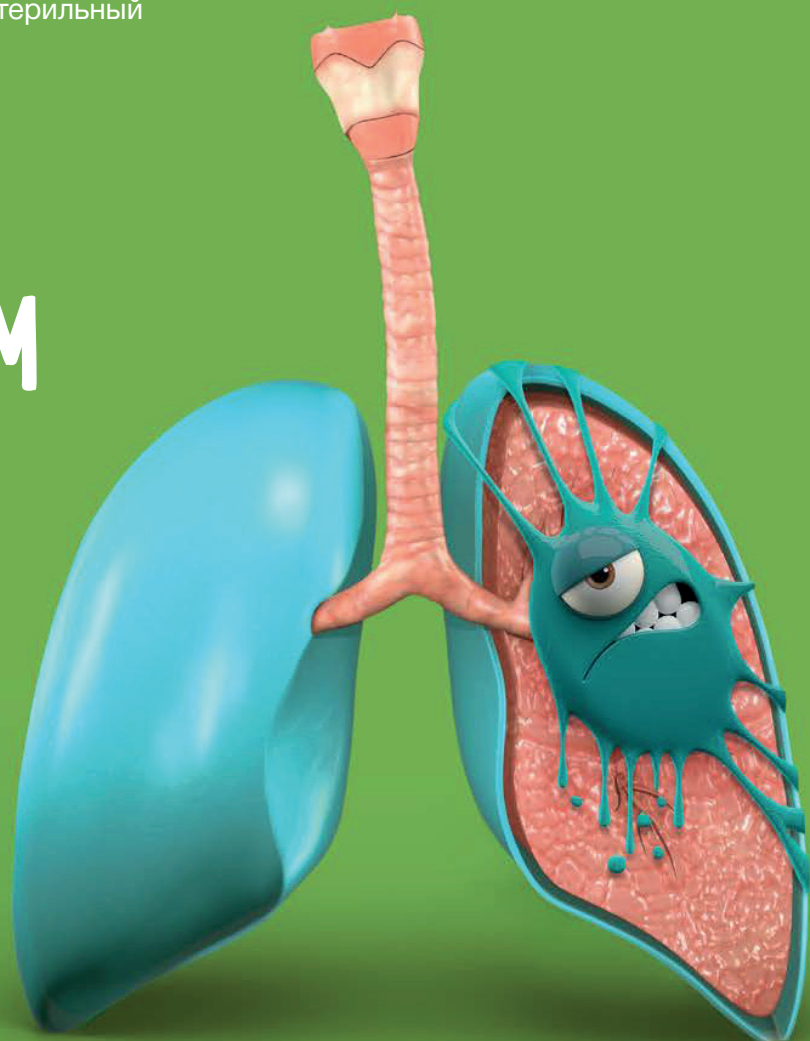
Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Бианем-АФ (биапенем). Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-карбапенем. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. Показания: применяется при лечении следующих заболеваний, вызванных чувствительными к биапенему микроорганизмами: пневмония; инфекции мочевыводящей системы (осложнённый цистит, пиелонефрит); перитонит; хронические респираторные заболевания. Противопоказания: повышенная чувствительность к биапенему или другим препаратам группы карбапенемов в анамнезе; выраженная гиперчувствительность (анафилактические реакции, тяжёлые кожные реакции) к любому антибактериальному средству, имеющему бета-лактадную структуру (т.е. к пенициллинам, цефалоспорином); одновременное применение с препаратами вальпроевой кислоты; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: биапенем предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Доза и продолжительность терапии должны устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции и состояния пациента. Обычно суточная доза препарата составляет 0,6 г, разделённая на 2 введения каждые 12 ч, внутривенно капельно в течение 30–60 минут. При тяжёлых инфекциях доза может быть увеличена. Максимальная суточная доза не должна превышать 1,2 г. Продолжительность терапии препаратом не должна превышать минимально необходимый срок для лечения заболевания. Условия отпуска: по рецепту. Срок годности: 3 года. Производитель: ООО «Рузфарма», Россия. РУ – ЛП-007122. Перед назначением лекарственного препарата Бианем-АФ ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бианем-АФ, ЛП-007122. 2. Data on file 3. Biapenem. Caroline M. Perry and Tim Ibbotson. ADIS NEW DRUG PROFILE, Drugs 2002; 62 (15): 2221–2234. Chemother 1995; 43 (1): 63–84. 4. Р.С., Дехнич А.В. с соавторами «In vitro чувствительность к биапенему клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка Enterobacterales. 2020

Ингасалин®

Раствор для ингаляций гипертонический стерильный



ЕСЛИ ЛЕГКИМ НЕЛЕГКО



ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА
СОЛЬ NaCl



Включая самых
маленьких пациентов¹



**МАКСИМУМ ЭФФЕКТОВ
ПРИ МИНИМАЛЬНОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ
НАГРУЗКЕ**

МУКОЛИТИЧЕСКИЙ — ускоряет выведение
вязкой мокроты из дыхательных путей²

ПРОТИВООТЕЧНЫЙ — уменьшает отек на всем
протяжении дыхательных путей^{3, 4}

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ — снижает уровень
воспаления в бронхах⁵

1. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD006458. 2. Zimentl. Respiratory Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia: WB Saunders, 1978. 3. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. Pediatric Pulmonology 2010;45(1):36-40. 4. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Hourl S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. Chest 2003;123(2):481-7. 5. Reeves EP, Williamson M, O'Neill SJ, Grealley P, McElvaney NG. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jun 1;183(11):1517-23. doi: 10.1164/rccm.201101-0072OC. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21330456.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ВАШИ ЛЕГКИЕ ЗАДЫХАЮТСЯ ПРИ ХОБЛ КАК ПОМОЧЬ ИМ ДЫШАТЬ?



ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
ООО «АстраЗенека Фармасытикалс» Россия 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru

Номер одобрения: RU-15603. Дата одобрения: 24/01/2023. Дата истечения: 23/01/2025.
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

AstraZeneca 

LANCET

Подписной индекс — 73322
Для организаций — 80642

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup R1b.

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup R1b.

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is probably a member of haplogroup R1b.

If DYS426 is 12 and DYS392 is not 11, one is in the known haplogroup R1b.

На острие медицинских технологий



Средства
визуализации



Менеджмент крови



Пульмонология



Анестезиология
и реаниматология



Онкология



Орфанные
заболевания