

НОВАК АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ
ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ У ДЕТЕЙ**

3.1.21. – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024г.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мизерницкий Юрий Леонидович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Кондратьева Елена Ивановна

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.

доктор медицинских наук, профессор

Малахов Александр Борисович

профессор кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы".

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) является редким генетически детерминированным заболеванием из группы цилиопатий, обусловленное дефектами ультраструктуры ресничек, ведущее к развитию хронического патологического процесса в органах-мишенях, с формированием хронического воспаления в бронхолёгочной системе, полостях носа и среднего уха (Розинова Н.Н. и соавт., 2007; Богорад А.Е., 2019; Кондратьева Е.И., 2022). ПЦД трактуется как однородное заболевание с типичной клинической картиной (Авдеев С.Н. и соавт., 2023). У детей описаны единичные случаи прогрессирующего течения заболевания с летальным исходом, однако, в большинстве случаев заболевание протекает благоприятно (Ito M. et al., 2023). В последнее десятилетие ведутся регистры пациентов с ПЦД, включающие детей и взрослых, с целью систематизации данных. Регистр Норвежского пульмонологического общества насчитывает 93 пациента, Швейцарского общества - 139 пациентов (Ardura-Garcia C. и соавт., 2020), Китайского общества - 244 пациента (Peng B. и соавт., 2022).

В настоящий момент не существует единого «золотого стандарта» диагностики первичной цилиарной дискинезии, и диагноз устанавливается по результатам совокупности полученных данных, в сочетании с характерной клинической картиной (Кондратьева Е.И. и соавт., 2023).

Применение молекулярно-генетических методов диагностики позволило расширить понимание взаимосвязи ультраструктурных нарушений и функционального состояния цилии (Shapiro A.J. et al., 2020). В настоящий момент общепринятым считается вовлечение 49 генов в процесс сборки функционально здоровой реснички, однако ежегодно число генов ответственных за развитие болезни, расширяется (Wallmeier J. et al., 2021). Только в течение 2022г выдвинуто предположение о вовлечении 2 новых генов в процесс нормального функционирования реснички, что подкрепляется описанием клинических случаев людей с первичной цилиарной дискинезией и выявленными у них мутациями (Pezzella N. et al., 2022, Alasmari B.G. et al., 2022).

Молекулярно-генетические методы диагностики способствуют ранней постановке диагноза и позволяют минимизировать экономическую нагрузку на систему здравоохранения (Kouis P et al., 2019).

Ключом к предвосхищению типа течения болезни может быть выделение клинико-генетических вариантов заболевания, когда проведение молекулярно-генетического

обследования позволит не только верифицировать заболевание, но и помочь персонализировать медицинскую помощь, основанную на понимании особенностей течения того или иного варианта заболевания.

Степень разработанности темы

В последнее десятилетие широко изучался генотип пациентов с ПЦД, что отражалось в расширении спектров генов, ответственных за развитие заболевания. (Kilinc A.A. et al., 2021, Ito M. et al., 2023, Guan Y. et al., 2021). Возраст пациентов, включенных в исследования, варьировался от 6 мес до 67 лет (Guan Y. et al., 2021). У пациентов из Китая чаще всего встречались *DNAH11*, *DNAH5*, *CCDC39*, *DNAH1*, *CCNO* (Guan Y. et al., 2021), в Великобритании - *DNAH11*, *DNAI1*, *DNAH5*, *DNAAF1*, *DNAAF1* (Whewy G. et al., 2021). В нашей стране полногеномное секвенирование, позволяющее охарактеризовать частые мутации, ранее не проводилось.

Описаны особенности течения ПЦД при конкретных генетических типах. Так, у 16 человек, проживающих в одном регионе Нидерландов, с установленным диагнозом ПЦД и выявленными мутациями в гене *CCDC114*, определялось специфическое течение заболевания в виде прогрессирующего снижения функции внешнего дыхания в детском возрасте и стабилизации показателей у взрослых пациентов (Kos R. et al, 2022). Также описаны особенности течения ПЦД у детей и взрослых в немногочисленных группах (8 и 14 человек) при мутациях генов *DNAH11*, *ODAD1* (Odeifian F. et al., 2023, Lei C. et al., 2022).

Однако, среди детей Российской популяции с ПЦД не проводилось исследований, направленных на выявление взаимосвязи фенотипа и генотипа.

Шкала PICADAR - опросник для врачей с целью инициации диагностических мероприятий, предложенный Европейским Респираторным Обществом, активно применяется в Европе, однако, в ней не учитывается динамика развития заболевания (Соппог M.G. et al., 2019, Guan Y. et al., 2021). Широкая база детей с ПЦД позволяет модифицировать данную шкалу с учётом особенностей течения болезни у детей старшего возраста.

Цель исследования

Совершенствование диагностики, раннего выявления первичной цилиарной дискинезии у детей на основании выделенных клинико-генетических вариантов.

Задачи исследования

1. Выделить различные клинические варианты течения первичной цилиарной дискинезии, в соответствии с анамнестическими, клиническими, рентгено-функциональными и лабораторно-инструментальными данными.
2. Изучить спектр генетических вариантов, связанных с первичной цилиарной дискинезией.
3. Исследовать взаимосвязь генотипа и клинических вариантов течения первичной цилиарной дискинезии.
4. Разработать алгоритм диагностики первичной цилиарной дискинезии.
5. Определить основные этапы развития заболевания, с учётом анализа клинико-генетических данных.

Научная новизна

Впервые определен спектр генетических вариантов, ответственных за развитие первичной цилиарной дискинезии, детей Российской популяции. Наиболее часто обнаруживаются дефекты в генах, ответственных за процесс формирования нормальных динеиновых ручек - *DNAH5*, *DNAH11*; в генах, ответственных за предварительный комплекс сборки, – *DNAAF1*, *DNAAF6*, *CCNO*, а также, в генах, ответственных за формирование белков центрального комплекса, – *HYDIN*, *DRC1*.

Впервые выделены ведущие варианты первичной цилиарной дискинезии в зависимости от выявленных генетических аномалий. Определены анамнестические и клинические особенности течения заболевания у детей, в каждой клинико-генетической группе. Впервые определены основные этапы развития первичной цилиарной дискинезии у детей, в зависимости от клинико-генетической группы.

Предложена модификация диагностической шкалы PICADAR, для детей старше 2-х лет, с её интеграцией в алгоритм диагностики заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Были выявлены, наиболее частые варианты генов ответственные за развитие первичной цилиарной дискинезии у детей, Российской популяции. Наиболее часто обнаруживаются дефекты в генах ответственных за процесс формирования нормальных динеиновых ручек - *DNAH5*, *DNAH11*; в генах, ответственных за предварительный комплекс сборки – *DNAAF1*,

DNAAF6, *CCNO*, а также, в генах, ответственных за формирование белков центрального комплекса – *HYDIN*, *DRC1*.

В зависимости от выявленного клинико-генетического варианта, течение первичной цилиарной дискинезии отличается различиями в степени поражения нижних дыхательных путей, придаточных пазух носа и органов слуха, что обуславливает дифференцированный подход к ведению и лечению пациентов, начиная с ранних стадий заболевания. Предложен алгоритм верификации заболевания, с привлечением модифицированной шкалы PICADAR, направленный на повышение эффективности диагностических мероприятий.

Методология и методы исследования

В основу диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне проспективного, сравнительного контролируемого исследования. Обследовано 180 детей с первичной цилиарной дискинезией в возрасте от 1 года до 18 лет. Использованы клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определены наиболее частые мутации в генах у детей с первичной цилиарной дискинезией в Российской популяции, что может быть использовано для совершенствования молекулярно-генетической диагностики заболевания.
2. Выявлены клинико-генетические взаимосвязи у пациентов с первичной цилиарной дискинезией, характеризующиеся существенными особенностями в течение болезни, которые проявляются в различиях патологического процесса со стороны бронхолегочной системы и ЛОР-органов.
3. Установлено, что для диагностики первичной цилиарной дискинезии необходимо комплексное обследование пациентов, включающее оценку состояния ресничек мерцательного эпителия в сочетании с молекулярно-генетическими методами. Разработанный научно обоснованный алгоритм диагностики заболевания, позволяет минимизировать объём дорогостоящих методов верификации диагноза.
4. Выделение клинико-генетических вариантов первичной цилиарной дискинезии позволяет оптимизировать и персонализировать наблюдение за больными детьми.

Степень достоверности результатов апробации результатов исследования

Достоверность результатов настоящего исследования подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием современных методов статистической обработки данных. Полученные выводы отвечают поставленным задачам исследования. Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на научных медицинских форумах: XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва 2022); III Всероссийский конгресс «5П Детская медицина» (Москва, 2022); XXI, XXII Российские конгрессы «Инновационные технологии в педиатрии и детской» хирургии (Москва 2022, 2023). XXIV Конгресс педиатров России (Москва 2023); XVI Национальный конгресс «Муковисцидоз и наследственные заболевания легких» (Самара 2023); XXIV Национальная конференции педиатров и врачей общей практики с международным участием: «Дети Болгарии» (Болгария, Бургас, 2023).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую работу пульмонологического отделения НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ, в работу пульмонологического отделения ГКБУ ЯО "Центральная городская больница", в клинико-диагностическую и лечебную работу СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей».

Материалы диссертации использованы при подготовке клинических рекомендаций по первичной цилиарной дискинезии Минздрава России, а также в учебном процессе на кафедре «Инновационная педиатрия и детская хирургия» ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 3, 5 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в непосредственном участии в исследовательской

работе на этапах постановки целей и задач, разработке плана исследований, отборе пациентов на исследование. Автор лично осуществлял курацию каждого пациента на этапах стационарного и амбулаторного наблюдения, самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку и анализ полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Лично автором подготовлены к публикации научные статьи по теме диссертации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 199 источников, из них 34 отечественных и 165 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 рисунками, 17 таблицами, 4 клиническими примерами.

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с 2021 по 2023 годы. Все дети, участвовавшие в исследовании, являлись пациентами отделения пульмонологии (заведующая отделением - к.м.н. Соколова Л.В.), в отделе хронических, воспалительных и аллергических болезней легких (заведующий отделом – засл. работник здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор Ю.Л. Мизерницкий) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова - обособленном структурном подразделении НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева) (директор - д.м.н., профессор Д.А. Морозов).

Для исследования были отобраны 2 группы пациентов. Дети с первичной цилиарной дискинезией, всего 180 человек, и группа детей с другой хронической бронхолегочной патологией, всего 100 детей. В группе детей с ПЦД, диагноз был подтвержден в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями «Первичная цилиарная дискинезия» [6]. Группа детей с другой бронхолегочной патологией включала в себя 100 человек страдающих

хроническими заболеваниями органов дыхания, такими как: бронхиальная астма, муковисцидоз, хронический бронхит, интерстициальное заболевание легких.

Из 180 детей с первичной цилиарной дискинезией 80 человек были включены в молекулярно-генетическое обследование, с последующей стратификацией по клинико-генетическим группам. У всех 80 детей было 2 и более госпитализации в отделение пульмонологии Института Вельтищева, начиная с 2006 года. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

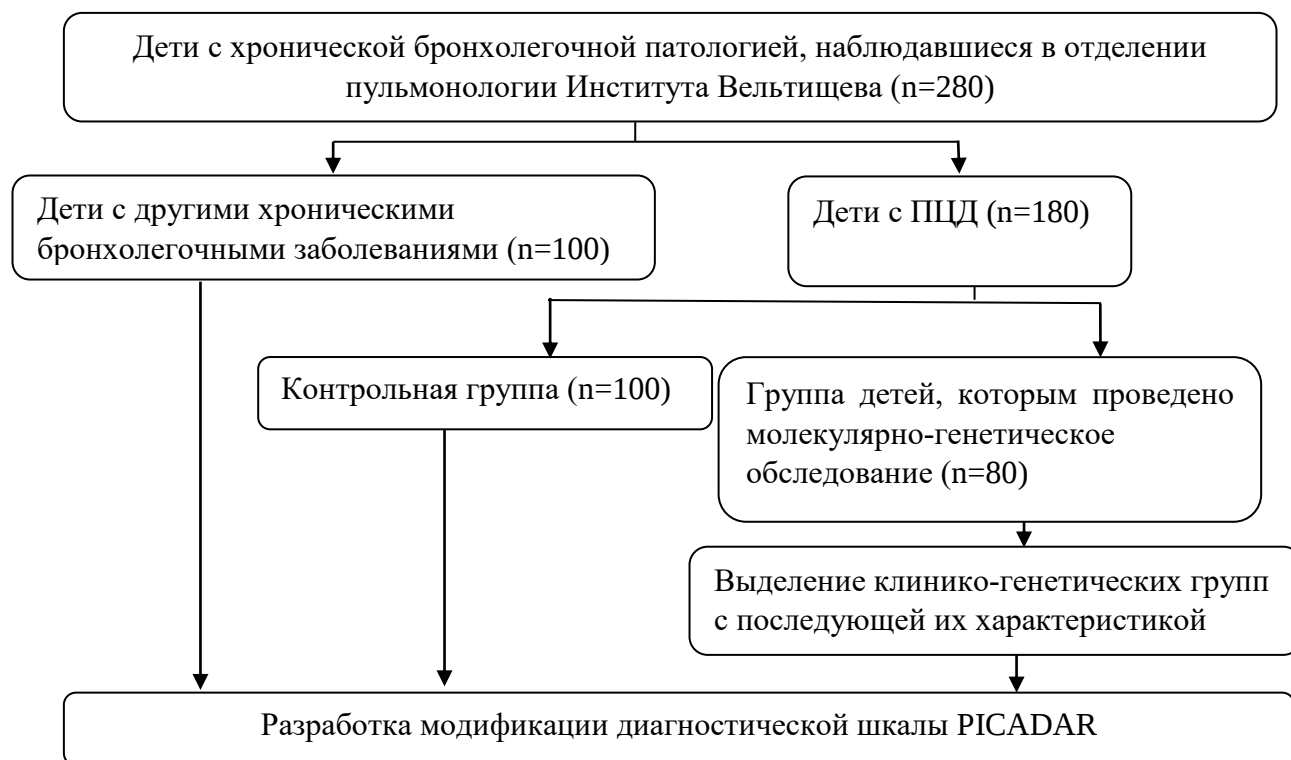


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Для отбора пациентов в исследование использовались следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения:

1. Возраст от 1 года до 17 лет 11 месяцев.
2. Установленный диагноз первичная цилиарная дискинезия, на основании клинико-анамнестических и инструментальных данных, регламентированных клиническими рекомендациями по диагностике ПЦД, либо другой хронической бронхолегочной патологии.
3. Наличие добровольного информированного согласия на проведение обследования, подписанное законным представителем и пациентом старше 14 лет.

Критерии исключения:

1. Лица старше 18 лет.

2. Отсутствие добровольного информированного согласия на обследование, подписанного законным представителем и пациентом старше 14 лет.

Детям, соответствующим критериям включения, проводилось ежегодное обследование в отделении пульмонологии Института Вельтищева, где в рамках госпитализации осуществлялось комплексное обследование с целью оценки состояния органов-мишеней.

В зависимости от генетических вариантов, которые были выявлены у пациентов с ПЦД, сформированы следующие группы:

I. Дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки динеиновых ручек (*DNAH11*, *DNAH3*, *DNAH5*, *DNAI2*, *ODAD1*, *ODAD3*) – 30 детей.

II. Дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки процесса сборки цилии (pre-assembling factor) (*CCNO*, *CFAP300*, *DNAAF1*, *MSIDAS*, *DNAAF6*, *ZMYND10*) – 13 детей.

III. Дети, имеющие дефекты в генах, кодирующих белки центральной пары микротрубочек (central complex) (*HYDIN*, *CCDC39*, *CCDC40*, *DRC1*, *RSPH4A*, *RSPH1*) - 14 детей.

IV. Дети с первичной цилиарной дискинезией, у которых не были дифференцированы дефекты в генах, обуславливающих заболевание – 23 детей.

У детей и законных представителей собирался анамнез жизни и настоящего заболевания, включающий в себя семейный анамнез, анамнез течения беременности и родов у матери ребенка. Фиксировались отягощенность семейного анамнеза по бронхолегочной патологии, хронической патологии со стороны ЛОР-органов. При сборе анамнеза заболевания фиксировались патологические состояния в неонатальном периоде, жалобы, продолжительность и эффект от проводимой терапии, в последующем особое внимание придавалось возрасту манифестации жалоб и патологических состояний, связанных с основным заболеванием, а именно: кашель, стойкое затруднение носового дыхания, рецидивирующие инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, риносинуситы, острые средние отиты, дополнительно регистрировался возраст верификации диагноза. В рамках сбора анамнеза проводилось анкетирование по шкале PICADAR, с последующей регистрацией полученного балла.

Всем детям проводились антропометрические измерения (масса тела и линейного роста). Рост измерялся в сантиметрах с точностью до 0,5см, на стандартном ростомере, масса тела в килограммах определялась с точностью до 0,1 кг, на напольных медицинских электронных весах. Оценка физического развития детей проводилась на основании центильных таблиц.

Инструментальные методы исследования включали в себя:

- Пульсоксиметрию;
- Функцию внешнего дыхания;

- Аудиометрию;
- Компьютерную томографию органов грудной клетки;
- Компьютерную томографию придаточных пазух носа;
- Полное секвенирование генома.

Дети были консультированы врачами-специалистами, а именно:

- Оториноларингологом;
- Сурдологом;
- Генетиком.

Методы статистической обработки данных

Все результаты, полученные в ходе исследования, предварительно, вносились в базу данных с использованием компьютерной программы Excel 2016, Windows, с последующей статистической обработкой результатов. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 10.0, Windows. Результаты представлены в виде средних величин и ошибки среднего ($M \pm m$), для непараметрических величин - медианы (Me) и интерквартильного размаха (Lower Quartile (LQ) = 25-й и Upper Quartile (UQ) = 75-й перцентили). Для оценки статистической значимости различий между группами до и после лечения применялся критерий Вилкоксона. Сравнение всех количественных признаков в двух независимых группах проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни, в трех и более независимых группах с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При получении статистически значимых различий между ними применялось попарное сравнение каждого показателя с помощью U-критерия Манна-Уитни с использованием поправки Бонферрони (p/p - где p - исходно заданный уровень статистической значимости 0,05; p - количество парных сравнений). Для анализа качественных показателей независимых групп использовали метод хи-квадрат, а также точный критерий Фишера для малых выборок. Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R). Частоту аллелей (f) вычисляли по формуле: $f = n/2N$, где n - количество раз встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды), $2N$ – удвоенная численность обследованных. Относительный риск (ОР) заболеваемости вычисляли по методу Woolf по формуле: $(a \times d) / (b \times c)$, где: a - количество больных, имеющих данный генотип, b - количество больных, не имеющих данного генотипа, c - количество здоровых детей с данным генотипом; d - количество здоровых детей, не имеющих данного генотипа. В том случае, когда один из показателей был равен 0 относительный риск, вычисляли по формуле, модифицированной Haldane для малых чисел.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании включено 280 детей с хронической бронхолегочной патологией, из них 180 детей с ПЦД. У 80 детей проведен забор крови с последующим секвенированием полного генома. Данная группа детей составила основу проводимого исследования. До получения результатов молекулярно-генетического обследования, дана клинико-анамнестическая, инструментальная характеристика детей с ПЦД.

Среди 80 детей, 47 (58,75%) девочек и 33(41,25%) мальчиков из 73 семей. У 29 (36,25%) выявлен частный случай ПЦД – синдром Картагенера. Для детей с ПЦД характерным являетсяотягощенный неонатальный анамнез, который отмечен у 62 (77,5%) детей. В неонатальном периоде регистрировались риниты новорожденных у 41 (51,25%) ребенка, врожденные пневмонии у 34 (42,5%) детей, признаки ОРДС у 19 (23,7%) новорожденных. Несмотря на это, обращает внимание купирование жалоб в первые месяцы жизни, с последующим дебютом характерных для ПЦД клинических проявлений. Первые проявления характерные для ПЦД дебютируют в среднем в возрасте 3,8 [1,06; 6,62] месяца жизни. К ним относят рецидивирующие инфекционные заболевания нижних дыхательных путей с 5,9 [2,9; 8,9] месяцев жизни, стойкий ежедневный кашель с 6,12 [3,03;8,94] месяцев, стойкое затруднение носового дыхания с 9,6 [4,7; 14,5] месяцев жизни, рецидивирующие отиты с 25,4 [15,8; 35,0] месяцев жизни, рецидивирующие риносинуситы с 32 [25; 38,9] месяцев жизни.

По результатам инструментальной диагностики, у детей с ПЦД вне обострения бронхолегочного инфекционного процесса, регистрируются нормальные значения уровня SpO_2 , по данным перкутанной пульсоксиметрии, и составляли 97,42% [ДИ 97,02; 97,81], что характеризует относительную состоятельность респираторной системы в нормальном обеспечении кислородом. По данным спирометрии обращает внимание относительно удовлетворительные значения спирометрии. Так, ФЖЕЛ находился на уровне 79,94% [78,26;81,63], ОФВ₁ - 78,69% [76,7;81,6]. По результатам бодиплетизмографии БС - 127±48%, ООЛ - 182,15±59,34%, ОЕЛ - 107,6±15,28%. По результатам КТ органов грудной полости у 43 (53,75%) детей выявлялись изменения в виде ателектазов в области средней и нижних долей. Самой распространенной локализацией являлась средняя доля легкого, изменения в которой определялись у 41 (у 94,7%) ребенка.

По результатам оториноларингологического и сурдологического обследования признаки хронического риносинусита выявлены у 56 (70%) детей, хронического среднего отита у 46 (у 57,5%) детей, кондуктивная тугоухость у 14 (17,5%) детей.

После получения результатов молекулярно-генетического обследования была дана характеристика спектра генов ответственных за развитие ПЦД у детей Российской популяции.

К генам, в которых выявлялись дефекты, относятся *DNAH5* (24,5%), *DNAH11* (14%), *HYDIN* (8,7%), *DRC1* (5,26%), *DNAAF6* (5,26%), *DNAAF1* (5,26%), *CCNO* (5,26%). В ходе биоинформатического анализа, гены, связанные с фенотипом ПЦД, были выявлены у 57(71,25%) детей. Полный спектр генов, ответственных за развитие ПЦД, выявленных у анализируемых детей, представлен на Рисунке 2.

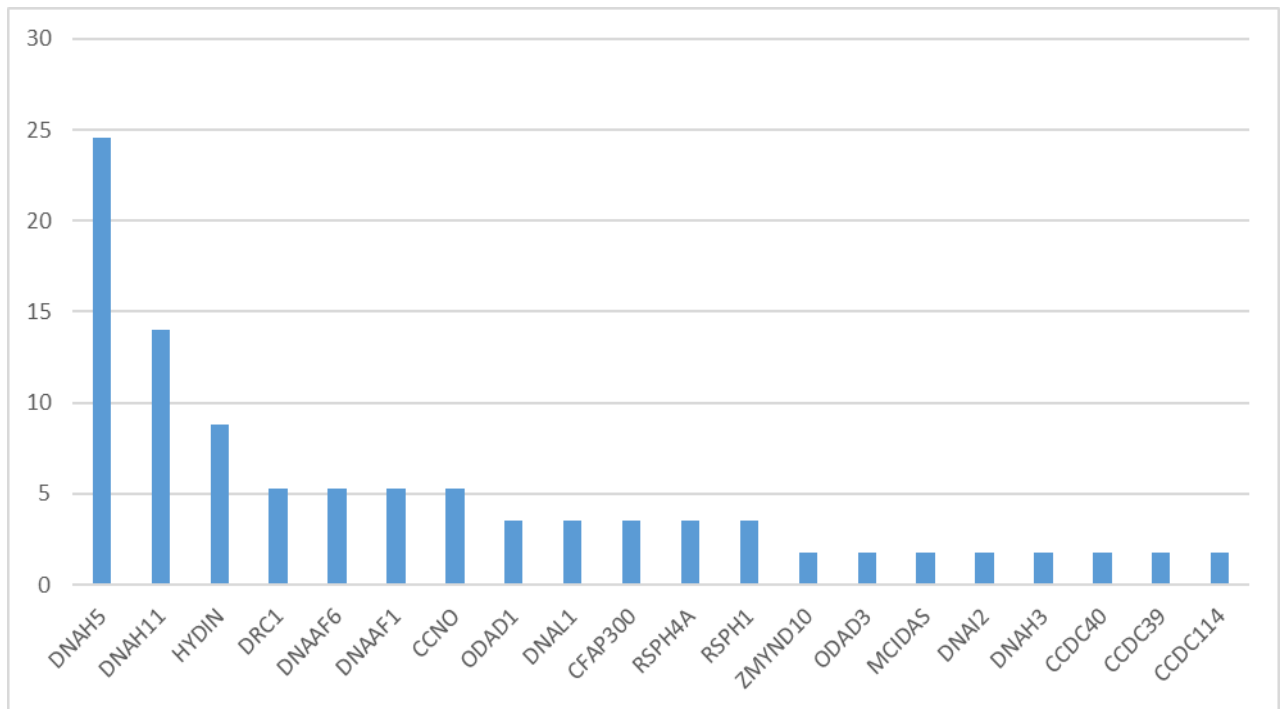


Рисунок 2 – Спектр генетических вариантов, выявленных в анализируемой группе детей. (n=57), %.

В последующем все дети были разделены в соответствии с их генотипом на 4 группы:

- 1 группа – дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки динеиновых ручек;
- 2 группа – дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки процесса сборки цилии;
- 3 группа - дети, имеющие дефекты в генах, кодирующих белки центральной пары микротрубочек;
- 4 группа - дети с ПЦД, у которых не были дифференцированы дефекты в генах, обуславливающих заболевание.

По результатам клиничко-инструментального анализа пациентов 1 группы, чаще выявлялись варианты гена *DNAH5* у 14(46,6%) детей. Аномалии расположения внутренних органов отмечались у 17 (56,6%) детей. Наиболее распространенным патологическим состоянием, верифицируемым в неонатальном периоде, был ринит новорожденных у 19 (63,27%) детей.

По данным КТ органов грудной клетки у 15 (50%) детей определялись структурные

изменения легких, в виде ателектазов/фиброателектазов в области средней и нижних долей. Самой распространенной локализацией поражения являлась средняя доля легкого выявленная у 10 (93,3%) детей.

По результатам спирометрии показатели ФЖЕЛ составляли 81,5% [77,5;85,4], ОФВ₁ 79,8% [75,5;84,1]. По данным бодиплетизмографии у детей с ПЦД 1 группы БС составило 115,96% [105,9;125,9], ООЛ в среднем 184,9% [168;201,8], что свидетельствовало о значимых обструктивных нарушениях и формировании «воздушных ловушек», не выявляемых при базовой спирометрии, однако, значения ОЕЛ находились в рамках нормальных значений и составили 107,3% [103,8;110,8].

Для детей 1 группы, характерные средние показатели вовлеченности ЛОР-органов в патологический процесс, так, хронический риносинусит определялся у 18 (59,4%) детей, а хронический средний отит у 15 (50%) детей, среди которых у 7 (23,1%) выявлена кондуктивная тугоухость различной степени.

У детей 2 клинико-генетической группы чаще определялись варианты генов *CCNO*, *DNAAF1* *DNAAF6*, которые выявлены у 9 (70%) пациентов. Неонатальный период был отягощен ОРДС, требовавшим дотации кислорода у 6 (46%) новорожденных.

По данным инструментальной оценки органов дыхания, для детей данной группы показатели структурных изменений в легких, по данным КТ органов грудной клетки, аналогичны показателям общей группы. У 7 (53,8%) детей определялись изменения легких в виде ателектазов/фиброателектазов в области средней и нижних долей.

По данным спирометрии уровень ОФВ₁ соответствовал нижней границе нормы - 82,4% [77,9;86,9]. По результатам бодиплетизмографии БС составило 140,69% [125,9;155,4], ООЛ 188,6% [164,6;212,6], что также свидетельствовало о значимых обструктивных нарушениях и формировании «воздушных ловушек». Несмотря на фиброателектазы показатель общей ёмкости легких, в среднем составлял 109,7% [104,7;114,3].

По результатам обследования ЛОР-органов, детям 2 клинико-генетической группы, характерно наиболее высокое вовлечение придаточных пазух и органов слуха в патологический процесс. Так, признаки хронического риносинусита определялись у 11 (84,6%) детей, а хронического среднего отита у 10 (76,9%) детей, среди которых у 5 (38,5%) выявлена кондуктивная тугоухость различной степени.

Среди детей 3 клинико-генетической группы чаще определялись варианты гена *HYDIN*, который выявлен у 5 (35,7%) детей. Для детей данной группы не характерны инверсии внутренних органов. Аномалии расположения выявлены только у 1 (7,14%) ребенка. В неонатальном периоде, чаще чем в других группах, отмечалась врожденная пневмония, выявленная у 10 (71,4%) детей.

По результатам КТ органов грудной клетки у 9 (64,28%) детей определялись структурные изменения в виде ателектазов/фиброателектазов, локализованных в средней доле у всех 9 (100%) детей с поражением лёгких.

По результатам спирометрии показатели ФЖЕЛ, как и ОФВ₁, находились ниже нормы и составляли 74,88% [67,8;81,9] и 76,33% [67,1;85,5] соответственно. По данным бодиплетизмографии БС составило в среднем 134,4% [100,6;168,2], ООЛ 158,4% [127,2;189,7], а показатели ОЕЛ 97,2% [85,8;108,6].

По результатам оценки ЛОР-органов, для детей 3 клинико-генетической группы, как и детей 2 группы, было характерно большее вовлечение придаточных пазух и органов слуха в патологический процесс. Так, признаки хронического риносинусита выявлены у 12 (85,7%) детей, а хронического среднего отита - у 10 (71,4%) детей, кондуктивная тугоухость - у 3 (21,4%) детей.

Дети из 4 клинико-генетической группы, представлены пациентами, у которых диагностирована ПЦД, методами оценки подвижности цилиарного эпителия и электронной микроскопии, однако, выявить генетические варианты, обуславливающие течение основного заболевания, не удалось. Среди детей 4 группы у 6 (26%) определялась инверсия внутренних органов. Детям данной клинико-генетической группы характерно наиболее благоприятное течение неонатального периода, в котором реже, чем в других группах определялись патологические состояния. Так, например, врождённая пневмония зарегистрирована у 6 (26%) детей, а признаки ОРДС у 3 (13%) новорожденных.

По результатам оценки КТ органов грудной клетки у 16 (69,56%) детей определялись структурные изменения легких в виде ателектазов/фиброателектазов.

Показатели функции внешнего дыхания по данным спирометрии варьировали в рамках нормальных значений, так ФЖЕЛ в среднем составила 82,67% [78,76;86,58], а ОФВ₁ 83,07% [78,31;87,83]. По результатам бодиплетизмографии БС составило 129,5% [116,47;142,54], ООЛ 179,4% [165,0;193,8], что свидетельствовало о значимых обструктивных нарушениях и формировании «воздушных ловушек». Однако, общая ёмкость лёгких при этом составила 108,97% [104,3;113,6].

При оценке состояния ЛОР-органов, обращало внимание их меньшее вовлечение в патологический процесс, в сравнении с таковым у детей 2 и 3 клинико-генетических групп. Так, признаки хронического риносинусита отмечены у 15 (65,2%) детей, а хронического среднего отита у 11 (47,8%) детей. Важно отметить крайне низкий уровень кондуктивной тугоухости у детей 4 группы, выявленной только у 2 (8,6%) детей.

По результатам анализа анамнестических выявлены особенности течения ПЦД у детей различных клинико-генетических групп. У детей 1 группы, ежедневный продуктивный кашель

регистрировался с 5,8 месяцев [1,2;10,46], первый эпизод респираторного заболевания - с 7,4 месяцев [2,4;9,92], стойкое затруднение носового дыхания - с 6,0 месяцев [0,6;11,4], что было значимо ниже, чем в общей группе. Острый средний отит, среди детей 1 группы, отмечался в среднем с 29,2 месяцев [4,9;53,5], а эпизод острого риносинусита - с 38,7 месяцев [22,2;55,3]. Таким образом, ПЦД у детей данной группы дебютировала в течение первого полугодия жизни.

Для детей 2 группы, стойкое затруднение носового дыхания, явилось первым проявлением ПЦД и беспокоило с 1,2 месяцев [0,2;2,1]. В последующем в 2,1 месяца [0,18;4,12] отмечался первый эпизод респираторного инфекционного заболевания, после которого, с 5,9 месяцев [1,3;9,2] отмечался ежедневный кашель. Несмотря на ранние сроки дебюта затруднения носового дыхания, для детей 2 группы, характерным был более поздний дебют поражений ЛОР-органов в виде острого риносинусита - с 30 месяцев [19,46;40,53] и острого среднего отита - с 34,1 месяцев [2,2;70,45], в сравнении с детьми общей группы. Таким образом, характерные для ПЦД жалобы у детей 2 группы, отмечались с первых месяцев жизни.

Для детей 3 группы первым проявлением ПЦД явился ежедневный стойкий кашель, беспокоивший с 0,8 месяцев [0,35;1,35]. В последующем с 3,25 месяцев [0,24;6,25] беспокоили рецидивирующие респираторные инфекционные заболевания. Несмотря на раннее начало кашля, стойкое затруднение носового дыхания отмечалось позже, и регистрировалось с 9,5 месяцев [0,89;18,0]. Поражение ЛОР-органов, у детей 3 группы, в виде острых риносинуситов и отитов регистрировалось ближе к 2-м годам жизни, так острый средний отит беспокоил с 22,7 месяцев [15,45;29,9], а острый риносинусит - с 25,0 месяцев. [20,59;31,07]. Таким образом, для детей 3 группы был характерным дебют клинических проявлений ПЦД в течение первого месяца жизни.

Для детей 4 группы, первым проявлением ПЦД расценивался эпизод респираторного инфекционного заболевания, документированный в среднем в 7,8 месяцев [3,6;12,0], жалобы на ежедневный кашель беспокоили с 9,8 месяцев [3,76;15,9], что значимо позже по сравнению с детьми общей группы. Для детей 4 группы был характерен поздний дебют стойкого затруднения носового дыхания, беспокоившего с 19,3 месяцев [4,76;33,78]. Однако поражение ЛОР-органов характеризовались относительно более ранним началом. Острый средний отит беспокоил с 22 месяцев [4,99;39,13], а острый риносинусит - с 30 месяцев [15,4;44,6]. Таким образом, для детей 4 группы был характерным наиболее поздний дебют клинических проявлений ПЦД, а именно, в середине второго полугодия жизни. Результаты анализа анамнестических особенностей ПЦД представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Средний возраст дебюта проявлений ПЦД у детей (n=80), мес, Ме [Q5; Q95].

Показатель	Общая группа (n=80)	1 группа (n=30)	2 группа (n=13)	3 группа (n=14)	4 группа (n=24)	Значение p между группами
Ежедневный продуктивный кашель	6,12 [3,03; 8,94]	5,8* [1,20; 10,46]	5,9 [1,30; 9,20]	0,8* [0,35; 1,35]	9,8* [3,76; 15,90]	3-1 $p \leq 0.05$ 3-2 $p \leq 0.05$ 3-4 $p \leq 0.05$
Респираторное заболевание	5,9 [2,87; 8,99]	7,36 [2,40; 9,92]	2,15* [0,18; 4,12]	3,25* [0,24; 6,25]	7,8* [3,60; 12,00]	1-4 $p \leq 0.05$ 2-4 $p \leq 0.05$
Стойкое затруднение носового дыхания	9,6 [4,71; 14,55]	6,0* [0,60; 11,40]	1,2* [0,20; 2,10]	9,45 [0,89; 18,00]	19,27* [4,76; 33,78]	2-1 $p \leq 0.05$ 2-1 $p \leq 0.05$ 2-1 $p \leq 0.05$
Острый средний отит	25,4 [15,83; 35,04]	29,2 [4,90; 53,50]	34,1* [2,2; 70,45]	22,69 [15,45; 29,90]	22 [4,99; 39,13]	1-4 $p \leq 0.05$ 2-4 $p \leq 0.05$
Острый риносинусит	32,0 [25,09;38,90]	38,7* [22,20; 55,30]	30,0* [19,46; 40,53]	25,0* [20,59; 31,07]	30,0 [15,40; 44,60]	1-4 $p \leq 0.05$ 2-3 $p \leq 0.05$ 2-4 $p \leq 0.05$
Верификация заболевания	70,72 [57,91; 83,53]	68,7 [45,30; 92,00]	73,7 [39,30; 108,20]	89,7 [55,80; 123,75]	60,0* [38,17;81,90]	

Примечание: достоверности различий в столбцах указаны по U-критерию Манна — Уитни.

* - статистически значимые различия по отношению к общей группы ($p < 0,05$).

По результатам анализа 280 детей с хронической бронхолегочной патологией, включая 180 детей с ПЦД, разработана модификация предиктивной шкалы PICADAR, с учетом особенностей течения ПЦД у детей. В Таблице 2 представлены вопросы данной шкалы и соответствующий ответу балл.

Таблица 2 – Модифицированная шкала PICADAR.

Вопрос	Балл
Родился ли ребенок доношенным?	6
Отягощён ли у ребенка неонатальный период?	10
Были ли у ребенка в раннем неонатальном периоде пневмонии?	6
Были ли у ребенка в раннем неонатальном периоде состояния, требующие кислородной поддержки?	3
Были ли у ребенка в неонатальном периоде проявления ринита новорожденных?	7
Имеется ли у ребенка аномальное расположение внутренних органов?	18
Имеется ли у ребенка ежедневный продуктивный кашель к возрасту 1 года жизни?	10
Были ли госпитализации в стационар в связи с обострениями бронхолегочных заболеваний на 1-м году жизни?	10
Имеется ли стойкое затруднение носового дыхания к возрасту 1 года?	10
Отмечались ли эпизоды среднего отита в возрасте до 2-х лет?	8
Регистрируются ли рентгенологические признаки ателектаза средней доли?	6
Отягощён ли семейный анамнез по хроническим бронхолегочным, либо оториноларингологическим заболеваниям?	6

При получении ≥ 75 баллов вероятность ПЦД составляет 90,25%, при получении ≥ 80 баллов вероятность $\geq 95\%$. При оценке чувствительности и специфичности, модифицированной шкалы, чувствительность составила 96,25%, а специфичность 97,5%.

Описанный диагностический путь характеризуется высокой суммарной чувствительностью и специфичностью, что позволяет достоверно подтвердить, либо исключить наличие характерных для ПЦД изменений.

С целью оптимизации диагностических мероприятий и повышения эффективности диагностики заболевания нами предложен алгоритм верификации первичной цилиарной дискинезии, представленный на Рисунке 3.

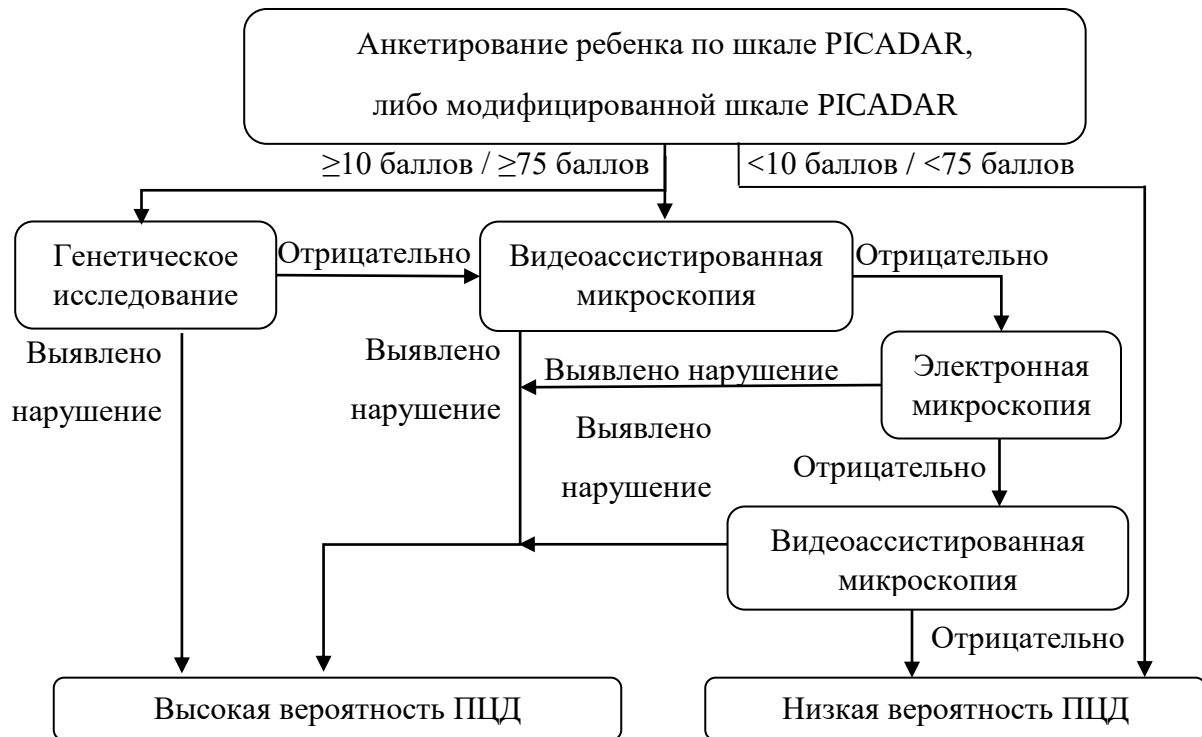


Рисунок 3 – Алгоритм верификации первичной цилиарной дискинезии.

Таким образом, нами впервые дана генетическая характеристика детей Российской популяцией с ПЦД. Выделенные гены могут быть использованы для создания молекулярно-генетических панелей, что позволит не только ускорить диагностику, но и положительно скажется на социально-экономических аспектах верификации заболевания.

Нами выявлены анамнестические и клинико-инструментальные различия в течении первичной цилиарной дискинезии у детей различных клинико-генетических групп, что позволяет рассматривать ПЦД не как мономорфное заболевание, а как гетерогенную патологию, требующую дифференцированного подхода к ведению. Данное исследование не имеет аналогов в Российской Федерации, а полученные результаты соотносятся с результатами зарубежных авторов, которыми проводится анализ отдельных клинико-генетических групп. Так, по данным A.J. Shapiro и соавт., 2020, среди детей с дефектами в генах динеиновых ручек, чаще всего встречаются пациенты с инверсией внутренних органов, и встречается среди 59,5% детей. По данным M.A. Olm и соавт., 2021, у детей с аномалиями в генах, ответственных за предварительную сборку цилий, чаще определяется тугоухость, встречающаяся у 40% исследуемых детей. По данным M. Goutaki и соавт., 2021, среди детей с аномалиями в генах, ответственных за формирование белков центрального комплекса, чаще других выявляется поражение придаточных пазух носа, встречающееся у 69% пациентов. Полученные, в ходе исследования, результаты не противоречат результатам зарубежных авторов, а дополняют и расширяют понимание фенотипических и генотипических взаимосвязей при ПЦД.

ВЫВОДЫ

1. ПЦД является гетерогенным заболеванием, представленным 4 клинико-генетическими ми в зависимости от генетических дефектов.
2. Инверсия внутренних органов выявлялась в 56,6% случаев среди детей с дефектами в генах, ответственных за процесс формирования динеиновых ручек - *DNAH3*, *DNAH5*, *DNAH11*. При этом ПЦД дебютировала в первом полугодии жизни.
3. Поражение органов слуха, в виде кондуктивной тугоухости, отмечалось в 38,5% случаев среди детей с дефектами в генах, ответственных за предварительный комплекс сборки – *CCNO*, *CFAP300*, *DNAAF1*, *MSIDAS*, *DNAAF6*, *ZMYND10*. ПЦД у этих детей дебютировала с первых месяцев жизни.
4. Преимущественное поражение придаточных пазух носа, при отсутствии снижения слуха, регистрировалось в 85,7% случаев среди детей с дефектами в генах, ответственных за формирование белков центрального комплекса – *HYDIN*, *CCDC39*, *CCDC40*, *DRC1*, *RSPH4A*, *RSPH1*. ПЦД у них дебютировала уже в течение первого месяца жизни.
5. Необратимое изменение легочной паренхимы в виде элементов фиброза, отмечалось в 69,5% случаев среди детей с ПЦД, у которых не были выявлены дефекты в генах, обуславливающих течение заболевания. Первичная цилиарная дискинезия у этих детей дебютировала во втором полугодии жизни.
6. Наиболее частые мутации, приводящие к ПЦД, у детей Российской популяции представлены генами *DNAH5*, *DNAH11*, *DNAAF1*, *DNAAF6*, *CCNO*, *HYDIN*, *DRC1*, мутации в которых определяются в 68,2% случаев заболевания.
7. Разработана модификация шкалы PICADAR, направленная на обследование детей старше 2х лет, чувствительность которой составляет 96,25%, а специфичность 97,5%, интегрирована в алгоритм диагностики ПЦД.
8. Выделение клинико-генетических вариантов ПЦД позволяет осуществлять дифференцированный подход к наблюдению за детьми, улучшить качество их жизни, прогноз заболевания и минимизировать инвалидизацию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для пациентов с подозрением на течение первичной цилиарной дискинезии показано применение шкалы PICADAR для детей до 2х лет и, модифицированной нами шкалы PICADAR, для детей старше 2х лет, с последующим проведением специфических методов диагностики.

2. Разработанный алгоритм диагностики, должен быть использован в практике педиатра и пульмонолога с целью повышения эффективности мероприятий, направленных на верификацию первичной цилиарной дискинезии.

3. Пациентам с хроническими бронхолегочными и ЛОР-заболеваниями показано молекулярно-генетическое обследование, с целью возможного выявления того или иного варианта первичной цилиарной дискинезии.

4. Детей с первичной цилиарной дискинезией и определенным генетическим вариантом необходимо стратифицировать в соответствии с клинико-генетической группой заболевания, с целью дифференцированного подхода к наблюдению. Своевременно осуществляемый комплекс дифференцированных лечебно-реабилитационных мероприятий может существенно повысить качество жизни пациентов, улучшить прогноз и снизить инвалидизацию больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новак А.А. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей / А.А. Новак, Ю.Л. Мизерницкий // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2022. – Т.67, №4. – С. 307.

2. Новак А.А. Взаимосвязь показателей функции внешнего дыхания с уровнем IgE и количеством эозинофилов в крови у пациентов с первичной цилиарной дискинезией / А.А. Новак, Т.Н. Кузьмина, Е.С. Рынгаченко // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2023. – Т.68, №4. – С. 407.

3. Новак А.А. Редкий вариант синдрома гетеротаксии у ребенка в пульмонологической клинике / Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Новак, И.Е. Зорина, С.Е. Рябова, И.А. Ковалев, Е.Г. Верченко, В.С. Березницкий, Л.П. Меликян, Л.В. Егоров // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2022. – Т. 67, № 6. – С. 88-92.

4. Новак А.А. 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// **Пульмонология.** – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 251-258.

5. Новак А.А. Клиническая значимость молекулярно-генетических подходов на основе технологий NGS в выборке пациентов с первичной цилиарной дискинезией / Г.М. Раджабова, А.В. Смирнова, А.А. Князева, А.А. Новак, Ю.Л. Мизерницкий, Н.В. Щербакова, Д.С. Цибульская // **Медицинская генетика.** – 2022. – Т. 21, № 10. – С. 38-42.

6. Новак А.А. Нейропсихологический дефицит у детей с первичной цилиарной

дискинезией / А.А. Новак, Л.А. Троицкая, О.П. Шевченко // История, современность и перспективы развития психологии в системе Российской академии наук: Материалы Международной юбилейной научной конференции, посвященной 50-летию создания Института психологии РАН, Москва, 16–18 ноября 2022 года / Ответственные редакторы: Д.В. Ушаков, А.Л. Журавлев, А.В. Махнач, Н.Е. Харламенкова, А.В. Юревич, И.И. Ветрова. – М.: Институт психологии РАН, 2022. – С. 806-807.

7. Новак А.А. Первичная цилиарная дискинезия: основные подходы к диагностике и лечению / Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Новак // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - Выпуск 22. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». - 2022. - С.26-33.

8. Новак А.А. Особенности функций внешнего дыхания у пациентов с различными клиничко–генетическими вариантами первичной цилиарной дискинезии / Кузьмина Т.Н., Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - Выпуск 22. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». - 2022. - С.34-36.

9. Новак А.А. Взаимосвязь показателей функции внешнего дыхания с уровнем IgE и количеством эозинофилов в крови у пациентов с первичной цилиарной дискинезией / А.А. Новак, Т.Н. Пронькина, Е.С. Рынгаченко, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - Выпуск 23. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». - 2023. - С. 56-60.

10. Новак А.А. Клиничко-анамнестические особенности пациентов с первичной цилиарной дискинезией / А.А. Новак, Т.Н. Пронькина, Е.С. Рынгаченко, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - Выпуск 23. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». - 2023. - С.60-65.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БС	Бронхиальное сопротивление	ФЖЕЛ	Форсированная жизненная
ПЦД	Первичная цилиарная		емкость легких
	дискинезия	ACMG	American College of Medical
ФВД	Функция внешнего дыхания		Genetics
КТ	Компьютерная томография	CCDC39	Coiled-coil domain-containing
ОЕЛ	Общая емкость легких		protein 39
ООЛ	Остаточный объем легких	CCDC40	Coiled-coil domain-containing
ОРДС	Острый респираторный		protein 40
	дистресс-синдром	CCNO	Cyclin O
ОФВ ₁	Объем форсированного выдоха	CFAP300	Cilia and flagella associated protein
	за первую секунду		300

<i>DNAAF1</i>	Dynein axonemal assembly factor 1		protein
<i>DNAAF3</i>	Dynein axonemal assembly factor 3	<i>MCIDAS</i>	Multiciliate differentiation and deoxyribonucleic acid synthesis associated cell cycle protein
<i>DNAAF6</i>	Dynein axonemal assembly factor 6		
<i>DNAI 1</i>	Dynein axonemal intermediate chain 1	<i>ODAD1</i>	Outer dynein arm docking complex subunit 1
<i>DNAI 2</i>	Dynein axonemal intermediate chain 2	<i>RSPH4A</i>	Radial spoke head component 4A
<i>DNAH3</i>	Dynein axonemal heavy chain 3	<i>RSPH1</i>	Radial spoke head 1 homolog
<i>DNAH5</i>	Dynein axonemal heavy chain 5	<i>PICADAR</i>	Primary Ciliary Dyskinesia Rule
<i>DNAH11</i>	Dynein axonemal heavy chain 11	<i>ZMYND10</i>	Zinc finger MYND domain containing protein 10
<i>HYDIN</i>	Axonemal central pair apparatus		