

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

В.А.Стрельникова<sup>1</sup>, А.Г.Цверева<sup>2</sup>, Д.Ю.Овсянников<sup>1,2</sup> ✉, Е.К.Жекайте<sup>3</sup>, О.Б.Кондакова<sup>4</sup>,  
П.В.Бережанский<sup>2</sup>, К.В.Савостьянов<sup>4</sup>, В.В.Горев<sup>2</sup>, М.А.Айрапетян<sup>5</sup>, О.Г.Топилин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы: 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9, корп. 1А

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

<sup>5</sup> 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. Strelnikova<sup>1</sup>, Anna G. Tsverava<sup>2</sup>, Dmitry Yu. Ovsyannikov<sup>1,2</sup> ✉, Elena K. Zhekaite<sup>3</sup>,  
Olga B. Kondakova<sup>4</sup>, Pavel V. Berejansky<sup>2</sup>, Kirill V. Savostyanov<sup>4</sup>, Valery V. Gorev<sup>2</sup>, Maxim I. Airapetyan<sup>5</sup>,  
Oleg G. Topilin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution “Morozov Children’s City Clinical Hospital”, Moscow City Health Department: 4<sup>th</sup> Dobryninsky per. 1/9, build. 1A, Moscow, 119049, Russia

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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 Xp22.2 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 цитосомный 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 сосательного 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 экстрацереbellарной 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 экзома, 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 груднопоясничный 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 ( $SpO_2$ ) 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 / м<sup>2</sup>), экспрессивная речь представлена нечеткими фразами, понимание обращенной речи хорошее, имеются особенности поведения (стереотипии), походка с элементами атаксии, неуклюжесть, трудности с бегом, приседаниями, недостаточность мелкой моторики, мышечная гипотония.

При клинико-морфологическом осмотре врачом-генетиком верифицированы макроцефалия, долихоцефалия, грубоватые черты лица, выступающий лоб, гипоплазия средней трети лица, глубоко посаженные глаза, монголоидный разрез глазных щелей, широкое запавшее переносье, широкий кончик носа, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, длинный фильтр, тонкая верхняя губа, полная нижняя губа, прогения, макроотия, асимметричные оттопыренные роти-

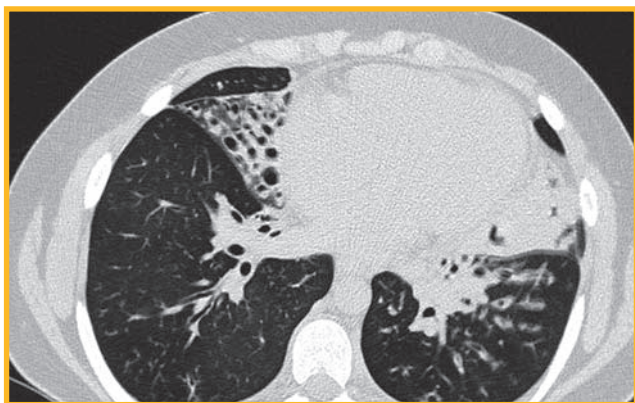


Рис. 1. Бронхоэктазы в средней доле правого легкого, верхней и нижней доле левого легкого по данным компьютерной томографии легких

Figure 1. Bronchiectasis in the middle lobe of the right lung at the computed tomography scan of the lungs

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 затенения со сгущением легочного рисунка (справа – на уровне средней и нижней долей, слева – в нижней доле) – зоны бронхоэктатических изменений, в верхних отделах – очаговоподобные уплотнения, фиброзные тяжистые тени. По данным КТ органов грудной 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 %<sub>долж.</sub>);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 1,7 л (45 %<sub>долж.</sub>);
- индекс Тиффно – 69 %<sub>долж.</sub>;
- 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 %<sub>долж.</sub> 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 %<sub>долж.</sub>).

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 интраплевральной перкуSSIONной вентиляции легких, ингаляции с фенотеролом гидробромидом + ипратропия бромидом, длительно получал ингаляции 7%-ным раствором натрия хлорида + 0,1%-ный гиалуронат

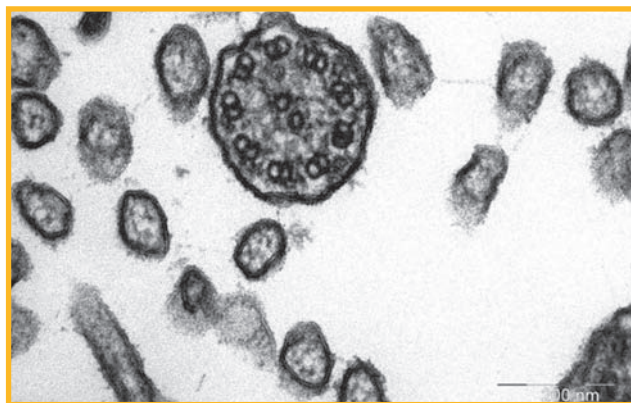


Рис. 2. Трансмиссионная электронная микроскопия ресничек респираторного эпителия. Отсутствие внутренних динеиновых ручек

Figure 2. Transmission electron microscopy of the cilia of the respiratory epithelium. Internal dynein handles are absent

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 разнообразное заболевание, 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 *OFDI*), диагноз ССГБ II типа не вызывает сомнений. Наличие у пациента БЭ, 8-балльная оценка по предиктивной шкале диагностики ПЦД PICADAR, патогенный вариант в гене *OFDI*, ответственном 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 *OFDI*, 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 *OFDI*.

## Заключение

По данным клинического наблюдения продемонстрирована возможность сочетания ССГБ II типа с ПЦД вследствие мутаций гена *OFDI* – заболевания, 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 *OFDI*, 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 (RP<sub>23</sub>). *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. Прогноз 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*. 8<sup>th</sup> Edn. Elsevier Inc.; 2012: 995–1002. Available at: <https://www.elsevierhealth.com/kendig-and-chericks-disorders-of-the-respiratory-tract-in-children-e-book-9781455740505.html>
20. Bukowy-Bieryllo Z., Rabszys 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
- 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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 (RP<sub>23</sub>). *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21 (16): 3647–3654. DOI: 10.1093/hmg/dds194.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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).
  - 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.
  - 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.
  - 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]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2022; 101 (4): 29–36. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-29-36 (in Russian).
  - 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*. 8<sup>th</sup> Edn. Elsevier Inc.; 2012: 995–1002. Available at: <https://www.elsevierhealth.com/kendig-and-chericks-disorders-of-the-respiratory-tract-in-children-e-book-9781455740505.html>
  - Bukowy-Bieryllo Z., Rabszys 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. Tsv'erava**, 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@nzcdr.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@nzcdr.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@nzcdr.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@nzcdr.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.