

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

Veltichev 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 эпендимы 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 аксонемы 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 аксонемы, 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 фактор 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 заболевании (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 дедушки 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.Вельтишева» 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 перкуссионного массажа.

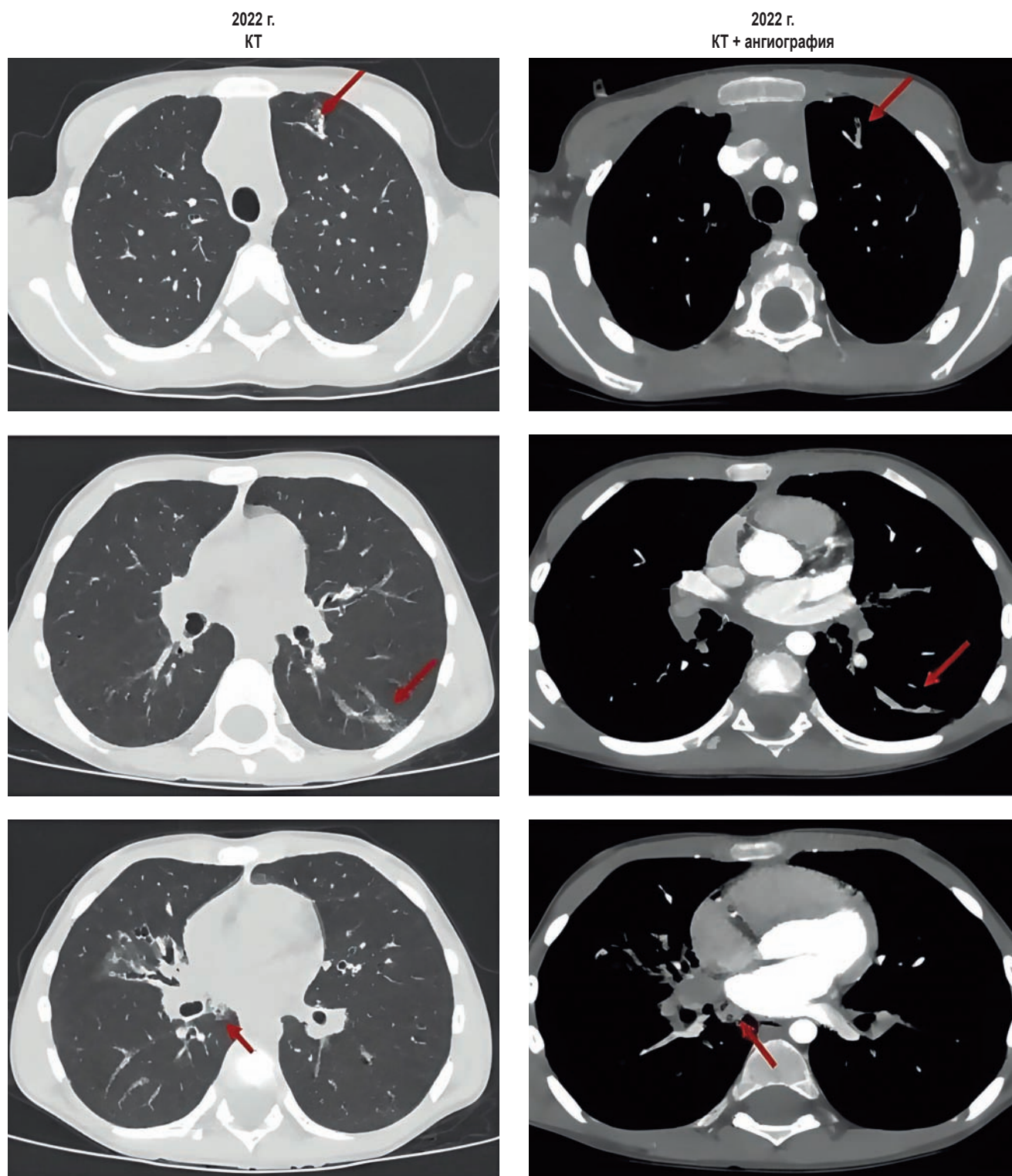


Рисунок. Компьютерная томограмма с контрастированием сосудов пациентки Я. 6 лет
Figure. Computed tomography with vascular contrast of patient Ya., 6 years old

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. Fliegau 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: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-46.
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 Рендю-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.
6. Radzhobova 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. DIO: 10.25557/2073-7998.2022.10.38-42 (in Russian).
7. 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).
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. 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).
10. 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).
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. [Lung lesions in Rendu-Osler-Weber disease]. In: Rozina N.N., Mizernitskiy Yu.L. [Orphan lung diseases in children]. Moscow: Medpraktika-M; 2015: 187–189 (in Russian).
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.

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 sinusoidal 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.
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.

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.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, 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.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: drnovakaa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>)

Andrey A. Novak, 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; 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, Veltischev 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 акаде-

мика 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; 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, Veltischev 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.