



Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования

Д.Ю. Овсянников ✉, М.А. Жесткова, В.А. Стрельникова, А.П. Аверин, М.А. Атипаева, О.Ю. Брунова, Г.В. Буянова, Н.П. Вайнштейн, М.В. Волчихин, И.В. Гируцкая, И.В. Давыдова, Д.А. Жакота, И.В. Коваленко, К.Д. Король, А.А. Кузнецова, А.А. Крушельницкий, А.Б. Малахов, Л.В. Малютина, Е.А. Мамаева, Т.В. Маршалкина, А.И. Мигали, А.В. Орлов, А.Ю. Пастарнак, С.И. Петрова, Е.Е. Петряйкина, Е.С. Петряйкина, Г.Г. Прокопьев, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов, Ю.А. Сигова, Д.А. Скобеев, О.В. Судакова, А.Г. Талалаев, О.Г. Топилин, М.А. Траубе, А.П. Фисенко, А.Ю. Холопова, А.Г. Цверева, Н.Б. Цокова, С.В. Черкасова

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: генетическая, клиническая, лабораторно-инструментальная и морфологическая характеристика генетических дисфункций системы сурфактанта у детей, терапии и исходов заболевания.

Дизайн: многоцентровое амбиспективное открытое описательное пилотное лонгитудинальное исследование.

Материалы и методы. Наблюдались 17 детей из 16 семей с идентифицированными мутациями в генах *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*. Использованные методы: генеалогический, секвенирование по Сэнгеру, секвенирование клинического экзома, компьютерная томография и гистологическое исследование легких.

Результаты. В исследование вошли 8 детей с врожденным дефицитом сурфактантного протеина С, 8 детей с синдромом «мозг — легкие — щитовидная железа» (СМЛЦЖ) и 1 пациент с врожденным дефицитом белка ABCA3. По результатам генетического обследования, у 2 из 8 пациентов с мутациями в гене *SFTPC* выявлен нуклеотидный вариант *c.218T>C*, описанный ранее как патогенный. У 5 детей мутации имели наследственный характер. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С, протеина ABCA3 и синдром СМЛЦЖ характеризовались клиническими, компьютерно-томографическими, морфологическими признаками интерстициального заболевания легких. Несмотря на комплексную респираторную, противовоспалительную терапию, частота летальных случаев при врожденном дефиците сурфактантного протеина С составила 37,5%.

Заключение. Детям с тяжелым респираторным дистресс-синдромом новорожденных, интерстициальным заболеванием легких с развитием тяжелой хронической дыхательной недостаточности,отягощенным семейным анамнезом следует проводить генетическое тестирование для выявления мутаций в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*. Комбинация у пациента респираторных симптомов с врожденным гипотиреозом и неврологической патологией — основание для генетического обследования на мутации гена *NKX2-1* для исключения СМЛЦЖ.

Ключевые слова: генетические дисфункции системы сурфактанта, врожденный дефицит сурфактантного протеина С, врожденный дефицит протеина ABCA3, синдром «мозг — легкие — щитовидная железа», ген *NKX2-1*, дети.

Для цитирования: Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., Аверин А.П., Атипаева М.А., Брунова О.Ю., Буянова Г.В., Вайнштейн Н.П., Волчихин М.В., Гируцкая И.В., Давыдова И.В., Жакота Д.А., Коваленко И.В., Король К.Д., Кузнецова А.А., Крушельницкий А.А., Малахов А.Б., Малютина Л.В., Мамаева Е.А., Маршалкина Т.В., Мигали А.И., Орлов А.В., Пастарнак А.Ю., Петрова С.И., Петряйкина Е.Е., Петряйкина Е.С., Прокопьев Г.Г., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Сигова Ю.А., Скобеев Д.А., Судакова О.В., Талалаев А.Г., Топилин О.Г., Траубе М.А., Фисенко А.П., Холопова А.Ю., Цверева А.Г., Цокова Н.Б., Черкасова С.В. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования. Доктор.Ру. 2023;22(3):22–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31



Genetic Dysfunctions of the Surfactant System in Children: Results of a Multicenter Study

D.Yu. Ovsyannikov ✉, M.A. Zhestkova, V.A. Strelnikova, A.P. Averin, M.A. Atipaeva, O.Yu. Brunova, G.V. Buyanova, N.P. Weinstein, M.V. Volchikhin, I.V. Girutsкая, I.V. Davydova, D.A. Zhakota, I.V. Kovalenko, K.D. Korol, A.A. Kuznetsova, A.A. Krushelnitsky, A.B. Malakhov, L.V. Malyutina, E.A. Mamaeva, T.V. Marshalkina, A.I. Migali, A.V. Orlov, A.Yu. Pastarnak, S.I. Petrova, E.E. Petryaikina, E.S. Petryaikina, G.G. Prokopiev, A.A. Pushkov, K.V. Savostyanov, Yu.A. Sigova, D.A. Skobeev, O.V. Sudakova, A.G. Talalaev, O.G. Topilin, M.A. Traube, A.P. Fisenko, A.Yu. Kholopova, A.G. Tsvereva, N.B. Tsokova, S.V. Cherkasova

ABSTRACT

Aim: Genetic, clinical, laboratory-instrumental and morphological characteristics of genetic dysfunctions of the surfactant system in children, therapy and outcomes of the disease.

Design: Multicentre, ambispective, open-label, descriptive pilot longitudinal study.

Materials and methods. We observed 17 children from 16 families with identified mutations in the *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1* genes. Methods used: genealogical, Sanger sequencing, clinical exome sequencing, computed tomography and histological examination of the lungs.

Results. The study included 8 children with congenital deficiency of surfactant protein C, 8 children with brain-lung-thyroid syndrome and 1 patient with congenital deficiency of protein ABCA3. Based on the results of a genetic examination of patients, nucleotide variants *c.218T>C* were identified in 2 out of 8 patients with a mutation in the *SFTPC* gene, which is the most common according to the literature. In 5 children, the mutations were hereditary. Congenital deficiency of surfactant protein C, ABCA3 protein and brain-lung-thyroid syndrome were characterized by clinical, computed tomography, and morphological signs of interstitial lung disease. Despite complex respiratory, anti-inflammatory therapy, the frequency of deaths in congenital deficiency of surfactant protein C was 37.5%.

✉ Овсянников Дмитрий Юрьевич / Ovsyannikov, D.Yu. — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5249-5760. <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>. E-mail: mdivsyannikov@yahoo.com

Conclusion. Children with severe respiratory distress syndrome of newborns, interstitial lung disease with the development of severe chronic respiratory failure, burdened with a family history should undergo genetic testing to detect mutations in the genes *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*. The patient's combination of respiratory symptoms with congenital hypothyroidism and neurological pathology is the basis for genetic examination for *NKX2-1* gene mutations to exclude the brain-lung-thyroid syndrome.

Keywords: genetic dysfunctions of the surfactant system, congenital deficiency of surfactant protein C, congenital deficiency of *ABCA3* protein, brain-lung-thyroid syndrome, *NKX2-1* gene, children.

For citation: Ovsyannikov D.Yu., Zhestkova M.A., Strelnikova V.A., Averin A.P., Atipaeva M.A., Brunova O.Yu., Buyanova G.V., Weinstein N.P., Volchikhin M.V., Girutskaya I.V., Davydova I.V., Zhakota D.A., Kovalenko I.V., Korol K.D., Kuznetsova A.A., Krushelnitsky A.A., Malakhov A.B., Maljutina L.V., Mamaeva E.A., Marshalkina T.V., Migali A.I., Orlov A.V., Pastarnak A.Yu., Petrova S.I., Petryaikina E.E., Petryaikina E.S., Prokopiev G.G., Pushkov A.A., Savostyanov K.V., Sigova Yu.A., Skobeev D.A., Sudakova O.V., Talalaev A.G., Topilin O.G., Traube M.A., Fisenko A.P., Kholopova A.Yu., Tserava A.G., Tsokova N.B., Cherkasova S.V. Genetic dysfunctions of the surfactant system in children: results of a multicenter study. Doctor.Ru. 2023;22(3):22–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31

ВВЕДЕНИЕ

Сурфактант представляет собой легочное поверхностно-активное вещество, которое является смесью липидов и белков, покрывающей дистальные воздушные пространства и уменьшающей поверхностное натяжение в конце выдоха. Сурфактант синтезируется в альвеолоцитах II типа. Основным липид сурфактанта, который помогает снизить поверхностное натяжение, — династыщенный фосфатидилхолин. Два небольших гидрофобных белка, называемых сурфактантными белками (SP) В и С, необходимы для того, чтобы липиды сурфактанта переходили тонкий слой жидкости, покрывающей дистальную альвеолу, и распространялись на границе раздела «воздух — жидкость» с образованием монослоя.

Сурфактант также содержит два более крупных гидрофильных родственных белка, SP-A и SP-D, которые играют важную роль во врожденном иммунитете и местной иммунной регуляции. Белок *ABCA3* принадлежит к семейству трансмембранных АТФ-связывающих кассетных транспортных бел-

ков (ABC-белков). *ABCA3* присутствует преимущественно в альвеолоцитах II типа на мембране ламеллярных телец [1].

На протяжении последних десятилетий растет интерес к изучению связанных с дисфункцией сурфактанта генетически детерминированных интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у детей и взрослых, проявляющихся симптомокомплексом диффузного паренхиматозного поражения легких, хронической дыхательной недостаточности. Генетические дисфункции системы сурфактанта представляют собой группу редких ИЗЛ в результате мутаций генов *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, кодирующих соответствующие белки (SP-B, SP-C, *ABCA3*), и гена *NKX2-1*, кодирующего фактор транскрипции щитовидной железы 1 (ТТФ-1).

В результате патогенных изменений нуклеотидной последовательности генов *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* развивается дефицит SP-B, SP-C, белка *ABCA3* соответственно; в результате патогенных вариантов в гене *NKX2-1* возникает синдром «мозг — легкие — щитовидная железа» (СМЛЩЖ) с поражением одноименных органов [2]. В таблице 1 приведены краткие сведения о данных заболеваниях.

Таблица 1 / Table 1

Дифференциальная диагностика генетических заболеваний, вызывающих дисфункцию системы сурфактанта [3–12]

Differential diagnosis of genetic diseases causing surfactant system dysfunction [3–12]

Признаки	Дефицит SP-B	Дефицит SP-C	Дефицит <i>ABCA3</i>	Синдром «мозг — легкие — щитовидная железа»
Этиология	Мутации в гене <i>SFTPB</i>	Мутации в гене <i>SFTPC</i>	Мутации в гене <i>ABCA3</i>	Мутации в гене <i>NKX2-1</i>
Локус	2p11.2	8p21	16p13.3	14q13.3
Эпидемиология	Очень редко, менее 1 на 1 000 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны	Редко, от 1 : 4000 до 1 : 17 000	Редко, заболеваемость и распространенность неизвестны
Возраст манифестации заболевания	Новорожденные	Любой возраст	Любой возраст, чаще новорожденные	Любой возраст
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный
Легочная патология	РДСН	ИЗЛ у детей и взрослых, РДСН	РДСН, детские ИЗЛ	РДСН, детские ИЗЛ, рецидивирующие респираторные инфекции, или синдром протекает без вовлечения легких
Гистопатология	ЛАП, ХПМ, ДИП	ХПМ, ДИП, НСИП, ЛАП	ЛАП, ДИП, ХПМ, НСИП	ХПМ, ДИП, НСИП, ЛАП
Исходы	Смертельный в неонатальном периоде	Вариабельный	Часто смертельный в неонатальном периоде; вариабельный в детском возрасте	Высоко вариабельный

Примечание: ДИП — десквамативный интерстициальный пневмонит, ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких, ЛАП — легочный альвеолярный протеиноз, НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония, РДСН — респираторный дистресс-синдром новорожденных, ХПМ — хронический пневмонит младенцев.

Цель исследования: генетическая, клиническая, лабораторно-инструментальная и морфологическая характеристика генетических дисфункций системы сурфактанта у детей, терапии и исходов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое амбиспективное открытое описательное пилотное лонгитудинальное исследование проводилось на базе нескольких медицинских учреждений Российской Федерации и Республики Казахстан в период с 2014 по 2023 г. В исследование включены 17 детей из 16 семей с идентифицированными мутациями в генах *SFTPC*, *NKX2-1*, *ABCA3*. Критерии включения в исследование: симптомокомплекс ИЗЛ, наличие патогенных изменений референсной последовательности генов *SFTPC*, *NKX2-1*, *ABCA3*, ответственных за дисфункции системы сурфактанта. Критерии невключения: симптомокомплекс ИЗЛ при отсутствии данных генетического тестирования, отсутствие патогенных мутаций в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*.

Молекулярно-генетическое исследование для поиска патогенных вариантов в генах *SFTPC* и *NKX2-1* проводилось методом секвенирования по Сэнгеру. У ребенка с мутацией в гене *ABCA3* выполнено секвенирование клинического экзона. Биологическим материалом для исследования служили образцы крови. Выделение геномной ДНК осуществлялось с помощью набора реактивов DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия) на автоматической станции QIAQUBE (QIAGEN, Германия). Секвенирование по Сэнгеру производили на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США) при помощи набора реактивов BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя.

В случае выявления не описанного ранее в HGMD варианта анализ патогенности делался для всех найденных вариантов с частотой менее 1% по базе данных gnomAD v.2.1.1¹ на основе биоинформатических модулей SIFT, PolyPhen-1, PolyPhen-2 и Mutation Tester, интегрированных в программу Alamut Visual Plus (version 1.5.1 SOPHiA GENETICS, Switzerland, Lausanne), согласно российскому руководству по интерпретации данных ДНК человека.

Анализ и сравнение последовательностей нуклеотидов с референсной базой данных GenBank Accession проводили при помощи программного обеспечения Geneious R10 (Biomatters, Новая Зеландия).

У 7 детей осуществлялся семейный сегрегационный анализ, показанием для которого в ряде случаев являлось наличие хронических респираторных симптомов либо симптомов СМЛЦЖ.

Производились клиническое, лабораторное обследование детей, обзорная рентгенография, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК). У 4 больных выполнено гистологическое исследование легочной ткани (в двух случаях биопсия и в двух случаях аутопсия). Анализировали назначенную терапию и исходы заболевания. Данные пациентов сравнивались с результатами, полученными при проведении систематических обзоров [3, 13].

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы Microsoft Office Excel (Microsoft, США), приведено процентное выражение данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование продолжает серию ранее опубликованных наблюдений пациентов с дефицитом SP-C, СМЛЦЖ [3, 13]. Среди наблюдавшихся нами на протяжении многих лет больных с генетическими дисфункциями системы сурфактанта не встречались пациенты с дефицитом SP-B, что может быть связано как с тяжелым течением данного заболевания, часто с летальным исходом в первые месяцы жизни, так и с низкой доступностью полноценного обследования в ряде регионов страны. У одной девочки, соответствующей критериям невключения в исследование, с десквамативной интерстициальной пневмонией, идентифицированной при биопсии легких, по данным генетического обследования, мутаций в генах, ответственных за дисфункции системы сурфактанта, не было.

Включенные в исследование дети разделены на три группы: с врожденным дефицитом SP-C (8 пациентов), с СМЛЦЖ (8 пациентов), с врожденным дефицитом белка ABCA3 (1 пациент). В результате генетического обследования выявлены следующие типы мутаций: миссенс; мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, и мутации сайтов сплайсинга. Данные обследования, сведения о наличии респираторных симптомов в неонатальном периоде и исходах у наблюдавшихся пациентов представлены в *таблице 2*.

Дети с СМЛЦЖ № 13 и № 14 — разнояйцовые близнецы. Их мать с детства наблюдалась у невролога с атаксической формой детского церебрального паралича (ДЦП), в дальнейшем в ходе обследования у нее найдена аналогичная выявленной у детей мутация в гене *NKX2-1*.

Отец ребенка № 16 с патогенным вариантом в гене *NKX2-1* также в детстве наблюдался у невролога с ДЦП, имеет гипоплазию цитовидной железы.

Заслуживает внимания и семейный анамнез двух детей с врожденным дефицитом SP-C. У пациента № 2 бабушка по материнской линии наблюдалась с диагнозом «саркоидоз», в возрасте 27 лет у нее развилась кислородозависимость, в возрасте 28 лет наступил летальный исход. У матери данного больного при биопсии легких обнаружена неспецифическая интерстициальная пневмония и при дальнейшем генетическом обследовании — мутация в гене *SFTPC*.

У ребенка № 3 отец страдал от ИЗЛ, один брат отца умер в возрасте 4 месяцев (диагноз «пневмония», вскрытие не проводилось), другой брат умер во взрослом возрасте от ИЗЛ, сестра отца умерла в возрасте 2 лет (диагноз «пневмония», вскрытие не проводилось). У отца ребенка также выявлена мутация в гене *SFTPC*. Обследование родителей проводилось после манифестации заболевания у детей.

У матери пациента № 8 обнаружена та же мутация, что и у него самого, но клинических проявлений ИЗЛ на момент написания статьи нет, что может быть связано с неполной пенетрантностью заболевания.

Таким образом, у 4 родителей идентифицированы мутации в генах *SFTPC* и *NKX2-1*, ранее выявленные у пробандов.

В *таблицах 3* и *4* представлены демографические, клинические характеристики, сведения о результатах исследований (КТ ОГК, магнитно-резонансной томографии головного мозга, гистологической характеристике изменений в легких), терапии и исходах заболевания у наблюдавшихся пациентов с врожденным дефицитом SP-C и СМЛЦЖ соответственно в сравнении с данными систематических обзоров [3, 13].

¹ The Genome Aggregation Database (gnomAD). URL: <http://gnomad.broadinstitute.org> (дата обращения — 15.04.2023).

Таблица 2 / Table 2

Результаты генетического обследования, семейного сегрегационного анализа, сведения о течении неонатального периода и исходах
Results of genetic testing, family segregative analysis, information on the neonatal period and outcomes

№	Пол	Нуклеотидный вариант (аминокислотный вариант)*	Геномная координата (GRCh37)	Частота**	Семейный анамнез	Возраст манифестации	Респираторная симптоматика в неонатальном периоде	Исход
<i>Ген SFTPC (OMIM 610913; транскрипт NM_003018.4 (GRCh37 chr8)</i>								
1	М	c.325-2A>C	chr8:22020947:A>C	Нет данных	Нет данных	1 мес	Нет	Летальный исход
2	М	c.310T>C (p. (Tyr104His)	Chr8:22020701	Нет данных	Материнская линия	1 мес	Нет	Жив
3	Ж	c.218T>C (p. (Ile73Thr)	Chr8: 22020609	0	Отцовская линия	2,5 мес	Нет	Летальный исход
4	Ж	c.563T>C (p. (Leu188Pro)	Chr8: 22021523	Нет данных	Нет данных	С рождения	Да	Жив
5	М	c.218T>C (p. (Ile73Thr)	Chr8: 22020609	0	Нет данных	5 мес	Нет	Жив
6	М	c.465_466dup (p. (Val156Glufs*31)	Chr8:22021425_22021426	Нет данных	Нет данных	С рождения	Да	Летальный исход
7	М	c.202G>T (p. (Val68Phe)	Chr8:22020593	Нет данных	<i>De novo</i>	5-е сутки жизни	Да	Жив
8	М	c.176A>G (p. (His59Arg)	Chr8:22020220	0, 01	Материнская линия	С рождения	Да	Жив
<i>Ген NKX2-1 (OMIM 610978; транскрипт NM_001079668.3) (GRCh37 chr14)</i>								
9	М	c.344del (p. (Gly115Alafs*10)	Chr14:36988314	0, 001	Нет данных	С рождения	Нет	Нет данных
10	М	c.584G>A (p. (Arg195Gln)	Chr14:6987105	Нет данных	Нет данных	8-е сутки жизни	Да	Нет данных
11	М	c.943_980delinsTGCAGCCTA (p. (His315Cysfs*114)	Chr14:36986709_36986746	Нет данных	Нет данных	С рождения	Да	Жив
12	М	c.221dup (p. (Gln75Profs*364)	Chr14:36988434	Нет данных	Нет данных	С рождения	Да	Жив
13	М	c.463+5G>A	Chr14:36988185	Нет данных	Материнская линия	С рождения	Да	Жив
14	М	c.463+5G>A	Chr14:36988185	Нет данных	Материнская линия	С рождения	Да	Жив
15	М	c.313dup (p. (Val105Glyfs*334)	Chr14:36988344	Нет данных	<i>De novo</i>	С рождения	Да	Жив
16	М	c.308del. (Ala103Glyfs*22)	Chr14:36988345	Нет данных	Нет данных	4,5 мес	Нет	Жив
<i>Ген ABCA3 (OMIM 610921; транскрипт NM_001089.3 (GRCh37 chr16)</i>								
17	М	c.127C>T (p. (Arg43Cys)	Chr16:2376203	0	Нет данных	С рождения	Да	Летальный исход

* Жирным шрифтом выделены нуклеотидные варианты, не описанные ранее в базах данных².

** Согласно базе gnomAD, v2.1.1³, нет данных, то есть частота в базе отсутствует.

* Nucleotide variants not previously described in databases² are given in bold print.

**According to gnomAD database, v2.1.1³, there is no information, that is, no rate of occurrence is stated in the database.

² The Genome Aggregation Database (gnomAD). URL: <http://gnomad.broadinstitute.org> (дата обращения — 15.04.2023).

³ Там же.

Характеристики наблюдавшихся пациентов с генетическими вариантами *SFTPC* в сравнении с данными систематического обзора [3], n (%) из числа детей с имеющейся информацией в отношении того или иного признака
 Characteristics of patients with *SFTPC* genetic variants vs. data of systemic review [3], n (%) of children with available information on a specific characteristic

Характеристики		Группа исследования	Систематический обзор [3]
Пол	Мужской	6/8 (75,0)	43/93 (46,2)
	Женский	2/8 (25,0)	50/93 (53,8)
Доношенный/ недоношенный	Доношенные	7/8 (87,5)	25/29 (86,2)
	Недоношенные	1/8 (12,5)	4/29 (13,8)
Возраст манифестации	1-е сутки	3/8 (37,5)	13/70 (18,6)
	2-е сутки — 1 мес	1/8 (12,5)	4/70 (5,7)
	1–12 мес	4/8 (50,0)	33/70 (47,1)
	1–3 года	0/8	9/70 (12,9)
	7–18 лет	0/8	2/70 (2,9)
	> 18 лет	0/8	6/70 (8,6)
Клинические проявления	Кашель	3/8 (37,5)	19/43 (44,2)
	Одышка/тахипноэ	7/8 (87,5)	22/43 (51,2)
	Хрипы в легких	2/8 (25,0)	5/43 (11,7)
	Изменение дистальных фаланг пальцев («барабанные палочки»)	4/8 (50,0)	6/43 (14,0)
	Респираторный дистресс-синдром новорожденных	3/8 (37,5)	8/43 (18,6)
	Инфекции нижних дыхательных путей	3/8 (37,5)	10/43 (23,3)
	Пневмоторакс	0/8	4/43 (9,3)
	Белково-энергетическая недостаточность	5/8 (62,5)	15/43 (34,9)
Признаки на компьютерных томограммах легких	Консолидация	1/7 (14,3)	1/66 (1,5)
	Кисты	2/7 (28,6)	13/66 (19,7)
	Фиброз	3/7 (42,9)	6/66 (9,1)
	Симптом «матового стекла»	5/7 (71,4)	27/66 (40,9)
	Утолщение междольковых перегородок	3/7 (42,9)	7/66 (10,6)
	Эмфизема	1/7 (14,3)	5/66 (7,6)
	«Сотовое легкое»	0/7	14/66 (21,2)
	Неклассифицируемые изменения	0/7	8/66 (12,1)
Гистологическая картина	Интерстициальная пневмония/ неклассифицируемые изменения	1/2 (50,0)	28/42 (66,7)
	Десквамативная интерстициальная пневмония	0/2	6/42 (14,3)
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	0/0	5/42 (11,9)
	Легочный альвеолярный протеиноз	1/2 (50,0)	2/42 (4,8)
	Хронический пневмонит младенцев	0/2	2/42 (4,8)
	Обычная интерстициальная пневмония	0/2	1/42 (2,4)
	Лечение	Длительная респираторная терапия, в т. ч. искусственная вентиляция легких	8/8 (100,0)
	Системные глюкокортикостероиды	8/8 (100,0)	52/62 (83,9)
	Гидрохлорохин	3/8 (37,5)	37/62 (59,7)
	Азатиоприн	0/8	3/62 (4,8)
	Азитромицин	4/8 (50,0)	12/62 (35,5)
	Препараты экзогенного сурфактанта	2/8 (25,0)	3/62 (4,8)
	Трансплантация легких	1/8 (12,5)	8/62 (12,9)
Исходы	Живы	5/8 (62,5)	74/93 (79,6)
	Летальный исход	3/8 (37,5)	19/93 (20,4)

Характеристики наблюдавшихся пациентов с генетическими вариантами в гене *NKX2-1* в сравнении с данными систематического обзора [13], n (%) из числа детей с имеющейся информацией в отношении того или иного признака
 Characteristics of patients with *NKX2-1* genetic variants vs. data of systemic review [13], n (%) of children with available information on a specific characteristic

Характеристики		Группа исследования	Систематический обзор [13]
Пол	Мужской	8/8 (100,0)	72/157 (45,9)
	Женский	0/8	85/157 (54,1)
Доношенный/ недоношенный	Доношенные	6/8 (75,0)	49/58 (84,5)
	Недоношенные	2/8 (25,0)	9/58 (15,5)
Возраст манифестации	1-е сутки	6/8 (75,0)	61/119 (51,2)
	2–28-е сутки	1/8 (12,5)	3/119 (2,5)
	1–12 мес	1/8 (12,5)	14/119 (11,8)
	1–6 лет	0/8	31/119 (26,1)
	7–18 лет	0/8	5/119 (4,2)
	> 18 лет	0/8	5/119 (4,2)
Клиническая манифестация	Поражение мозга, щитовидной железы, легких	6/8 (75,0)	70/168 (41,7)
	Сочетание респираторной патологии и гипотиреоза	1/8 (12,5)	8/168 (4,8)
	Сочетание неврологической патологии и гипотиреоза	1/8 (12,5)	39/168 (23,2)
Респираторная патология	Респираторный дистресс-синдром новорожденных	5/8 (62,5)	51/113 (45,1)
	Хроническая дыхательная недостаточность	5/8 (62,5)	34/113 (30,1)
	Интерстициальное заболевание легких	7/8 (87,5)	15/113 (13,3)
	Бронхиальная астма	0/8	15/113 (13,3)
	Пневмоторакс	0/8	1/113 (0,9)
Патология щитовидной железы	Гипотиреоз	8/8 (100,0)	118/168 (70,2)
Неврологическая патология	Доброкачественная наследственная хорей	2/8 (25,0)	109/154 (70,8)
	Задержка моторного развития	8/8 (100,0)	62/154 (40,3)
	Мышечная гипотония	4/8 (50,0)	57/154 (37,0)
	Атаксия	3/8 (37,5)	30/154 (19,5)
	Хореоатетоз	1/8 (12,5)	18/154 (11,7)
	Клонусы	1/8 (12,5)	14/154 (9,1)
	Судорожный синдром	1/8 (12,5)	6/154 (3,9)
Признаки на компьютерных томограммах легких	Симптом «матового стекла»	5/7 (71,4)	13/16 (81,3)
	Консолидация	4/7 (57,1)	7/16 (43,8)
	Гиперинфляция	0/7	3/16 (18,8)
	Кисты	1/7 (14,3)	2/16 (12,5)
	Утолщение междольковых перегородок	2/7 (28,6)	2/16 (12,5)
	Фиброз	1/7 (14,3)	1/16 (6,3)
	Бронхоэктазы	1/7 (14,3)	0/16
Признаки при проведении компьютерной/магнитно-резонансной томографии головного мозга	Норма	0/4	18/31 (58,1)
	Пустое турецкое седло	0/4	2/31 (6,5)
	Гипоплазия гипофиза	0/4	2/31 (6,5)
	Кисты	2/4 (50,0)	2/31 (6,5)
	Агенезия/гипоплазия мозолистого тела	2/4 (50,0)	1/31 (3,2)
	Расширение полостей желудочков	0/4	1/31 (3,2)
	Дисгенезия коркового вещества	0/4	1/31 (3,2)
Атрофия мозжечка	0/4	1/31 (3,2)	
Патоморфология легких	Легочный альвеолярный протеиноз	0/1	1/10 (10,0)
	Неспецифическая интерстициальная пневмония	0/1	1/10 (10,0)
	Хронический пневмонит младенцев	1/1 (100,0)	0

Характеристики		Группа исследования	Систематический обзор [13]
Лечение респираторной патологии	Длительная кислородотерапия	4/8 (50,0)	31/52 (59,6)
	Системные глюкокортикостероиды	5/8 (62,5)	25/52 (48,1)
	Азитромицин	5/8 (62,5)	14/52 (26,9)
	Гидроксихлорохин/хлорохин	1/8 (12,5)	9/52 (17,3)
	Искусственная вентиляция легких	4/8 (50,0)	8/52 (15,4)
	Ингаляционные глюкокортикостероиды	1/8 (12,5)	5/52 (9,6)
	Трансплантация легких	0/8	5/52 (9,6)
Исходы	Живы	7/7 (100,0)	155/168 (92,3)
	Летальный исход	0/7	13/168 (7,7)

Пациент № 17 (см. табл. 2) родился доношенным, через 2 часа после рождения у него появились признаки дыхательной недостаточности, которые потребовали проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). На 7-е сутки жизни в связи с отсутствием положительной динамики на ИВЛ ребенку эндотрахеально был введен экзогенный сурфактант (порактант альфа), на 15-е и 35-е сутки жизни производились повторные введения без положительной динамики, ребенок находился на ИВЛ до момента смерти.

При аускультации легких выслушивались свистящие хрипы, крепитация, наблюдались приступообразный кашель, тахипноэ, эпизоды десатурации до 38–65%, генерализованный цианоз. По данным посевов из трахеобронхиального дерева и зева, неоднократно определялись *Staphylococcus haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. На рентгенограммах ОГК визуализировались диффузное неравномерное затемнение легочных полей, мелкие воздушные полости, очаговые тени, КТ ОГК не проводилась по тяжести состояния.

Ребенок получал антибиотики, системные глюкокортикостероиды. В возрасте 75 суток жизни в результате полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

При аутопсии в легких определялись тотальный ателектаз, поля фиброза с очаговым гиалинозом альвеолярных перегородок и щелевидными структурами, высланными метаплазированным плоским эпителием; резкое утолщение и фиброз межальвеолярных перегородок, местами десквамированные альвеолоциты; перибронхиальный фиброз, воспаление и очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок; гипертрофия средней оболочки мелких артерий в сочетании с клеточной пролиферацией интимы сосудов и ее склерозом.

Перечисленные изменения могут соответствовать десквамативной интерстициальной пневмонии, легочной гипертензии. Уже после смерти мальчика были получены результаты генетического исследования, обнаружена мутация в гене *ABCA3* в гетерозиготном состоянии (см. табл. 2). Вторая мутация не найдена, так как ограничения метода высокопроизводительного секвенирования не позволяют достоверно выявлять протяженные инсерции и делеции. Кроме того, возможно наличие второго патогенного варианта в интронных областях, которые не были изучены в ходе проведенного исследования.

В январе 2023 г. в этой же семье родился доношенный мальчик, с рождения у него отмечались признаки дыхательной недостаточности, потребовавшей ИВЛ, на рентгенограмме ОГК видно равномерное снижение пневматизации легочной ткани. Ребенок получал системные глюкокортикостероиды, азитромицин и гидроксихлорохин, находился на ИВЛ,

в возрасте 2 мес наступил летальный исход. На аутопсии у него выявлены морфологические изменения, сходные с таковыми у брата.

С учетом мутации в гене *ABCA3* у брата и сходной клинической картины рекомендован повторный биоинформатический анализ данных секвенирования экзона с целью поиска протяженных делеций/дупликаций в гене *ABCA3* (на момент написания статьи исследование в работе).

Интересно отметить, что ИЗЛ вследствие дисфункции системы сурфактанта могут как сочетаться с инфекциями нижних дыхательных путей (нозокомиальная пневмония у пациента № 17 с врожденным дефицитом белка *ABCA3*; цитомегаловирусная пневмония, идентифицированная на основании специфических изменений в виде цитомегаловирусного метаморфоза эпителиоцитов — «свиный глаз» — у пациента № 6 с дефицитом SP-C), так и быть их «маской». У большинства больных, включая родственников обследованных детей, до установления диагноза генетической дисфункции сурфактанта заболевание расценивалось как пневмония.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, среди ИЗЛ в результате врожденных дисфункций сурфактанта наиболее частыми являются ассоциированные с мутациями в гене *ABCA3* [1, 2, 6], но это не подтверждается в нашем исследовании (1 пациент с данным заболеванием), что может быть связано с малочисленностью представленной выборки больных, которым проведено молекулярно-генетическое исследование для поиска патогенных вариантов в гене *ABCA3*.

При сопоставлении результатов молекулярной диагностики наблюдавшихся нами пациентов (см. табл. 2) с данными литературы можно видеть, что у 2 из 8 детей с мутацией в гене *SFTPC* выявлен нуклеотидный вариант *c.218T>C*, неоднократно описанный ранее в литературе и базе данных HGMD professional как патогенный [4, 5].

Сравнение течения в неонатальном периоде и исходов заболевания у этих двух пациентов (№ 3, № 5, см. табл. 2) с указанным выше одним патогенным вариантом доказывает клинический полиморфизм врожденного дефицита SP-C от относительного благоприятного течения заболевания на фоне комплексной терапии до летального исхода. Таким образом, больные с одним генотипом могут обладать различающимися фенотипами и по-разному отвечать на терапию.

Еще недавно считалось возможным проводить избирательное обследование пациентов с подозрением на генетические дисфункции системы сурфактанта на основании анамнестических данных [7]. При неонатальной манифестации рекомендовалось начинать обследование с определения

мутаций гена *SFTPB*, затем переходя к определению мутаций генов *SFTPC*, *ABCA3*. По нашим данным, у 50% детей с дефицитом SP-C заболевание манифестировало в неонатальном периоде, явившись у некоторых из них неожиданной находкой, поскольку при неонатальной манифестации предполагалось выявить мутации гена *SFTPB*. Поэтому при подозрении на врожденный дефицит SP определение мутаций гена *SFTPC* должно, как показывают наши данные, быть обязательным.

Вместе с тем заболевания, ассоциированные с мутациями гена *SFTPC*, могут проявляться не только у детей, но и у взрослых, о чем свидетельствуют результаты систематического обзора (см. табл. 3) и выявление заболевания у родителей наших пациентов, до этого скрывавшегося под «масками» ИЗЛ неидентифицированной этиологии или других диагнозов (саркоидоза). В этом контексте для оптимизации алгоритма диагностики у больных с подозрением на генетические дисфункции системы сурфактанта может быть рекомендовано молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования с помощью панели, включающей целевые области генов *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3*.

По сравнению с диагностикой заболеваний, ассоциированных с мутациями в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, диагностика СМЛЩЖ может представляться менее сложной ввиду ярких внелегочных проявлений (поражения нервной системы, гипотиреоза). Однако указанный синдром не обязательно протекает с развитием полной триады с поражением всех трех органов (см. табл. 4). Заподозрить СМЛЩЖ в одном случае позволили данные семейного анамнеза (атаксия форма ДЦП у матери двоих разнояйцовых близнецов, родившихся с гестационным возрастом 34 недели). Доказана высокая эффективность секвенирования гена *NKX2-1* методом Сэнгера для молекулярной диагностики СМЛЩЖ.

Особого внимания заслуживает вопрос о возможности врожденной дисфункции сурфактанта у недоношенных детей, для которых типичен респираторный дистресс-синдром

новорожденных (РДСН) в результате низкого пула сурфактанта при рождении. По нашим данным (см. табл. 3, 4), частота недоношенности у наблюдавшихся детей выше популяционной, составляющей до 8% [14]. Врожденный дефицит SP-C установлен у одного ребенка с экстремально низкой массой тела при рождении, тяжелой бронхолегочной дисплазией, находившегося длительно (в возрасте старше года) на домашней кислородотерапии (пациент № 8).

По данным исследования М. Somaschini и соавт. (2018), редкие или новые генетические патогенные варианты в генах, кодирующих SP-B, SP-C, белок *ABCA3*, идентифицированы у 24 (35,3%) пациентов из 68 недоношенных новорожденных с особенно тяжелым РДСН, рефрактерным к стандартной терапии, или летальными исходом. Полагают, что недоношенные новорожденные с патогенными вариантами в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* могут иметь сниженную выработку или нарушенную функцию кодируемого ими белка, что в сочетании с незрелостью легких увеличивает тяжесть респираторного заболевания, являющегося в данном случае полиэтиологическим расстройством наряду с другими заболеваниями многофакторной природы [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с быстро прогрессирующим, тяжелым, не отвечающим на стандартную терапию РДСН, развивающимся как у недоношенных, так и у доношенных детей, симптомокомплексом ИЗЛ с развитием тяжелой хронической дыхательной недостаточности, отягощенным семейным анамнезом по ИЗЛ показано проведение генетического тестирования для выявления мутаций в генах *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*. Комбинация у пациента респираторных симптомов с врожденным гипотиреозом и неврологической патологией — основание для генетического обследования на мутации гена *NKX2-1* для исключения СМЛЩЖ. Генетическое обследование является неинвазивным методом диагностики и уменьшает потребность в биопсии легких.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Овсянников Д.Ю. — разработка дизайна исследования, консультирование и курация пациентов, анализ и интерпретация данных, редактирование и утверждение рукописи для публикации; Жесткова М.А. — обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка данных, курация пациентов; Стрельникова В.А. — сбор, анализ и статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Аверин А.П., Атипаева М.А., Брунова О.Ю., Вайнштейн Н.П., Гируцкая И.В., Коваленко И.В., Король К.Д., Крушельницкий А.А., Кузнецова А.А., Малютина Л.В., Мигали А.И., Орлов А.В., Петрова С.И., Прокопьев Г.Г., Судакова О.В., Траубе М.А., Цвєрава А.Г., Цокова Н.Б., Черкасова С.В. — курация пациентов, сбор и обработка данных; Буянова Г.В. — курация семьи пациента, сбор и обработка данных; Волчихин М.В., Жакота Д.А. — анализ, сбор и обработка данных; Давыдова И.В., Малахов А.Б., Маршалкина Т.В. — консультирование пациента, сбор и обработка данных; Мамаева Е.А., Петрайкина Е.Е., Петрайкина Е.С., Скобеев Д.А., Талалаев А.Г. — анализ данных; Пастарнак А.Ю., Фисенко А.П. — организация проведения лечебно-диагностических мероприятий; Пушков А.А. — сбор и обработка данных, написание текста рукописи; Савостьянов К.В. — сбор и обработка данных, редактирование текста рукописи; Сигова Ю.А., Холопова А.Ю. — сбор и обработка данных; Топилин О.Г. — обследование пациента.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ovsyannikov, D.Yu. — research design development, consulting and patient supervision, data analysis and interpretation, editing and approval of the manuscript for publication; Zhestkova, M.A. — review of publications on the topic, data collection and processing, patient supervision; Strelnikova, V.A. — data collection, analysis and statistical processing, writing the text of the manuscript; Averin, A.P., Atipaeva, M.A., Brunova, O.Yu., Weinstein, N.P., Girutskaia, I.V., Kovalenko, I.V., Korol, K.D., Krushelnitsky, A.A., Kuznetsova, A.A., Malyutina, L.V., Migali, A.I., Orlov, A.V., Petrova, S.I., Prokopyev, G.G., Sudakova, O.V., Traube, M.A., Tserava, A.G., Tsokova, N.B., Cherkasova, S.V. — patient supervision, data collection and processing; Buyanova, G.V. — patient family curation, data collection and processing; Volchikhin, M.V., Zhakota, D.A. — data analysis, collection and processing; Davydova, I.V., Malakhov, A.B., Marshalkina, T.V. — patient consultation, data collection and processing; Mamayeva, E.A., Petrayaikina, E.E., Petrayaikina, E.S., Skobeev, D.A., Talalaev, A.G. — data analysis; Pastarnak, A.Yu., Fisenko, A.P. — organization of medical and diagnostic measures; Pushkov, A.A. — data collection and processing, writing the text of the manuscript; Savostyanov, K.V. — data collection and processing, editing of the manuscript text; Sigova, Yu.A., Kholopova, A.Yu. — data collection and processing; Topilin, O.G. — examination of the patient.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval


Исследование одобрено этическими комитетами всех учреждений. У родителей получено добровольное информированное согласие на участие детей в исследовании.

The study was approved by the Local Ethics Committees of all institutions. Parents signed voluntarily informed consent for participation of their children in the study.

Об авторах / About the authors

Овсянников Д.Ю. / Ovsyannikov, D.Yu. (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Peoples' Friendship University of Russia, Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Жесткова М.А. / Zhestkova, M.A.** (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» / Peoples' Friendship University of Russia); **Стрельникова В.А. / Strelnikova, V.A.** (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» / Peoples' Friendship University of Russia); **Аверин А.П. / Averin, A.P.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 8», г. Челябинск / Children's City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk); **Атипаева М.А. / Atipaeva, M.A.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 8», г. Челябинск / Children's City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk); **Брунова О.Ю. / Brunova, O.Yu.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Буянова Г.В. / Buyanova, G.V.** (ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» / Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital); **Вайнштейн Н.П. / Weinstein, N.P.** (ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ» / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, G.N. Speransky City Children's Hospital No. 9); **Волчихин М.В. / Volchikhin, M.V.** (ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро» / Chelyabinsk Regional Pathological Bureau); **Гируцкая И.В. / Girutskaia, I.V.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ» / G.N. Speransky City Children's Hospital No. 9); **Давыдова И.В. / Davydova, I.V.** (ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России / National Medical Research Center for Children's Health); **Жакота Д.А. / Zhakota, D.A.** (ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗМ» / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, N.F. Filatov Children's City Hospital of the Department Moscow Department of Public Health); **Коваленко И.В. / Kovalenko, I.V.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Король К.Д. / Korol, K.D.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 8», г. Челябинск / Children's City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk); **Кузнецова А.А. / Kuznetsova, A.A.** (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России / Saint Petersburg State Pediatric Medical University); **Крушельницкий А.А. / Krushelnitsky, A.A.** (ГБУЗ «Московский областной перинатальный центр», г. Балашиха / Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha); **Малахов А.Б. / Malakhov, A.B.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University); **Малютина Л.В. / Malyutina, L.V.** (ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», ГБУЗ «Щелковский перинатальный центр» / Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Shelkovsky Perinatal Center); **Мамаева Е.А. / Mamaeva, E.A.** (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России / V.A. Almazov National Medical Research Centre); **Маршалкина Т.В. / Marshalkina, T.V.** (АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», г. Алма-Ата / Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty); **Мигали А.И. / Migali, A.I.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗМ» / N.F. Filatov Children's City Hospital of the Department Moscow Department of Public Health); **Орлов А.В. / Orlov, A.V.** (СПб ГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги», ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России / St. Olga Children's Hospital (St. Petersburg), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov); **Пастарнак А.Ю. / Pastarnak, A.Yu.** (ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», ГБУЗ «Щелковский перинатальный центр» / Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Shelkovsky Perinatal Center); **Петрова С.И. / Petrova, S.I.** (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России / Saint Petersburg State Pediatric Medical University); **Петрайкина Е.Е. / Petraykina, E.E.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University); **Петрайкина Е.С. / Petraykina, E.S.** (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Peoples' Friendship University of Russia, Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Прокопьев Г.Г. / Prokopiev, G.G.** (ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ» / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children); **Пушков А.А. / Pushkov, A.A.** (ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России / National Medical Research Center for Children's Health); **Савостьянов К.В. / Savostyanov, K.V.** (ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России / National Medical Research Center for Children's Health); **Сигова Ю.А. / Sigova, Yu.A.** (ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University); **Скобеев Д.А. / Skobeev, D.A.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Судакова О.В. / Sudakova, O.V.** (ГБУЗ «Вологодская областная детская больница № 2», г. Череповец / Vologda Regional Children's Hospital No. 2, Cherepovets); **Талалаев А.Г. / Talalaev, A.G.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University); **Топилин О.Г. / Topilin, O.G.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Траубе М.А. / Traube, M.A.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗМ» / N.F. Filatov Children's City Hospital of the Department Moscow Department of Public Health); **Фисенко А.П. / Fisenko, A.P.** (ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России / National Medical Research Center for Children's Health); **Холопова А.Ю. / Kholopova, A.Yu.** (ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России / Chelyabinsk Regional Pathological Bureau, South-Ural State Medical University); **Цверева А.Г. / Tsvrera, A.G.** (ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» / Morozovskaya Children Clinical Hospital of Moscow Department of Public Health); **Цокова Н.Б. / Tsokova, N.B.** (ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ» / G.N. Speransky City Children's Hospital No. 9); **Черкасова С.В. / Cherkasova, S.V.** (ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова ДЗМ» / N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, N.F. Filatov Children's City Hospital of the Department Moscow Department of Public Health).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Noguee L.M. Genetic causes of surfactant protein abnormalities. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019;31(3):330–9. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000751
2. Singh J., Jaffe A., Schultz A., Selvadurai H. Surfactant protein disorders in childhood interstitial lung disease. *Eur. J. Pediatr.* 2021;180(9):2711–21. DOI: 10.1007/s00431-021-04066-3
3. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Кузнецова А.А., Авдеев С.Н. и др. Врожденный дефицит сурфактантного протеина С: обзор литературы и первые клинические наблюдения в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(3):265–73. Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Kuznetsova A.A., Avdeyev S.N. et al. Congenital deficiency of surfactant protein C: literature review and first clinical observations in the Russian Federation. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2019;98(3):265–73. (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-265-273
4. Abou Taam R., Jaubert F., Emond S., Le Bourgeois M. et al. Familial interstitial disease with I73T mutation: a mid- and long-term study. *Pediatr. Pulmonol.* 2009;44(2):167–75. DOI: 10.1002/ppul.20970.
5. Thouvenin G., Abou Taam R., Flamein F., Guillot L. et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch. Dis. Child.* 2010;95(6):449–54. DOI: 10.1136/adc.2009.171553
6. Doan M.L., Guillerman R.P., Dishop M.K., Noguee L.M. et al. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008;63(4):366–73. DOI: 10.1136/thx.2007.083766
7. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R. et al. American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease(chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188(3):376–94. DOI: 10.1164/rccm.201305-0923ST
8. Gupta A., Zheng S.L. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch. Dis. Child.* 2017;102(1):84–90. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303143
9. Edwards V., Cutz E., Viero S., Moore A.M. et al. Ultrastructure of lamellar bodies in congenital surfactant deficiency. *Ultrastruct. Pathol.* 2005;29(6):503–9. DOI: 10.1080/01913120500323480
10. Eldridge W.B., Zhang Q., Faro A., Sweet S. et al. Outcomes of lung transplantation for infants and children with genetic disorders of surfactant metabolism. *J. Pediatr.* 2017;184:157–64.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.01.017
11. Liptzin D.R., Patel T., Deterding R.R. Chronic ventilation in infants with surfactant protein C mutations: an alternative to lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;191(11):1338–40. DOI: 10.1164/rccm.201411-1955LE
12. Williamson M., Wallis C. Ten-year follow up of hydroxychloroquine treatment for ABCA3 deficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 2014;49:299–301. DOI: 10.1002/ppul.22811
13. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г., Донин И.М. и др. Синдром «мозг — легкие — щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(5):85–93. Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Vasilieva T.G., Donin I.M. et al. Brain — lung — thyroid syndrome: literature review and series of clinical observations. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2019;98(5):85–93. (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93
14. Бахметьева О.Б., Николенко А.В., Биянов А.Н., Пермякова М.А. и др. Значение респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком. *Доктор.Ру.* 2021;20(10):31–4. Bakhmetieva O.B., Nikolenko A.V., Biyanov A.N., Permyakova M.A. et al. The role of respiratory support in bronchopulmonary dysplasia development in extremely premature children with functional ductus arteriosus. *Doctor.Ru.* 2021;20(10):31–4. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-31-34
15. Somaschini M., Presi S., Ferrari M., Vergani B. et al. Surfactant proteins gene variants in premature newborn infants with severe respiratory distress syndrome. *J. Perinatol.* 2018;38(4):337–44. DOI: 10.1038/s41372-017-0018-2
16. Chistiakov D.A., Savost'yanov K.V., Turakulov R.I., Petunina N. et al. Further studies of genetic susceptibility to Graves' disease in a Russian population. *Med. Sci. Monit.* 2002;8(3):CR180–4. 

Поступила / Received: 07.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 24.04.2023