

Стрельникова В.А.^{1,2}, Овсянников Д.Ю.^{1,2}, Кондакова О.Б.³, Кузенкова Л.М.³, Гитинов Ш.А.^{1,2}, Гируцкая И.В.⁴, Горев В.В.², Жесткова М.А.¹, Кравченко Н.Е.⁵, Мамаева Е.А.⁶, Межинский С.С.², Николишин А.Н.², Орлов А.В.^{7,8}, Пушков А.А.³, Судакова О.В.⁹, Суетина О.А.⁵, Цверева А.Г.², Афуков И.И.^{4,11}, Черкасова С.В.^{10,11}, Савостьянов К.В.³

НКХ2-1-обусловленное расстройство — синдром «мозг–лёгкие–щитовидная железа»: результаты многоцентрового исследования

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 117198, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы, 119049, Москва, Россия;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения города Москвы, 123317, Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 115522, Москва, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, Россия;

⁷СПб ГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги», 194156, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ГБУЗ «Вологодская областная детская больница № 2», 162624, Череповец, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, 123001, Москва, Россия;

¹¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117437, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Синдром «мозг–лёгкие–щитовидная железа» (СМЛЩЖ, хорееатетоз и врождённый гипотиреоз с или без лёгочной дисфункции) — аутосомно-доминантное расстройство, обусловленное патогенными вариантами гена *НКХ2-1*. Триада симптомов со стороны трёх органов (мозг, лёгкие, щитовидная железа) проявляется у 50% больных, в остальных случаях имеет место неполный фенотип заболевания. Самыми частыми проявлениями являются неврологические.

Цель исследования: генетическая, клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с СМЛЩЖ с клинико-морфологической оценкой фенотипа.

Материалы и методы. Наблюдались 10 детей из 9 семей с идентифицированными патогенными вариантами в гене *НКХ2-1*. И использованные методы: генеалогический, секвенирование по Сэнгеру, клинико-морфологическая оценка фенотипа, исследование уровня гормонов щитовидной железы, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, КТ органов грудной клетки, биопсия лёгких.

Результаты. В статье представлены результаты молекулярно-генетического исследования гена *НКХ2-1*, семейного анамнеза, возраст манифестации и установления диагноза. У 9 из 10 детей имело место поражение центральной нервной системы, щитовидной железы, лёгких, у 1 ребёнка — сочетание неврологической патологии и гипотиреоза. Неврологическая патология была представлена доброкачественной наследственной хореей (2 ребёнка), задержкой моторного развития (8), мышечной гипотонией (7), атаксией (5), хорееатетозом (1), клonusами (1), судорогами (1), гиперкинезами (3); респираторная — респираторным дистресс-синдромом новорождённых (6), хронической дыхательной недостаточностью (5), интерстициальным заболеванием лёгких (6), бронхиальной астмой (1), хроническим пневмонитом младенцев (1), бронхоэктазами (1). Приведены изменения на КТ лёгких и при проведении КТ, МРТ головного мозга. Типичные микроаномалии развития включали выступающий лоб, широкий кончик носа, удлинённые узкие глазные щели, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз, крупные ротированные низкорасположенные ушные раковины, конические пальцы рук.

Заключение. Комбинация врождённого гипотиреоза, респираторного дистресс-синдрома новорождённого, интерстициального заболевания лёгких, неврологических расстройств (гипотония, атаксия, задержка моторного развития, хорееа), черепно-лицевых дизморфий — основание для молекулярно-генетического обследования для исключения СМЛЩЖ.

Ключевые слова: НКХ2-1-обусловленное расстройство; синдром «мозг–лёгкие–щитовидная железа»; хорееатетоз и врождённый гипотиреоз с или без лёгочной дисфункции; молекулярно-генетическая диагностика; микроаномалии развития

Для цитирования: Стрельникова В.А., Овсянников Д.Ю., Кондакова О.Б., Кузенкова Л.М., Гитинов Ш.А., Гируцкая И.В., Горев В.В., Жесткова М.А., Кравченко Н.Е., Мамаева Е.А., Межинский С.С., Николишин А.Н., Орлов А.В., Пушков А.А., Судакова О.В., Суетина О.А., Цверева А.Г., Афуков И.И., Черкасова С.В., Савостьянов К.В. НКХ2-1-обусловленное расстройство — синдром «мозг–лёгкие–щитовидная железа»: результаты многоцентрового исследования. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2024; 5(1): 14–28 <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-1-14-28> <https://elibrary.ru/slrepp>

Для корреспонденции: Овсянников Дмитрий Юрьевич — доктор мед. наук, зав. кафедрой педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы», 117198, Москва. E-mail: ovsyannikov-dyu@rudn.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов:

Стрельникова В.А. написание текста, сбор материала и обработка данных, обзор публикаций по теме;
Овсянников Д.Ю. ведение пациентов, написание текста, сбор материала и обработка данных, концепция, редактирование текста;
Кондакова О.Б. концепция, написание текста, клинико-морфологическая оценка фенотипа пациентов, обзор публикаций по теме;
Кузенкова Л.М. редактирование текста, ведение пациента, оценка неврологического статуса пациентов;
Савостьянов К.В. анализ результатов молекулярно-генетической диагностики, концепция, редактирование текста;
Гитинов Ш.А. ведение пациента, сбор материала и обработка данных;
Гируцкая И.В. ведение пациентов, сбор материала и обработка данных;
Горев В.В. консультация пациента, концепция статьи;
Жесткова М.А. консультация пациентов, сбор материала и обработка данных, обзор публикаций по теме;
Кравченко Н.Е. консультация пациента, сбор материала и обработка данных;
Мамаева Е.А. оценка результатов нейровизуализации, написание текста, сбор материала и обработка данных;
Межинский С.С. ведение пациента, сбор материала и обработка данных;
Николишин А.Н. консультация пациента, сбор материала и обработка данных;
Орлов А.В. ведение пациента, сбор материала и обработка данных;
Пушков А.А. проведение молекулярно-генетической диагностики, анализ и обработка результатов молекулярно-генетической диагностики;
Судакова О.В. ведение пациента, сбор материала и обработка данных;
Суетина О.А. консультация пациента, сбор материала и обработка данных;
Цвєрава А.Г. ведение пациента, сбор материала и обработка данных;
Афуков И.И. организация медицинской помощи пациентам;
Черкасова С.В. ведение пациентов, написание текста, сбор материала и обработка данных.
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 16.02.2024

Принята к печати 15.03.2024

Опубликована 27.04.2024

Valeria A. Strelnikova^{1,2}, Dmitry Yu. Ovsyannikov^{1,2}, Olga B. Kondakova³, Lyudmila M. Kuzenkova³, Shamil A. Gitinov^{1,2}, Irina V. Girutskaya⁴, Valery V. Gorev², Maria A. Zhestkova¹, Nadezhda E. Kravchenko⁵, Ekaterina A. Mamaeva⁶, Semyon S. Mezinsky², Alexander N. Nikolishin², Alexander V. Orlov^{7,8}, Alexander A. Pushkov³, Olga V. Sudakova⁹, Oksana A. Suetina⁵, Anna G. Tsverava², Ivan I. Afukov^{4,11}, Svetlana V. Cherkasova^{10,11}, Kirill V. Savostyanov³

NKX2-1-conditioned disorder — «brain–lung–thyroid» syndrome: results of a multicenter study

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, 117198, Russian Federation;

²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation;

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

⁴Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, 123317, Russian Federation;

⁵Mental Health Research Center, Moscow, 115522, Russian Federation;

⁶V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, 197341, Russian Federation;

⁷St. Olga Children's City Hospital, St. Petersburg, 194156, Russian Federation;

⁸I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg, 191015, Russian Federation;

⁹Vologda Regional Children's Hospital No. 2, Cherepovets, 162624, Russian Federation;

¹⁰Children's City Clinical Hospital No.13 named after N.F. Filatov, Moscow, 123001, Russian Federation;

¹¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117437, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Brain–lung–thyroid syndrome (BLTS, choreoathetosis and congenital hypothyroidism with or without pulmonary dysfunction) is an autosomal dominant disorder associated with mutations of the *NKX2-1* gene. A triad of symptoms from three organs (brain, lungs, thyroid gland) is manifested in 50% of patients, in other cases there is an incomplete phenotype of the disease. The most common manifestations are neurological. **The aim** of the study was to provide genetic, clinical, laboratory, and instrumental characteristics in BLTS patients with a clinical and morphological assessment of the phenotype.

Materials and methods. Ten children from 9 families with identified mutations in the *NKX2-1* gene were observed. Methods used: genealogical, Sanger sequencing, clinical and morphological assessment of the phenotype, examination of thyroid hormone levels, CT, MRI of the brain, CT of the chest, lung biopsy.

Results. The article presents the results of molecular genetic analysis, family history, age of manifestation and diagnosis. 9 out of 10 children had damage to the central nervous system, thyroid gland, lungs, and one child had a combination of neurological pathology and hypothyroidism. Neurological pathology was represented by benign hereditary chorea (2 children), delayed motor development (8), muscular hypotension (7), ataxia (5), choreoathetosis (1), clonus (1), seizures (1), hyperkinesia (3); respiratory — respiratory distress syndrome (RDS) of newborns (6), chronic respiratory failure (5), interstitial lung disease (6), bronchial asthma (1), chronic pneumonitis of infants (1), bronchiectasis (1). There are presented changes in computed tomograms of the lungs and during preforming CT, MRI of the brain. Typical developmental microanomalias included a protruding forehead, a wide tip of the nose, elongated narrow palpebral fissure, deep-set eyes, hypertelorism of the eyes, large rotated low-lying auricles, conical fingers.

Conclusion. A combination of congenital hypothyroidism, neonatal RDS, heart disease, neurological disorders (hypotension, ataxia, delayed motor development, chorea), craniofacial dysmorphism is the basis for a molecular genetic examination to exclude BLTS.

Keywords: *NKX2-1*-conditioned disorder; brain–lung–thyroid syndrome; choreoathetosis and congenital hypothyroidism with or without pulmonary dysfunction; molecular genetic diagnosis; developmental microanomalias

For citation: Strelnikova V.A., Ovsyannikov D.Yu., Kondakova O.B., Kuzenkova L.M., Gitinov Sh.A., Girutskaya I.V., Gorev V.V., Zhestkova M.A., Kravchenko N.E., Mamaeva E.A., Mezinsky S.S., Nikolishin A.N., Orlov A.V., Pushkov A.A., Sudakova O.V., Suetina O.A., Tsverava A.G., Afukov I.I., Cherkasova S.V., Savostyanov K.V. *NKX2-1*-conditioned disorder — brain–lung–thyroid syndrome: results of a multicenter study. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2024; 5(1): 14–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-1-14-28> <https://elibrary.ru/slepp>

For correspondence: Dmitry Yu. Ovsyannikov, MD, Ph.D., DSci., Head of the Department of pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, 117198, Russian Federation. E-mail: ovsyannikov-dyu@rudn.ru

Contribution:

Strelnikova V.A.	text writing, material collection and data processing, review of publications on the topic;
Ovsyannikov D.Yu.	patient management, text writing, material collection and data processing, concept, text editing;
Kondakova O.B.	concept, writing of the text, clinical and morphological assessment of the phenotype of patients, review of publications on the topic;
Kuzenkova L.M.	text editing, patient management, assessment of the neurological status of patients;
Savostyanov K.V.	analysis of the results of molecular genetic diagnostics, concept, text editing;
Gitinov S.A.	patient management, material collection and data processing;
Girutskaya I.V.	patient management, material collection and data processing;
Gorev V.V.	patient consultation, the concept of the article;
Zhestkova M.A.	patient consultation, material collection and data processing, review of publications on the topic;
Kravchenko N.E.	patient consultation, material collection and data processing;
Mamaeva E.A.	evaluation of neuroimaging results, text writing, material collection and data processing;
Mezhinsky S.S.	patient management, material collection and data processing;
Nikolishin A.N.	patient consultation, material collection and data processing;
Orlov A.V.	patient management, material collection and data processing;
Pushkov A.A.	conducting molecular genetic diagnostics, analysis and processing of the results of molecular genetic diagnostics;
Sudakova O.V.	patient management, material collection and data processing;
Suetina O.A.	patient consultation, material collection and data processing;
Tsverava A.G.	patient management, material collection and data processing;
Afukov I.I.	organization of medical care for patients;
Cherkasova S.V.	patient management, text writing, material collection and data processing.
All co-authors	approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Received: February 16, 20244

Accepted: March 15, 2024

Published: April 27, 2023

Введение

Аутосомно-доминантное расстройство, причиной которого являются патогенные варианты в гене *NKX2-1*, участвующем в развитии щитовидной железы (ЩЖ), лёгких и головного мозга, получило название «хореоатетоз и врождённый гипотиреоз с или без лёгочной дисфункции» (ХВГЛД, OMIM 610978), или синдром «мозг–лёгкие–ЩЖ» (СМЛЩЖ). Одно из первых описаний пациентов с патогенными вариантами гена *NKX2-1* (OMIM 600635) принадлежит Н. Krude и соавт., наблюдавшим 5 больных [1], тогда как термин СМЛЩЖ впервые был предложен М.А. Willemsen и соавт. [2]. Позднее заболевание стали классифицировать как *NKX2-1*-связанные расстройства, включающие, кроме ХВГЛД, наследственную доброкачественную хорею (OMIM 118700) [3]. Ген *NKX2-1* (транскрипт NM_001079668.3) расположен в хромосомной области 14q13, состоит из 3 экзонов и кодирует транскрипционный фактор семейства NK-2 [4]. Ген экспрессируется на 32-й день гестации в ЩЖ, гормоны которой играют важную роль в развитии центральной нервной системы [5], а также в переднем мозге, преимущественно в области базальных ганглиев, и в гипоталамусе [6]. Начиная с 11-й недели гестации мРНК *NKX2-1* обнаруживается в эпителии лёгких, где данный ген регулирует экспрессию сурфактантных белков А, В, С и D [7].

На данный момент в базе данных HGMD Professional описан 171 патогенный вариант гена *NKX2-1*, 132 (77%) из которых являются точковыми мутациями и 39 (23%) — протяжёнными делециями, в том числе включающими весь ген. Показана высокая фенотипическая изменчивость заболеваний, обусловленных патогенными вариантами гена *NKX2-1*, однако достоверных корреляций генотипа и фенотипа не описано [8, 9]. Так, среди пациентов с нонсенс-мутациями в гене *NKX2-1* были описаны как случаи мягкого течения заболевания, так и тяжёлые случаи болезни с летальным исходом [10, 11]. Описаны случаи внутрисемейного полиморфизма, когда сибсы с одной и той же мутацией имели различную клиническую картину заболевания [12]. Высокий клинический полиморфизм пациентов с патогенными вариантами гена *NKX2-1* также подтверждается тем, что классическая триада симптомов со стороны всех трех органов (мозг, лёгкие, ЩЖ) проявляется лишь у 50% пациентов [13–15].

Неврологические нарушения являются самыми частыми проявлениями *NKX2-1*-ассоциированных расстройств, при этом самой частой патологией у больных является доброкачественная наследственная хорея, которая, хотя и называется доброкачественной, может приводить к инвалидизации [16, 17]. Анализ данных о 28 пациентах с ХВГЛД показал, что типичные признаки выраженной мышечной гипотонии появляются в мла-

денчестве, в последующем развивается генерализованная хорей [18]. Большинство детей имеют задержку моторного развития. Сопутствующие неврологические симптомы могут включать миоклонус, дистонию верхних конечностей, двигательные и голосовые тики. Хорея не прогрессирует и часто уменьшается или проходит в раннем взрослом возрасте, однако у пациентов с миоклонусом и хореей на ранних стадиях заболевания иногда развивается ухудшение миоклонуса, что может приводить к инвалидности при уменьшении выраженности хорей [19]. Встречаются также когнитивные и поведенческие нарушения, чаще всего трудности в обучении, реже синдром дефицита внимания и гиперактивности или умственная отсталость [18]. Несмотря на меньшую долю респираторных нарушений по сравнению с двумя другими проявлениями триады, именно эти нарушения имеют наибольшую тяжесть клинических проявлений, приводя к летальному исходу [12].

Цель исследования — генетическая, клиническая, включая клинко-морфологическую, оценка фенотипа, лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с СМЛЩЖ.

Материалы и методы

Дизайн исследования: многоцентровое амбиспективное открытое описательное пилотное лонгитудинальное. Исследование проводилось на базе ряда медицинских учреждений Российской Федерации с 2014 по 2023 г., в которых наблюдались 10 пациентов (9 мальчиков, 1 девочка) из 9 семей с молекулярно-генетически подтверждённым СМЛЩЖ (Морозовская детская городская клиническая больница г. Москвы — 4 ребёнка; Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей — 2 ребёнка; Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского и Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова г. Москвы — 2 ребёнка; Детская городская больница святой Ольги г. Санкт-Петербурга и Вологодская областная детская больница № 2 г. Череповца — по 1 ребёнку). Критерии включения в исследование: наличие неврологических и/или респираторных нарушений и/или гипотиреоз, патогенные изменения референсной последовательности гена *NKX2-1*. Критерии невключения: отсутствие патогенных вариантов гена *NKX2-1*.

Пациентам проводились оценка семейного анамнеза, объективное исследование, клинко-морфологическая оценка фенотипа, молекулярно-генетическое обследование, исследование уровня гормонов ЩЖ, нейросонография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, КТ органов грудной клетки, эхокардиография, 1 пациенту была выполнена биопсия лёгких. Полученные данные сравнивали с результатами систематического обзора [16]. Черепно-лицевые дизморфии и другие малые аномалии развития были описаны на основании данных клинического осмотра врача-генетика или фотографий пациентов, предоставленных родителями или иными законными представителями пациентов.

Биологическим материалом для исследования служили образцы крови. Геномную ДНК выделяли с помощью набора реактивов «DNA Blood Mini Kit» («Qiagen») на автоматической станции «QiaCube» («Qiagen»). Как и для большинства заболеваний моногенной природы, диагноз верифицировали молекулярно-генетическими методами [20] с помощью секвенирования по Сэнгеру, которое выполняли на автоматическом секвенаторе ДНК «ABI 3500» («Thermo Fisher Scientific») при помощи набора реактивов «BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit» («Thermo Fisher Scientific») в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя. В случае выявления не описанного ранее в базе данных HGMD Professional варианта анализ патогенности проводили для всех найденных вариантов с частотой менее 0,1% по базе данных gnomAD v.2.1.11 на основе биоинформатических модулей SIFT, PolyPhen-1, PolyPhen-2 и Mutation Taster, интегрированных в программу «Alamut Visual Plus v. 1.5.1» («SOPHiA Genetics»), согласно российскому руководству по интерпретации данных ДНК человека. Анализ и сравнение последовательностей нуклеотидов с референсной базой данных GenBank Accession осуществляли при помощи программного обеспечения «Geneious R10» («Biomatters»). Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программы «Microsoft Office Excel» («Microsoft»).

Результаты

Результаты молекулярно-генетического анализа, семейного анамнеза, возраст манифестации и установления диагноза, исходы представлены в **табл. 1**. В **табл. 2** приведена характеристика наблюдавшихся пациентов с патогенными вариантами в гене *NKX2-1* в сравнении с данными систематического обзора [16]. В **табл. 3** описаны микроаномалии развития у наблюдавшихся пациентов.

В нашем исследовании особого внимания заслуживают разнояйцевые близнецы (пациенты № 5 и № 6, **рис. 1, 2**). Дети (бихориальная, биамниотическая двойня) родились на 36-й неделе гестации от матери 26 лет, у которой в раннем детском возрасте был диагностирован детский церебральный паралич, в настоящее время у матери отмечаются атаксия, хореоатетоз, скандированная речь. Беременность 2-я (1-я беременность закончилась медицинским абортom), протекала с преэклампсией. Приводим данные клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент № 5, мальчик, второй из двойни. Масса тела при рождении 2200 г, длина тела 46 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Через 30 мин после рождения отмечалось ухудшение состояния, появление дыхательной недостаточности (ДН), потребовавшей проведения респираторной поддержки (СРАР). По данным рентгенографии лёгких — очаговые тени с двух сторон. Ухудшение состояния на 3-и сутки за счёт нарастания ДН, потребовался перевод на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ), в течение 7 сут требовалась высокочастотная осцилля-

Таблица 1. Результаты генетического обследования, семейного сегрегационного анализа, возраст манифестации и установления диагноза, исходы

Table 1. Results of genetic examination, family segregation analysis, age of manifestation and diagnosis, outcomes

№ пациента Patient	Пол Gender	Нуклеотидный вариант (аминокислотный вариант) The nucleotide variant (amino acid variant)	Геномная координата Genomic coordinate (GRCh37)	Описание в литературе Description in the literature	Семейный анамнез Family history	Возраст манифестации The age of manifestation	Возраст установления диагноза Age of diagnosis	Исход Outcome
1	М M	<i>c.344del (p. Gly115Alafs*10)</i>	chr14:36988314	[17]	Нет данных No data	С рождения Since birth	1 год 4 мес 1 year 4 months	Нет данных No data
2	М M	<i>c.584G > A (p. (Arg195Gln)</i>	chr14:36987105	[29]	Нет данных No data	8-е сутки 8 th day	2 мес 2 months	Нет данных No data
3	М M	<i>c.943_980delinsTGCAG-CCTA (p. His315Cysfs*114)</i>	chr14:36986709_36986746	[30]	Нет данных No data	С рождения Since birth	1 год 8 мес 1 year 8 months	Жив Alive
4	М M	<i>c.221dup (p. Gln-75Profs*364)</i>	chr14:36988434	[30]	Нет данных No data	С рождения Since birth	14 лет 10 мес 14 years and 10 months	Жив Alive
5	М M	<i>c.463+5G>A</i>	chr14:36988185	[30]	Материнская линия The mother line	С рождения Since birth	До года Up to a year	Жив Alive
6	М M	<i>c.463+5G>A</i>	chr14:36988185	[30]	Материнская линия The mother line	С рождения Since birth	До года Up to a year	Жив Alive
7	М M	<i>c.313dupG (p. (Val-105Glyfs*334)</i>	chr14:36988344	[30]	<i>De novo</i>	С рождения Since birth	17 лет 17 years old	Умер Died
8	М M	<i>c.308del (p. Ala103Glyfs*22)</i>	chr14:36988345	[30]	Отцовская линия The paternal line	4,5 мес 4,5 months	3 года 3 years old	Жив Alive
9	М M	<i>c.798_800del, (p.Gly271del)</i>	chr14:36986889_36986891del	Первое описание	Нет данных No data	С рождения Since birth	17 лет 17 years old	Жив Alive
10	Ж F	<i>c.590T>C (p. Leu197Pro)</i>	chr14:36987099	[31]	Нет данных No data	Нет данных No data	2 мес 2 months	Жива Alive



Рис. 1. Фенотип пациента № 5. Описание см. табл. 3.

Fig.1. Phenotype of patient No. 5. For a description, see Table 3.

Таблица 2. Характеристики пациентов с патогенными вариантами в гене *NKX2-1* в сравнении с данными систематического обзора [16], число детей (%)

Table 2. Characteristics of patients with pathogenic variants in the *NKX2-1* gene in comparison with the data of a systematic review [16], number of children (%)

	Характеристика Characteristic	Группа исследования Research group	Систематический обзор [16] Systematic review
Пол Gender	мужской male	9/10 (90)	72/157 (46)
	женский female	1/10 (10)	85/157 (54)
Доношенный/недоношенный Full-term/premature	доношенные full-term	7/9 (78)	49/58 (85)
	недоношенные premature	2/9 (22)	9/58 (16)
Возраст манифестации The age of manifestation	1-е сутки 1 st day	7/9 (78)	61/119 (51)
	2–28-е сутки 2 nd –28 th day	1/9 (11)	3/119 (3)
	1–12 мес 1–12 months	1/9 (11)	14/119 (12)
	1–6 лет 1–6 years old	0/9 (0)	31/119 (26)
	7–18 лет 7–18 years old	0/9 (0)	5/119 (4)
	> 18 лет > 18 years old	0/9 (0)	5/119 (4)
Клиническая манифестация Clinical manifestation	Поражение центральной нервной системы, щитовидной железы, лёгких Damage to the central nervous system, thyroid gland, lungs	9/10 (90)	70/168 (42)
	Сочетание респираторной патологии и гипотиреоза Combination of respiratory pathology and hypothyroidism	0/10 (0)	8/168 (5)
	Сочетание неврологической патологии и гипотиреоза Combination of neurological pathology and hypothyroidism	1/10 (10)	39/168 (23)
Неврологическая патология Neurological pathology	Доброкачественная наследственная хорей Benign hereditary chorea	2/10 (20)	109/154 (71)
	Задержка моторного развития Delayed motor development	8/10 (100)	62/154 (40)
	Мышечная гипотония Muscular hypotension	7/10 (70)	57/154 (37)
	Атаксия Ataxia	5/10 (50)	30/154 (20)
	Хореоатетоз Choreoathetosis	1/10 (10)	18/154 (12)
	Клонусы Clonuses	1/10 (10)	14/154 (9)
	Судорожный синдром Convulsive syndrome	1/10 (10)	6/154 (4)
	Гиперкинезы Hyperkineses	3/10 (30)	6/154 (4)
Респираторная патология Respiratory pathology	Респираторный дистресс-синдром новорождённых Respiratory distress syndrome of newborns	6/9 (67)	51/113 (45)
	Хроническая дыхательная недостаточность Chronic respiratory failure	5/9 (56)	34/113 (30)
	Интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ) Interstitial lung disease	6/9 (67)	15/113 (13)
	Бронхиальная астма Bronchial asthma	1/9 (11)	15/113 (13)
	Пневмоторакс Pneumothorax	0/9 (0)	1/113 (1)
Патология ЩЖ Pathology of the thyroid gland	Гипотиреоз Hypothyroidism	10/10 (100)	118/168 (70)

Продолжение табл. 2 см. на стр. 20
Continuation of the table 2 see on the page 20

Начало табл. 2 см. на стр. 19
Beginning of the table 2 see on the page 19

	Характеристика Characteristic	Группа исследования Research group	Систематический обзор [16] Systematic review
Признаки на компьютерных томограммах лёгких Signs on CT scans of the lungs	Симптом «матового стекла» The symptom of «frosted glass»	6/9 (67)	13/16 (81)
	Консолидация Consolidation	5/9 (56)	7/16 (44)
	Гиперинфляция Hyperinflation	0/9 (0)	3/16 (19)
	Кисты Cysts	1/9 (11)	2/16 (13)
	Утолщение междольковых перегородок Thickening of the interlobular partitions	2/9 (22)	2/16 (13)
	Фиброз Fibrosis	1/9 (11)	1/16 (6)
	Бронхоэктазы Bronchiectasis	1/9 (11)	0/16 (0)
Признаки при проведении КТ/МРТ головного мозга Signs during performing computer/magnetic resonance imaging of the brain	Норма Norm	0/5 (0)	18/31 (58)
	Пустое турецкое седло Empty sella syndrome	1/5 (20)	2/31 (7)
	Гипоплазия гипофиза Pituitary hypoplasia	0/4 (0)	2/31 (7)
	Кисты Cysts	2/5 (40)	2/31 (7)
	Агенезия/гипоплазия мозолистого тела Agenesis/hypoplasia of the corpus callosum	2/5 (40)	1/31 (3)
	Расширение полостей желудочков Expansion of ventricular cavities	1/5 (20)	1/31 (3)
	Дисгенезия коркового вещества Dysgenesis of the cortical substance	0/5 (0)	1/31 (3)
	Атрофия мозжечка Cerebellar atrophy	0/5 (0)	1/31 (3)
Патоморфология лёгких Pathomorphology of the lungs	Лёгочный альвеолярный протеиноз Pulmonary alveolar proteinosis	0/1 (0)	1/10 (10)
	Неспецифическая интерстициальная пневмония Nonspecific interstitial pneumonia	0/1 (0)	1/10 (10)
	Хронический пневмонит младенцев Chronic pneumonitis of infants	1/1 (100)	0/10 (0)
Исходы Outcomes	Живы Alive	7/8 (88)	155/168 (92)
	Летальный исход Fatal outcome	1/8 (12)	13/168 (8)



Рис. 2. Фенотип пациента № 6.
Описание см. табл. 3.
Fig. 2. Phenotype of patient No. 6.
For a description, see Table 3.

Таблица 3. Характеристика микроаномалий развития у наблюдавшихся пациентов

Table 3. Characteristics of developmental microanomalies in the observed patients

Локализация Location	Пациент Patient's number						
	3	5	6	7	8	9	10
Голова Head	—	Долихоцефалия Dolichocephaly	Долихоцефалия Dolichocephaly	—	Долихоцефалия Dolichocephaly	—	—
Лицо Face	—	—	—	—	—	Крупные черты лица Large facial features	—
Лоб Forehead	Выступающий высокий Protruding, tall	Выступающий высокий Protruding, tall	Выступающий высокий Protruding, tall	—	Выступающий Protruding	Скошенный Sloping	—
Глаза Eyes	Удлиненные узкие глазные щели, монголоидный разрез глаз Elongated narrow eye slits, mongoloid slant	Антимонгоидный разрез глаз, эпикант, глубокопосаженные глаза Antimongoloid slant, epicanthic, deep-set eyes	Антимонгоидный разрез глаз, нижний эпикант, глубокопосаженные глаза Antimongoloid slant, lower epicanthic deep-set eyes	Удлиненные глазные щели, глубокопосаженные глаза, нависающие веки Elongated eye slits, deep-set eyes, overhanging eyelids	Удлиненные узкие глазные щели, нависающие веки Elongated slants, overhanging eyelids	Удлиненные глазные щели, гипертелоризм, глубокопосаженные глаза Elongated slants, hypertelorism, deep-set eyes	Монголоидный разрез глаз Mongoloid slant
Нос Nose	Широкая спинка и кончик носа Wide back and tip of the nose	Широкое переносье и спинка носа Wide nose bridge and back of the nose	Широкое переносье и спинка носа Wide nose bridge and back of the nose	Широкая спинка и кончик носа Wide back and tip of the nose	Широкая спинка носа Wide back of the nose	Широкая спинка и кончик носа Wide back and tip of the nose	Широкая спинка носа Wide back of the nose
Фильтр Philtrum	Длинный уплощенный Long flattened	Узкий Narrow	Узкий Narrow	Короткий широкий Short wide	Длинный уплощенный Long flattened	Короткий широкий Short wide	Узкий Narrow
Губы, рот Lips, mouth	Тонкая верхняя губа Thin upper lip	Полная нижняя губа Full lower lip	Полная нижняя губа Full lower lip	Рот с опущенными уголками Mouth with drooping corners	Полная нижняя губа Full lower lip	Полные губы Full lips	—
Ушные раковины Auricles	Крупные, диспластичные, низкорасположенные Large, dysplastic, low-lying	Крупные, ротированные, низкорасположенные Large, rotated, low-positioned	Крупные, ротированные, низкорасположенные Large, rotated, low-positioned	Крупные ротированные с крупной деформированной мочкой Large, rotated with a large deformed lobe	Ротированные диспластичные с приросшей мочкой Rotated dysplastic with an ingrown lobe	Крупные, ротированные, низкорасположенные Large, rotated, low-lying	Крупные, ротированные, низкорасположенные Large, rotated, low-lying
Кисти рук Hands	Тенденция к арахнодактилии The tendency to arachnodactyly	Конические пальцы, фетальные подушечки Conical fingers, fetal pads	Конические пальцы, фетальные подушечки Conical fingers, fetal pads	Арахнодактилия, конические пальцы Arachnodactyly, conical fingers	Тенденция к арахнодактилии, конические пальцы The tendency to arachnodactyly, conical fingers	Тенденция к арахнодактилии, конические пальцы, широкие I пальцы кистей (D > S) Tendency to arachnodactyly, conical fingers, wide I fingers (D > S)	—

торная ИВЛ. Уровень гормонов ЩЖ: Т3 — 6,3 пМоль/л (норма 3,54–10,16 пМоль/л); Т4 — 11,3 пМоль/л (норма 9–22 пМоль/л); тиреотропный гормон — 12,5 мМЕ/л (норма 0,6–7,0 мМЕ/л). Учитывая отрицательный результат неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз,

результаты были расценены как транзиторная гипотироксинемия недоношенных, назначен левотироксин натрия в дозе 6,25 мкг/сут. В неврологическом статусе сохранялся синдром угнетения. Со стороны дыхательной системы отмечалась положительная динамика, с ИВЛ ребёнок был

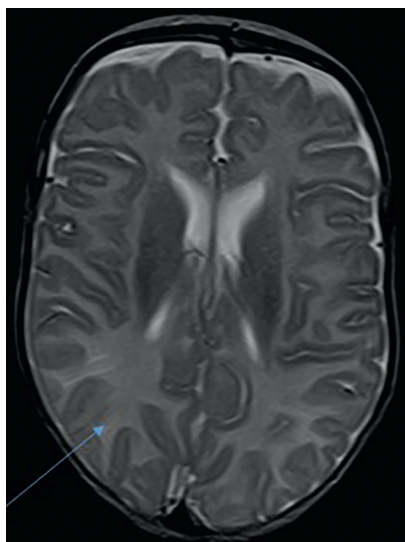


Рис. 3. Пациент № 5. МРТ головного мозга. Аксиально, T2.

Повышение интенсивности сигнала T2-ВИ в перивентрикулярных зонах в затылочных отделах.

Fig. 3. MRI of the brain. Axially, T2.

An elevation in the intensity of the T2-VI signal in the periventricular zones in the occipital regions.

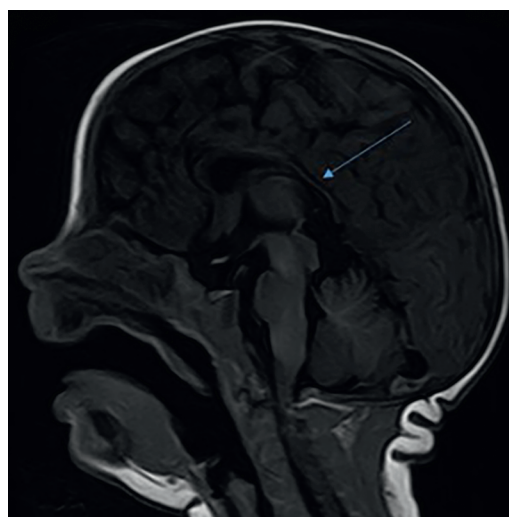


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента № 5. Сагиттальный срез (SgT1).

Гипоплазия мозолистого тела в задних отделах.

Fig. 4. MRI of the brain. Sagittal section (SgT1).

Hypoplasia of the corpus callosum in the posterior parts.

переведён на СРАР, далее подача дополнительного кислорода проводилась через биназальные канюли с потоком 7 л/мин. Клинический анализ крови и биохимические островоспалительные показатели в пределах возрастной нормы, посев крови стерилен, полимеразная цепная реакция на инфекции (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, хламидии, пневмоцисту) отрицательная.

На фоне лечения левотироксина натрия в дозе 6,25 мкг/сут отмечалась отрицательная динамика, уровень тиреотропного гормона увеличился до 43,6 мМЕ/л. Выполнено ультразвуковое исследование ЩЖ: суммарный объём 0,45 см³ (при нижней границе нормы для массы тела 3562 г на момент проведения — 0,49 см³), структурно не изменена. Диагностирован первичный гипотиреоз, увеличена доза левотироксина натрия до 25 мкг, в динамике на данной дозировке уровни гормонов ЩЖ нормализовались. По данным КТ органов грудной клетки в левом лёгком визуализировались полисегментарно расположенные участки консолидации, в дорсальных отделах правого лёгкого отмечались участки тяжистой консолидации. По данным МРТ головного мозга была выявлена гипоплазия мозолистого тела (рис. 3, 4).

Клиническое наблюдение 2

Пациент № 6, мальчик, первый из двойни. При рождении масса тела 2190 г, длина тела 46 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, проявления ДН, дважды вводился курсурф, с рождения на СРАР. На 2-е сутки жизни ухудшение состояния, переведён на ИВЛ, в течение 7 сут находился на высокочастотной осцилляторной ИВЛ. Состояние новорождённого расценивалось как более тяжёлое, чем

у брата. По данным рентгенограммы органов грудной клетки — выраженный интерстициальный отёк, сосудистое полнокровие, в нижних долях лёгких инфильтративные тени средней интенсивности. Через 3 дня мальчик был переведён на СРАР, затем подача дополнительного кислорода осуществлялась через кислородную палатку. Через 15 дней ребёнок был переведён в отделение патологии новорождённых. Состояние при переводе тяжёлое за счёт ДН, сохранялась зависимость от дополнительной дотации кислорода, при попытке отлучения от кислорода снижение насыщения крови кислородом до 70–82%. По данным КТ органов грудной клетки в дорсальных отделах обоих лёгких визуализировались участки консолидации. Несмотря на полученный отрицательный неонатальный скрининг на гипотиреоз, были также исследованы уровни гормонов ЩЖ, уровень тиреотропного гормона был значительно выше, чем у брата, был назначен левотироксина натрия (12,5 мкг/сут). В неврологическом статусе синдром угнетения, сосательный рефлекс отсутствовал. По данным нейросонографии перивентрикулярные зоны повышенной эхогенности, область подкорковых ядер повышенной эхогенности. При проведении МРТ головного мозга выявлена гипоплазия мозолистого тела.

У мальчиков, как и у их матери, в гене *NKX2-1* был выявлен не описанный ранее нуклеотидный вариант *c.463+5G>A* (NM_001079668.3) в гетерозиготном состоянии. В соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности ДНК человека выявленный нуклеотидный вариант следует расценивать как патогенный. Согласно предиктивным модулям MaxEnt и NNSPLICE компьютерной программы AlamutVisu-

alPlus_1.5.1 выявленный вариант может приводить к нарушению сплайсинга. В той же точке генома A. Thorwarth и соавт. обнаружили и описали вариант *c.463+5G>C* у пациента мужского пола с хореоатетозом и гипотиреозом, патогенность которого была установлена экспериментально [13]. По совокупности данных клинической картины, результатов лабораторно-инструментального обследования и молекулярно-генетического исследования двум сибсам и их матери был установлен диагноз СМЛЩЖ.

Дети были выписаны домой на длительной домашней кислородотерапии с помощью концентратора кислорода. Повторно госпитализировались в связи с развитием острой ДН на фоне хронической, тяжело перенесли острое респираторное заболевание, острую кишечную инфекцию. Проводимая терапия ИЗЛ в рамках СМЛЩЖ включает преднизолон, азитромицин.

На момент написания статьи детям 1 год 7 мес. Оба мальчика не нуждаются в дополнительной дотации кислорода. При осмотре отмечают задержку моторного развития (мальчики самостоятельно садятся, ходят по опоре или с поддержкой), мышечный тонус с тенденцией к гипотонии, мышечная дистония в верхних конечностях, элементы хореоатетоза, атаксия. Наблюдение за пациентами продолжается.

Другие пациенты

На длительной домашней кислородотерапии в связи с хронической ДН находились пациенты № 3 и № 7. У последнего течение ИЗЛ осложнилось лёгочной гипертензией, в связи с чем проводилась терапия силденафилом.

У отца ребёнка № 8 идентифицирован патогенный вариант, аналогичный выявленному у ребёнка в гене *NKX2-1*. Отец в детстве наблюдался у невролога с детским церебральным параличом, имеет гипоплазию ЩЖ, страдает

поликистозом почек. У отца пациента выявлен патогенный вариант в гене *PKD1*, ответственный за развитие поликистоза почек (аутосомно-доминантный тип наследования). Таким образом, у отца ребёнка диагностированы два моногенных заболевания, вызванные патогенными вариантами в генах *NKX2-1* и *PKD1*.

Пациент № 9 (рис. 5), наряду с СМЛЩЖ, страдает бронхиальной астмой и ювенильным анкилозирующим спондилитом, HLA-B27 не ассоциированным, двусторонним сакроилетом с поражением периферических суставов (полиартрит), хроническим небактериальным многоочаговым остеомиелитом. Ребёнок получал генно-инженерные биологические препараты дупилумаб по поводу тяжёлой бронхиальной астмы и тофацитиниб по поводу ревматологического заболевания. При наблюдении в катмезе дупилумаб был отменён без ухудшения контроля астмы. Из анамнеза известно, что биологическая мать данного пациента наблюдалась в психоневрологическом диспансере, его психический статус не нарушен.

Обсуждение

В данном исследовании впервые в нашей стране обобщены данные о 10 детях с СМЛЩЖ. Предыдущие отечественные публикации содержали описания клинических наблюдений отдельных пациентов [16, 21, 22]. Из табл. 1 можно видеть, что у наблюдавшихся пациентов имели место как наследуемые мутации гена *NKX2-1*, так и возникшие *de novo*. В первом случае диагноз СМЛЩЖ у родителей был установлен после установления диагноза ребёнку (пациенты № 5, 6, 8). Обращает на себя внимание манифестация заболевания в неонатальном периоде и в первом полугодии жизни, при этом диагноз был установлен в 6 из 10 случаев в возрасте 1–17 лет и у некоторых детей стал неожиданным. Обследование детей прово-

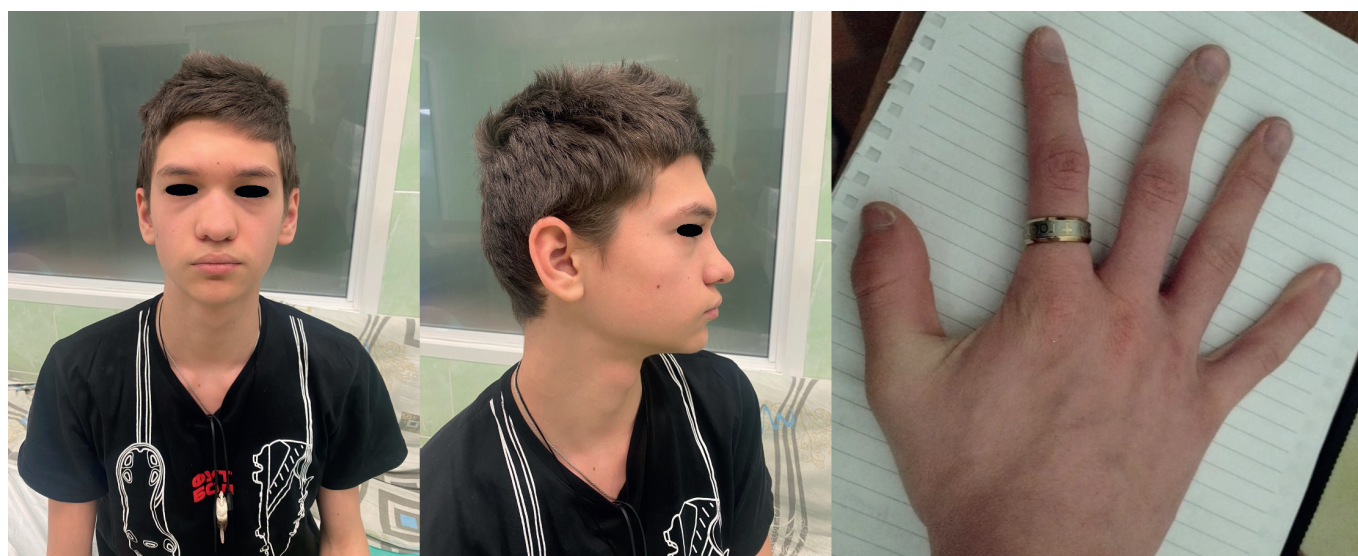


Рис. 5. Фенотип пациента № 9. Описание см. табл. 3.

Fig. 5. Phenotype of patient No. 9. For a description, see Table 3.

дилось в связи с наличием респираторных заболеваний, хронической ДН в сочетании с гипотиреозом. Сопоставление результатов наблюдения и обследования пациентов с результатами систематического обзора, включающего данные о 168 пациентах с СМЛЩЖ, опубликованных в мировой литературе, представлено в **табл. 2**. Различия могут быть связаны с разным числом и составом пациентов в группах. У всех наблюдавшихся нами пациентов имел место гипотиреоз, в связи с чем и проводилось молекулярно-генетическое обследование. Очевидно, заподозрить СМЛЩЖ без гипотиреоза сложнее. Неврологические проявления синдрома нельзя объяснить неврологическими симптомами неконтролируемого врождённого гипотиреоза. Уникальными в нашей группе пациентов явились респираторные проявления СМЛЩЖ — бронхоэктазы и верифицированный при биопсии лёгких хронический пневмонит младенцев, типичный для дисфункции сурфактантных протеинов, имеющей место при данном синдроме [23].

При СМЛЩЖ у пациентов отсутствуют характерные лицевые дизморфии. Кроме того, описанные в литературе случаи СМЛЩЖ были обусловлены не только точковыми мутациями гена *NKX2-1*, но и большими делециями с захватом близлежащих генов, что также могло оказать влияние на особенности фенотипа этих пациентов. В мировой литературе имеются единичные описания стигм у пациентов с СМЛЩЖ: микроцефалия, круглое лицо, гипертелоризм глаз, микрогнатия, высокое дугообразное небо, олигодонтия, луковичный кончик носа, выдающийся лоб, маленький рот, полидактилия, синдактилии, нарушение дерматоглифики, фетальные подушечки пальцев рук [24–26]. Поскольку вывод о наличии специфических дизморфий при СМЛЩЖ с учётом неполных описаний фенотипа пациентов сделать затруднительно, мы провели анализ малых аномалий развития в анализируемой группе больных с СМЛЩЖ (**табл. 3**). Полученные нами данные совпадают по отдельным признакам с фенотипом пациентов с данным расстройством, описанным в литературе [22, 24–26]. По данным литературы, развитие лицевых структур в эмбриогенезе на молекулярном уровне в основном контролируется посредством сигнального пути SHH, который в свою очередь инициирует экспрессию гена *NKX2-1*, необходимую для развития вентрального отдела переднего мозга. Особое значение данная сигнальная система имеет при формировании верхней и средней частей лица. Нарушения этого процесса в эмбриогенезе приводят к гипо- и гипертелоризму и аномалиям срединных структур лиц [27, 28]. В этой связи следует подчеркнуть, что большинство стигм дизэмбриогенеза, которые мы выявили в нашей группе пациентов с СМЛЩЖ, как раз локализовано в верхней и средней третях лица: выступающий лоб, широкая спинка носа и кончик носа, гипертелоризм глаз, удлинённые узкие глазные щели.

Заслуживает внимания также не описанная ранее в доступной литературе, вероятно, неуточнённая коморбидность СМЛЩЖ с поликистозом почек, ювенильным анкилозирующим спондилитом и хроническим небакте-

риальным многоочаговым остеомиелитом. Ограничением данного исследования явился его пилотный характер, размер выборки и объём имеющихся данных о пациентах.

Заключение

С пациентами с СМЛЩЖ могут встретиться неонатологи, неврологи, пульмонологи, эндокринологи. Данный синдром следует заподозрить при наличии характерных клинических данных в виде врождённого гипотиреоза, респираторного дистресс-синдрома новорождённого, ИЗЛ с хронической ДН, неврологических расстройств (гипотония, атаксия, задержка моторного развития, судороги, хоррея), семейном анамнезе, наличии черепно-лицевых дизморфий. Проведённый нами анализ фенотипа пациентов с СМЛЩЖ позволил выявить некоторые общие черепно-лицевые дизморфии и особенности кистей рук. Наиболее часто встречающимися микроаномалиями развития можно считать выступающий лоб, широкую спинку носа и широкий кончик носа, удлинённые узкие глазные щели, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз, крупные ротированные низкорасположенные ушные раковины, удлинённые конические пальцы рук. Диагноз *NKX2-1*-ассоциированного расстройства устанавливается на основании выявленного патогенного варианта гена *NKX2-1*, идентифицированного с помощью молекулярно-генетического тестирования. При наличии ИЗЛ генетическое обследование позволяет установить диагноз, не прибегая к выполнению биопсии лёгких. Фенотипический спектр *NKX2-1*-ассоциированных расстройств может проявляться в виде поражения одного органа или в виде любой комбинации поражения мозга, ЩЖ и лёгких, в связи с чем необходимо осуществлять междисциплинарный подход к диагностике и дальнейшему ведению пациентов, как можно более рано проводить генетическое обследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krude H., Schütz B., Biebertmann H., von Moers A., Schnabel D., Neitzel H., et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human *NKX2-1* haploinsufficiency. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(4): 475–80. <https://doi.org/10.1172/JCI14341>
2. Willemsen M.A., Breedveld G.J., Wouda S., Otten B.J., Yntema J.L., Lammens M., et al. Brain-Thyroid-Lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164(1): 28–30. <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1559-x>
3. Patel N.J., Jankovic J. *NKX2-1*-related disorders. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., et al. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 2014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK185066>
4. Guazzi S., Price M., De Felice M., Damante G., Mattei M.G., Di Lauro R. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *EMBO J.* 1990; 9(11): 3631–9. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb07574.x>
5. Chistiakov D.A., Savost'yanov K.V., Turakulov R.I., Petunina N., Balabolkin M.I., Nosikov V.V. Further studies of genetic susceptibility to Graves' disease in a Russian population. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8(3): CR180–4.
6. Leung R.F., George A.M., Roussel E.M., Faux M.C., Wigle J.T., Eisenstat D.D. Genetic regulation of vertebrate forebrain development by homeobox genes. *Front. Neurosci.* 2022; 16: 843794. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.843794>

7. Mio C., Baldan F., Damante G. NK2 homeobox gene cluster: Functions and roles in human diseases. *Genes. Dis.* 2022; 10(5): 2038–48. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.10.001>
8. Salerno T., Peca D., Menchini L., Schiavino A., Petreschi F., Ocasi F., et al. Respiratory insufficiency in a newborn with congenital hypothyroidism due to a new mutation of TTF-1/NKX2.1 gene. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49(3): 42–4. <https://doi.org/10.1002/ppul.22788>
9. Koht J., Løstgaard S.O., Wedding I., Vidailhet M., Louha M., Tallaksen C.M. Benign hereditary chorea, not only chorea: a family case presentation. *Cerebellum Ataxias.* 2016; 3: 3. <https://doi.org/10.1186/s40673-016-0041-7>
10. Carré A., Szinnai G., Castanet M., Sura-Trueba S., Tron E., Broustin-L'Hermite I., et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18(12): 2266–76. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp162>
11. Monti S., Nicoletti A., Cantasano A., Krude H., Cassio A. NKX2.1-Related Disorders: a novel mutation with mild clinical presentation. *Ital. J. Pediatr.* 2015; 41: 45. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0150-6>
12. Hamvas A., Deterding R.R., Wert S.E., White F.V., Dishop M.K., Alfano D.N., et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest.* 2013; 144(3): 794–804. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2502>
13. Thorwarth A., Schnittert-Hübener S., Schrumpp P., Müller I., Jyrch S., Dame C., et al. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum. *J. Med. Genet.* 2014; 51(6): 375–87. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102248>
14. Balicza P., Grosz Z., Molnár V., Illés A., Csabán D., Gézi A., et al. NKX2-1 new mutation associated with myoclonus, dystonia, and pituitary involvement. *Front. Genet.* 2018; 9: 335. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00335>
15. Nattes E., Lejeune S., Carsin A., Borie R., Gibertini I., Balinottet J., et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir. Med.* 2017; 129: 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.014>
16. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г., Донин И.М., Ключина Ю.Б., Колмыкова А.В. и др. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98(5): 85–93. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93> <https://elibrary.ru/rwhvqi>
17. Parnes M., Bashir H., Jankovic J. Is benign hereditary chorea really benign? Brain-lung-thyroid syndrome caused by NKX2-1 mutations. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2018; 6(1): 34–9. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12690>
18. Gras D., Jonard L., Roze E., Chantot-Bastaraud S., Koht J., Motte J., et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TTF1/NKX2-1 gene. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83(10): 956–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302505>
19. Armstrong M.J., Shah B.B., Chen R., Angel M.J., Lang A.E. Expanding the phenomenology of benign hereditary chorea: evolution from chorea to myoclonus and dystonia. *Mov. Disord.* 2011; 26(12): 2296–97. <https://doi.org/10.1002/mds.23822>
20. Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Информационные материалы.* М.: Полиграфист и издатель; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh>
21. Макрецькая Н.А., Калинин Н.Ю., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпаков А.Н. Клинический случай врожденного гипотиреоза, обусловленного дефектом гена NKX2-1. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62(3): 21–4. <https://doi.org/10.14341/probl201662321-24> <https://elibrary.ru/wfgplf>
22. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Казюкова Т.В., Самсонович И.Р., Колтунов И.Е., Петрайкина Е.Е. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа». *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015; 94(1): 86–91. <https://elibrary.ru/tsjvvb>
23. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А., Петрайкина Е.С., Гитинов Ш.А., Бойцова Е.В. и др. Интерстициальные заболевания легких у детей: современная классификация, алгоритм диагностики, общие подходы к терапии. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2023; 102(5): 103–15. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-103-115>
24. Iwatani N., Mabe H., Devriendt K., Kodama M., Miike T. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J. Pediatr.* 2000; 137(2): 272–6. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.107111>
25. Barnett C.P., Mencil J.J., Gecz J., Waters W., Kirwin S.M., Vinette K.M., et al. Choreoathetosis, congenital hypothyroidism and neonatal respiratory distress syndrome with intact NKX2-1. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012; 158A(12): 3168–73. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35456>
26. Kharbanda M., Hermanns P., Jones J., Pohlenz J., Horrocks I., Donaldson M. A further case of brain-lung-thyroid syndrome with deletion proximal to NKX2-1. *Eur. J. Med. Genet.* 2017; 60(5): 257–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.03.001>
27. Knol M.J., Pawlak M.A., Lamballais S., Terzikhan N., Hofer E., Xiong Z., et al. Genetic architecture of orbital telorism. *Hum. Mol. Genet.* 2022; 31(9): 1531–43. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab334>
28. Marcucio R.S., Cordero D.R., Hu D., Helms J.A. Molecular interactions coordinating the development of the forebrain and face. *Dev. Biol.* 2005; 284(1): 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.04.030>
29. Guillot L., Carré A., Szinnai G., Castanet M., Tron E., Jaubert F., et al. NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in “Brain-Lung-Thyroid Syndrome”. *Hum. Mutat.* 2010; 31(2): E1146–62. <https://doi.org/10.1002/humu.21183>
30. Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., Аверин А.П., Атипаева М.А., Брунова О.Ю. и др. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования. *Доктор.Ру.* 2023; 22(3): 22–31. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31> <https://elibrary.ru/niamnv>
31. Attarian S.J., Leibel S.L., Yang P., Alfano D.N., Hackett B.P., Cole F.S., et al. Mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1 result in decreased expression of SFTPB and SFTPC. *Pediatr. Res.* 2018; 84(3): 419–25. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.30>

REFERENCES

1. Krude H., Schütz B., Biebermann H., von Moers A., Schnabel D., Neitzel H., et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(4): 475–80. <https://doi.org/10.1172/JCI14341>
2. Willemsen M.A., Breedveld G.J., Wouda S., Otten B.J., Yntema J.L., Lammens M., et al. Brain-Thyroid-Lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164(1): 28–30. <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1559-x>
3. Patel N.J., Jankovic J. NKX2-1-related disorders. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., et al. *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington; 2014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK185066>
4. Guazzi S., Price M., De Felice M., Damante G., Mattei M.G., Di Lauro R. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *EMBO J.* 1990; 9(11): 3631–9. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb07574.x>
5. Chistiakov D.A., Savost'yanov K.V., Turakulov R.I., Petunina N., Balabolkin M.I., Nosikov V.V. Further studies of genetic susceptibility to Graves' disease in a Russian population. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8(3): CR180–4.
6. Leung R.F., George A.M., Roussel E.M., Faux M.C., Wigle J.T., Eisenstat D.D. Genetic regulation of vertebrate forebrain development by homeobox genes. *Front. Neurosci.* 2022; 16: 843794. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.843794>
7. Mio C., Baldan F., Damante G. NK2 homeobox gene cluster: Functions and roles in human diseases. *Genes. Dis.* 2022; 10(5): 2038–48. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.10.001>
8. Salerno T., Peca D., Menchini L., Schiavino A., Petreschi F., Ocasi F., et al. Respiratory insufficiency in a newborn with congenital hypothyroidism due to a new mutation of TTF-1/NKX2.1 gene. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49(3): 42–4. <https://doi.org/10.1002/ppul.22788>

9. Koht J., Løstegaard S.O., Wedding I., Vidailhet M., Louha M., Tal-laksen C.M. Benign hereditary chorea, not only chorea: a family case presentation. *Cerebellum Ataxias*. 2016; 3: 3. <https://doi.org/10.1186/s40673-016-0041-7>
10. Carré A., Szinnai G., Castanet M., Sura-Trueba S., Tron E., Brou-tin-L'Hermite I., et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18(12): 2266–76. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp162>
11. Monti S., Nicoletti A., Cantasano A., Krude H., Cassio A. NKX2.1-Related Disorders: a novel mutation with mild clinical presentation. *Ital. J. Pediatr.* 2015; 41: 45. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0150-6>
12. Hamvas A., Deterding R.R., Wert S.E., White F.V., Dishop M.K., Alfano D.N., et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associat-ed with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest*. 2013; 144(3): 794–804. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2502>
13. Thorwarth A., Schnittert-Hübener S., Schruppf P., Müller I., Jyrch S., Dame C., et al. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum. *J. Med. Genet.* 2014; 51(6): 375–87. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102248>
14. Balicza P., Grosz Z., Molnár V., Illés A., Csabán D., Gézi A., et al. NKX2-1 new mutation associated with myoclonus, dystonia, and pituitary involvement. *Front. Genet.* 2018; 9: 335. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00335>
15. Nattes E., Lejeune S., Carsin A., Borie R., Gibertini I., Balinottet J., et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir. Med.* 2017; 129: 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.05.014>
16. Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Vasil'eva T.G., Donin I.M., Klyukhina Yu.B., Kolmykova A.V., et al. Brain-lung-thyroid syn-drome: literature review and series of clinical observations. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019; 98(5): 85–93. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93> <https://elibrary.ru/rwhvqi> (in Russian)
17. Parnes M., Bashir H., Jankovic J. Is Benign hereditary chorea really benign? Brain-lung-thyroid syndrome caused by NKX2-1 mutations. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2018; 6(1): 34–9. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12690>
18. Gras D., Jonard L., Roze E., Chantot-Bastaraud S., Koht J., Motte J., et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TTF1/NKX2-1 gene. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012; 83(10): 956–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302505>
19. Armstrong M.J., Shah B.B., Chen R., Angel M.J., Lang A.E. Ex-panding the phenomenology of benign hereditary chorea: evolution from chorea to myoclonus and dystonia. *Mov. Disord.* 2011; 26(12): 2296–97. <https://doi.org/10.1002/mds.23822>
20. Savost'yanov K.V. *Advanced Algorithms for Genetic Diagnosis of Rare Hereditary Diseases in Russian Patients [Sovremennye algoritmy ge-neticheskoi diagnostiki redkikh nasledstvennykh boleznei u rossiiskikh patsientov]*. Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2022. <https://elibrary.ru/rduzgh> (in Russian)
21. Makretskaya N.A., Kalinchenko N.Yu., Vasil'ev E.V., Petrov V.M., Tyul'pakov A.N. Case of congenital hypothyroidism related to NKX2-1. *Problemy endokrinologii*. 2016; 62(3): 21–4. <https://doi.org/10.14341/probl201662321-24> <https://elibrary.ru/wfgplf> (in Russian)
22. Belyashova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Kazyukova T.V., Samsonovich I.R., Koltunov I.E., Petryaikina E.E. Brain–lung–thyroid syndrome. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94(1): 86–91. <https://elibrary.ru/tsjvvb> (in Russian)
23. Zhestkova M.A., Ovsyannikov D.Yu., Strel'nikova V.A., Petryai-ki-na E.S., Gitinov Sh.A., Boitsova E.V., et al. Interstitial lung diseases in children: modern classification, diagnostic algorithm, common ther-apeutic approaches. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2023; 102(5): 103–15. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-103-115> (in Russian)
24. Iwatani N., Mabe H., Devriendt K., Kodama M., Miike T. Dele-tion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J. Pediatr.* 2000; 137(2): 272–6. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.107111>
25. Barnett C.P., Mencil J.J., Gecz J., Waters W., Kirwin S.M., Vinette K.M., et al. Choreoathetosis, congenital hypothyroidism and neonatal respiratory distress syndrome with intact NKX2-1. *Am. J. Med. Genet. A*. 2012; 158A(12): 3168–73. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35456>
26. Kharbanda M., Hermanns P., Jones J., Pohlenz J., Horrocks I., Donaldson M. A further case of brain-lung-thyroid syndrome with deletion proximal to NKX2-1. *Eur. J. Med. Genet.* 2017; 60(5): 257–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.03.001>
27. Knol M.J., Pawlak M.A., Lamballais S., Terzikhan N., Hofer E., Xiong Z., et al. Genetic architecture of orbital telorism. *Hum. Mol. Genet.* 2022; 31(9): 1531–43. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab334>
28. Marcucio R.S., Cordero D.R., Hu D., Helms J.A. Molecular interac-tions coordinating the development of the forebrain and face. *Dev. Bi-ol.* 2005; 284(1): 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.04.030>
29. Guillot L., Carré A., Szinnai G., Castanet M., Tron E., Jaubert F., et al. NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in “brain-lung-thy-roid syndrome”. *Hum. Mutat.* 2010; 31(2): E1146–62. <https://doi.org/10.1002/humu.21183>
30. Ovsyannikov D.Yu., Zhestkova M.A., Strel'nikova V.A., Averin A.P., Atipaeva M.A., Brunova O.Yu., et al. Genetic dysfunctions of the surfactant system in children: results of a multicenter study. *Doktor. Ru.* 2023; 22(3): 22–31. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31> <https://elibrary.ru/niamnv> (in Russian)
31. Attarian S.J., Leibel S.L., Yang P., Alfano D.N., Hackett B.P., Cole F.S., et al. Mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1 result in decreased expression of SFTPB and SFTPC. *Pediatr. Res.* 2018; 84(3): 419–25. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.30>

Информация об авторах:

Стрельникова Валерия Алексеевна, ассистент кафедры педиатрии, ФГАОУ ВО «РУДН им. П. Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 117198, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 2567-2850, <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>
E-mail: doc.strelnikova@mail.ru

Овсянников Дмитрий Юрьевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии ФГАОУ ВО «РУДН им. П. Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 117198, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 5249-5760, <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Кондакова Ольга Борисовна, канд. мед. наук, врач-генетик высшей квалификационной категории, зав. отделением медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 9066-3698, <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>
E-mail: kondakova68@gmail.com

Кузнецова Людмила Михайловна, доктор мед. наук, профессор, врач-педиатр, врач-невролог, начальник центра детской психоневрологии, зав. отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 6622-4561, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774> E-mail: kuzenкова@nczd.ru

Гитинов Шамиль Абдулвахидович, врач-пульмонолог, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119049, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 7062-6008, <https://orcid.org/0000-0001-6232-544X> E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Гируцкая Ирина Владимировна, канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории, зав. отделением паллиативной медицинской помощи детям ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения города Москвы, 123317, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6762-2419> E-mail: palliativ9@yandex.ru

Горев Валерий Викторович, канд. мед. наук, гл. внештатный специалист неонатолог, гл. врач, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119049, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 8944-9664, <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648>
E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Жесткова Мария Александровна, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии Медицинского института, врач-педиатр, пульмонолог ФГАУ ВО «РUDH им. П. Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 117198, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 7148-5490, <https://orcid.org/0000-0003-4937-716X> E-mail: dr.zhestkova@gmail.com

Кравченко Надежда Ефимовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела по изучению проблем подростковой психиатрии ФГБНУ «НЦПЗ» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 9357-1303 <https://orcid.org/0000-0001-5627-8018> E-mail: kravchenkone@mail.ru

Мамаева Екатерина Александровна, врач-невролог, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, Россия, eLibrary SPIN: 3433-8543, <https://orcid.org/0000-0003-0621-0474> E-mail: bregmi@yandex.ru

Межинский Семен Сергеевич, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119049, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 6717-9200, <https://orcid.org/0000-0003-4205-5547> E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Николишин Александр Николаевич, врач — анестезиолог-реаниматолог, зам. гл. врача по анестезиологии-реаниматологии, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119049, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7226-0707>
E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Орлов Александр Владимирович, канд. мед. наук, зав. инфекционно-боксированным отделением № 3 СПб ГБУЗ Детская городская больница Святой Ольги», доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194156, Санкт-Петербург, Россия, eLibrary SPIN: 8287-1405, <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111>
E-mail: orlovcf@yandex.ru

Пушков Александр Алексеевич, канд. биол. наук, ведущ. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 2928-5764, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>
E-mail: pushkovgenetika@gmail.com

Судакова Ольга Владимировна, врач педиатр, пульмонолог, БУЗ Вологодской области «Вологодская областная детская больница № 2», 162624, г. Череповец, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-5041-1460> E-mail: vodb2@yandex.ru

Сутина Оксана Анатольевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела по изучению проблем подростковой психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 4294-3564, <https://orcid.org/0000-0003-4800-4329> E-mail: oksanaanatolevna@yandex.ru

Церевава Анна Георгиевна, врач-педиатр, врач-пульмонолог, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119049, Москва, eLibrary SPIN: 9652-0415, <https://orcid.org/0000-0001-6975-1337> E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Афуков Иван Игоревич, канд. мед. наук, гл. внештатный детский специалист анестезиолог-реаниматолог, гл. врач ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры детской хирургии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», 123317, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9850-6779> E-mail: dgb9@zdrav.mos.ru

Черкасова Светлана Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отделением новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «ДГКБ им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы, 123001, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3018-4392>
E-mail: cherkasovav@mail.ru

Савостьянов Кирилл Викторович, доктор биол. наук, руководитель центра фундаментальных исследований в педиатрии, зав. лаб. медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия, eLibrary SPIN: 6377-3090, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: savostyanovkv@nczd.ru

Information about the authors:

Valeria A. Strelnikova, assistant, Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia named after P. Lumumba, Moscow, 117198, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531> E-mail: doc.strelnikova@mail.ru

Dmitry Yu. Ovsyannikov, MD, Ph.D., DSci., Professor, Head, Department of pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia named after P. Lumumba, Moscow, 117198, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X> E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Olga B. Kondakova, MD, Ph.D., geneticist, Head, Department of medical genetics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119296, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992> E-mail: kondakovao68@gmail.com

Lyudmila M. Kuzenkova, MD, Ph.D., DSci., Professor, pediatrician, neurologist, Head, Center for Pediatric Psychoneurology, Head, Department of psychoneurology and psychosomatic pathology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119296, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774> E-mail: kuzenkova@nczd.ru

Shamil A. Gitinov, pulmonologist, Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6232-544X>
E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Irina V. Girutskaya, MD, Ph.D., DSci., anesthesiologist-resuscitator, Head, Department of palliative medical care for children, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, 123317, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6762-2419>
E-mail: palliativ9@yandex.ru

Valery V. Gorev, MD, Ph.D., Chief freelance specialist neonatologist, chief physician, Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8272-3648> E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Maria A. Zhestkova, MD, Ph.D., Associate Professor, Department of pediatrics, Medical Institute, pediatrician, pulmonologist, Russian Peoples' Friendship University named after P. Lumumba, Moscow, 117198, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4937-716X>
E-mail: dr.zhestkova@gmail.com

- Nadezhda E. Kravchenko**, MD, Ph.D., senior researcher, Department for the study of problems of adolescent psychiatry, Mental Health Research Center, Moscow, 115522, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5627-8018> E-mail: kravchenkone@mail.ru
- Ekaterina A. Mamaeva**, neurologist, National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg, 197341, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0621-0474> E-mail: bregmi@yandex.ru
- Semyon S. Mezinsky**, Ph.D., anesthesiologist-resuscitator, Neonatal intensive care unit, Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4205-5547> E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru
- Alexander N. Nikolishin**, doctor-anesthesiologist-reanimatologist, deputy Chief doctor in anesthesiology and resuscitation, Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7226-0707> E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru
- Alexander V. Orlov**, MD, Ph.D., Head, Infectious disease department No. 3, St. Olga Children's City Hospital, Associate Professor, department of pediatrics and neonatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, 194156, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2069-7111> E-mail: orlovcf@yandex.ru
- Alexander A. Pushkov**, MD, Ph.D., leading researcher, Laboratory of molecular genetics and cell biology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovgenetika@gmail.com
- Olga V. Sudakova**, pediatrician, pulmonologist, Vologda Regional Children's Hospital No. 2, Cherepovets, 162624, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-5041-1460> E-mail: vodb2@yandex.ru
- Oksana A. Suetina**, MD, Ph.D., senior researcher, Department for the study of problems of adolescent psychiatry, Mental Health Research Center, Moscow, 115522, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4800-4329> E-mail: oksanaanatolevna@yandex.ru
- Anna G. Tsvetava**, pediatrician, pulmonologist, Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6975-1337> E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru
- Ivan I. Afukov**, MD, Ph.D., chief freelance pediatric specialist anesthesiologist-resuscitator, Chief physician, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117437, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9850-6779> E-mail: dgkb9@zdrav.mos.ru
- Svetlana V. Cherkasova**, MD, Ph.D., Associate Professor, Department of hospital pediatrics named after Academician V.A. Tabolin, Pediatric Faculty, Russian National Medical University named after N.I. Pirogov, Head, Department of newborns and premature babies, Children's Municipal Clinical Hospital named after N.F. Filatov, Moscow, 123001, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3018-4392> E-mail: cherkasovasv@mail.ru
- Kirill V. Savostyanov**, MD, Ph.D., DSci., Head, Center for Basic Research in Pediatrics, Head, Laboratory of medical genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: savostyanovkv@nczd.ru