

И.М. Миклашевич¹, Н.В. Терехова¹, О.О. Сударева², О.С. Грознова^{1, 3}, А.Р. Шудуева¹,
Ю.Л. Мизерницкий¹, И.Е. Зорина¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

² Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Российская Федерация

³ Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», Москва, Российская Федерация

Наследственная легочная гипертензия, ассоциированная с вариантами гена *TBX4* у детей: первое в России описание четырех клинических случаев

Контактная информация:

Миклашевич Ирина Михайловна, кандидат медицинских наук, заведующая научным отделом детской кардиологии и аритмологии, заведующая детским кардиологическим отделением с дневным стационаром, врач детский кардиолог, врач ультразвуковой диагностики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, тел.: +7 (495) 483-70-92, e-mail: imiklashevich@pedklin.ru

Статья поступила: 07.11.2025, принята к печати: 16.04.2026

Обоснование. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — тяжелая многофакторная полигенная группа легочно-сердечных заболеваний. Вероятной причиной наследственной ЛАГ, особенно при дебюте в детском возрасте, являются варианты гена *TBX4*. В России случаи ЛАГ, ассоциированные с патогенными вариантами гена *TBX4* (фактор транскрипции T-BOX 4), ранее не описаны. **Описание клинических случаев.** В период с 2020 по 2025 г. в детском кардиологическом отделении НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) обследованы 66 детей с легочной гипертензией (ЛГ) неясной этиологии. У 43 методом полногеномного секвенирования выявлены патогенные варианты генов, ассоциированных с развитием ЛАГ, включая *BMPR2*, *EIF2AK4*, *SOX17*, *SMAD9*, *ENG*, *GDF2*, *ALK1*, *KCNK3*, а также 4 (9%) случая патогенных вариантов гена *TBX4* (варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, миссенс-мутация и структурный вариант — микроделеция 17q23.1q23.2). Все случаи сопровождались стойкой комбинацией признаков: 1) респираторные нарушения в неонатальном периоде с длительной кислородной поддержкой, в том числе с формированием кислородозависимости; 2) раннее присоединение ЛГ; 3) сердечно-сосудистые нарушения; 4) скелетные аномалии; 5) задержка психомоторного развития. В трех случаях отмечено сочетание паренхиматозного поражения легких и бронхообструктивного синдрома, у пациента с микроделецией — хронический бронхит. Динамическое наблюдение показало, что именно респираторные нарушения и сопутствующая дыхательная недостаточность определяют тяжесть течения заболевания. Присоединение ЛГ усугубляет клиническую картину и прогноз. Эффективность терапии легочными вазодилататорами при поражении легких ограничена. **Заключение.** Патогенные варианты гена *TBX4* приводят к формированию фенотипа, выходящего за рамки клинических проявлений изолированной наследственной ЛАГ. Фенотип у больных с патогенными изменениями гена *TBX4* можно рассматривать как синдром, проявляющийся аномалией развития / интерстициального поражения легких, манифестирующих дыхательными нарушениями в неонатальный период, пороками сердца, прекапиллярной формой ЛГ, скелетными аномалиями и нарушениями развития нервной системы. Такие больные нуждаются в лечении при участии междисциплинарной команды специалистов в специализированном медицинском центре для пациентов с ЛГ.

Ключевые слова: ген *TBX4*, мутация, наследственная легочная артериальная гипертензия, интерстициальное заболевание легких, клинические случаи, дети

Для цитирования: Миклашевич И.М., Терехова Н.В., Сударева О.О., Грознова О.С., Шудуева А.Р., Мизерницкий Ю.Л., Зорина И.Е. Наследственная легочная гипертензия, ассоциированная с вариантами гена *TBX4* у детей: первое в России описание четырех клинических случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(2):88–100. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3012>

ОБОСНОВАНИЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое (орфанное) полигенное многофакторное легочно-сердечное заболевание. Диагноз ЛАГ соответствует критериям прекапиллярной формы легочной гипертензии (ЛГ) в отсутствие заболеваний легких, тромбоэмболии в систему легочной артерии (ЛА) и других редких болезней (группа 5) как возможных причин повышения давления в ЛА [1, 2]. Наличие прекапиллярной ЛГ у детей определяется при катетеризации сердца на основании

комбинации трех признаков: среднего давления в ЛА (срДЛА) > 20 мм рт. ст., индекса легочного сосудистого сопротивления (иЛСС) ≥ 3 Ед. Вуда $\times \text{м}^2$, давления заклинивая ЛА (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. [3]. ЛАГ может возникать как самостоятельное (изолированное) заболевание или быть ассоциированной с другими заболеваниями, которые являются триггерами, запускающими процесс пролиферативного ремоделирования дистальных сегментов легочного сосудистого русла и нарушения легочной гемодинамики [2]. При выявлении у пациента с изолирован-

ной прекапиллярной ЛГ патогенных генетических вариантов, ассоциированных с ЛАГ, и/или при наличии у больного двух и более членов семьи с подтвержденным диагнозом ЛАГ устанавливается наследственная форма ЛАГ [2, 3].

После первых сообщений в 60 гг. XX в. о семейных случаях ЛАГ начался поиск генетического субстрата наследственных форм заболевания. В 2000 г. после картирования на хромосоме 2q31–32, 2q33 локуса PPH1 было доказано, что основной, но не единственной причиной наследственной ЛАГ являются гетерозиготные патогенные варианты гена *BMPR2* [4]. В настоящее время статистически подтверждена связь с ЛАГ вариантов 12 генов (*BMPR2*, *ACVRL1*, *ATP13A3*, *CAV1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *GDF2*, *KCNK3*, *KDR*, *SMAD9*, *SOX17* и *TBX4*). Кроме того, некоторые гены рассматриваются как потенциальные мишени для дальнейших исследований патогенеза ЛАГ (*ABCC8*, *GGCX* и *TET2*, *AQP1*, *BMP10*, *FBLN2*, *KLF2*, *KLK1* и *PDGFD*) [5, 6]. Моноаллельные патогенные варианты гена *TBX4* (фактор транскрипции T-BOX 4) являются второй по распространенности наследственной причиной ЛАГ [7, 8]. До настоящего времени в России не были описаны наблюдения фенотипических и генетических характеристик ЛГ, ассоциированных с вариантами гена *TBX4*. Вместе с тем, в период с 2020 по 2025 г. в детском кардиологическом отделении Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (далее — Институт) были обследованы 66 детей с ЛГ неясной этиологии (идиопатической). У 43 методом полногеномного секвенирования выявлены патогенные варианты, ассоциированные с ЛАГ. Из них у 4 (9%) — патогенные варианты гена *TBX4*. Ниже представлено краткое описание этих пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

О пациенте

Мальчик А., возраст 5 лет 2 мес, впервые поступил в кардиологическое отделение Института с жалобами на повышенную утомляемость, одышку, кашель, усиливающиеся при физической нагрузке.

Мальчик от первой беременности монохориальной двойней, молодых здоровых родителей, первых преждевременных родов на 28-й нед гестации. На 20-й нед гестации второй ребенок погиб внутриутробно, проведено оперативное разделение. Масса тела при рождении — 820 г, длина тела — 34 см. Неонатальный период отягощен глубокой недоношенностью, морфофункциональной незрелостью, дыхательной недостаточностью (ДН) с формированием кислородозависимости, потребовавшей респираторной поддержки СРАР в течение 9 сут, далее — постоянная дотация кислорода в палатку и назальные канюли. По данным компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП), выполненной в первые часы жизни, — неоднородная паренхима легких по типу «матового стекла», базальные интерстициальные изменения. Постепенно развилась бронхолегочная дисплазия. В возрасте 2,5 мес развился бронхообструктивный синдром. Ребенок отставал в физическом развитии. Потребность в кислородной поддержке стала ниже к 5 мес жизни и минимальной к 12 мес. В 1 год жизни по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) впервые зарегистрированы признаки ЛГ, межпредсердное сообщение 5 мм, повышение систолического давления в ЛА (СДЛА) до 42 мм рт. ст. Назначена терапия ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа силденафилом 1 мг/кг массы тела; в возрасте

Irina M. Miklashevich¹, Natalya V. Terekhova¹, Olga O. Sudareva², Olga S. Groznova^{1,3}, Amina R. Shudueva¹, Yury L. Mizernitsky¹, Irina E. Zorina¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

³ Charity Fund for medical and social genetic aid projects "Life Genome", Moscow, Russian Federation

Hereditary Pulmonary Hypertension Associated with *TBX4* Gene Variants in Children: First Description of Four Cases Studies in Russian Federation

Background. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe, multifactorial, polygenic group of pulmonary-cardiac diseases. The probable causes of hereditary PAH, especially at onset in childhood, are *TBX4* (T-box transcription factor 4) gene variants. There are no reports of PAH cases associated with pathogenic *TBX4* variants in the Russian Federation. **Case descriptions.** 66 children with pulmonary hypertension (PH) of unknown etiology were examined in the Pediatric Cardiology Department of the Veltischev Institute during the period from 2020 to 2025. Pathogenic variants of genes associated with PAH development were revealed in 43 children via whole-genome sequencing. These genes were *BMPR2*, *EIF2AK4*, *SOX17*, *SMAD9*, *ENG*, *GDF2*, *ALK1*, *KCNK3*, and, moreover, there were 4 (9%) cases of *TBX4* pathogenic variants (frameshift mutations, missense mutation, and one structural variant — microdeletion 17q23.1q23.2). All cases have shown persistent combination of features: 1) respiratory distress in neonatal period requiring long-term oxygen support, including the development of oxygen dependence, 2) early onset of pulmonary hypertension, 3) cardiovascular manifestations, 4) skeletal abnormalities, 5) psychomotor retardation. Three variants were accompanied by combination of parenchymal lung damage and broncho-obstructive syndrome; patient with microdeletion had chronic bronchitis. Follow-up has shown that specifically respiratory distress and concomitant respiratory failure determine the disease severity. Pulmonary hypertension onset worsens the clinical picture and prognosis. Pulmonary vasodilators efficacy in case of lung damage is limited. **Conclusion.** Pathogenic variants in the *TBX4* gene lead to phenotype extending clinical manifestations of isolated hereditary PAH. This phenotype can be considered as a syndrome complex of impaired development, interstitial lung disease, manifested by respiratory distress in neonatal period, heart defects, precapillary pulmonary hypertension, skeletal anomalies, and neurodevelopmental disorders. Patients with *TBX4* gene mutations require treatment by a multidisciplinary team of specialists. Such patients should be managed by interdisciplinary team of specialists in specialized medical center for patients with pulmonary hypertension.

Keywords: *TBX4* gene, mutation, hereditary pulmonary arterial hypertension, interstitial lung disease, case studies, children

For citation: Miklashevich Irina M., Terekhova Natalya V., Sudareva Olga O., Groznova Olga S., Shudueva Amina R., Mizernitsky Yury L., Zorina Irina E. Hereditary Pulmonary Hypertension Associated with *TBX4* Gene Variants in Children: First Description of Four Cases Studies in Russian Federation. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(2):88–100. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i2.3012>

2 лет препарат заменен на бозентан по 4 мг/кг массы тела. При катетеризации сердца в возрасте 4 лет СДЛА — 29 мм рт. ст., ИЛСС — 4,95 Ед. Вуда \times м². Продолжена терапия бозентаном с коррекцией на массу тела ребенка. Семейный анамнез случаями ЛГ не отягощен.

Физикальная диагностика

Физическое развитие дисгармоничное за счет дефицита массы. Белково-энергетическая недостаточность 1-й степени. Воронкообразная деформация грудной клетки. В легких дыхание жесткое, частота дыхательных движений (ЧДД) — 28/мин, одышка при нагрузке, уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) на руках и ногах — 98%. Тоны сердца отчетливы, ритмичны, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 84 уд./мин, акцент тона II над ЛА, шум не выслушивается. Артериальное давление (АД) — 110/52 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Предварительный диагноз

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным пороком сердца.

Динамика и исходы

При поступлении показатели гемограммы, коагулограммы, биохимические показатели в пределах референсных значений. Уровень мозгового натрийуретического пептида — 66 пг/мл (норма < 125 пг/мл).

По данным электрокардиографии (ЭКГ) — легкая синусовая аритмия, признаки перегрузки правого предсердия, R-тип гипертрофии правого желудочка. По данным ЭхоКГ — вторичный дефект межпредсердной перегородки в области овальной ямки — 9 мм, сброс лево-правый. Qr/Qs = 1,7; умеренная дилатация и гипертрофия правого желудочка; систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE) — 20 мм; увеличение объема правого предсердия; трикуспидальная недостаточность II; D-форма левого желудочка; индекс эксцентричности левого желудочка в систо-

лу — 1,64; соотношение базальных диаметров правого и левого желудочков — 1,0; глобальная систолическая и диастолическая функция миокарда не нарушена; расчетное СДЛА — 74 мм рт. ст. При КТ-ангиографии легких — воронкообразная деформация грудной клетки, дефект межпредсердной перегородки, интерстициальные изменения легких (рис. 1). Функциональные легочные тесты показали выраженные нарушения по обструктивному типу. Полногеномное секвенирование выявило гетерозиготный патогенный вариант гена *TBX4* с.1167dup. На основании полученных данных установлен окончательный диагноз: «Наследственная легочная гипертензия, ассоциированная с гетерозиготной мутацией в гене *TBX4*, промежуточный риск. Врожденный порок сердца. Хроническое заболевание легких с исходом в пневмофиброз. Воронкообразная деформация грудной клетки. ДН I степени. Хроническая сердечная недостаточность 2а степень, функциональный класс II (Ross)».

Прогноз

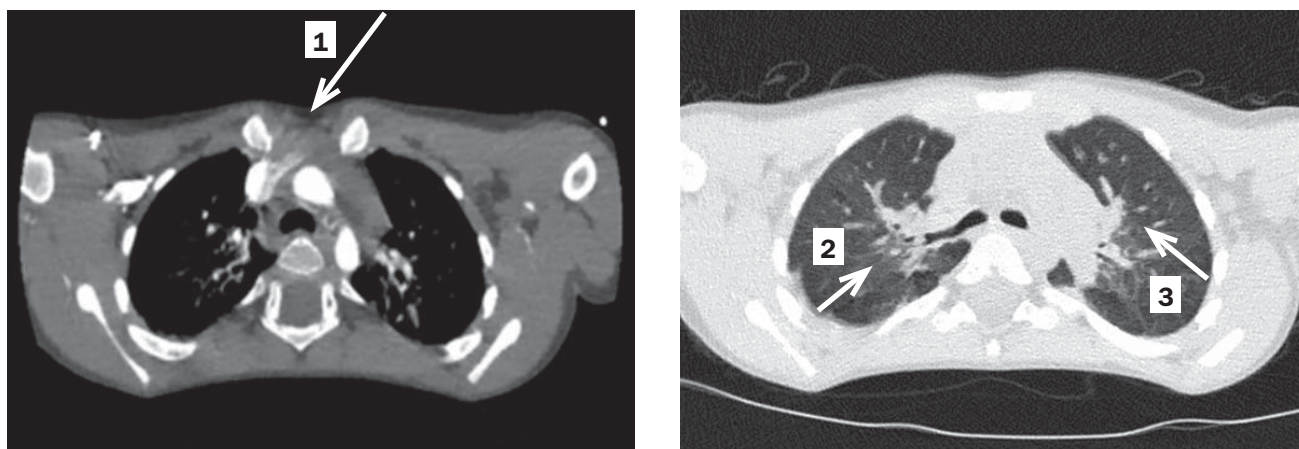
При стратификации риска по шкале EPPVDN PH Risk Score [3] определен промежуточный риск ЛГ. Учитывая положительную динамику клинического статуса на фоне ингаляционной бронхолитической и стероидной терапии, наличие лево-правого сброса, терапия антагонистом эндотелиновых рецепторов бозентаном 64 мг/сут продолжена без эскалации. Несмотря на нивелирование кислородозависимости к 1 году и уменьшение степени ДН до минимальной, сохраняющиеся критерии ЛГ промежуточного риска указывают на возможность прогрессирования заболевания. От хирургического лечения дефекта межпредсердной перегородки принято решение воздержаться. Пациенту продолжено постоянное динамическое наблюдение и комбинированное лечение. Рекомендована консультация травматолога-ортопеда по месту жительства.

Временная шкала

Динамика клинической симптоматики, этапы диагностики и лечения пациента А. представлены на рис. 2.

Рис. 1. Мальчик А., возраст 5 лет 2 мес, с наследственной легочной гипертензией, ассоциированной с гетерозиготным вариантом гена *TBX4*: компьютерная томография с ангиографией легких

Fig. 1. Boy A, 5 years 2 months old, with hereditary pulmonary hypertension associated with heterozygous variant in the *TBX4* gene: computed tomography with pulmonary angiography

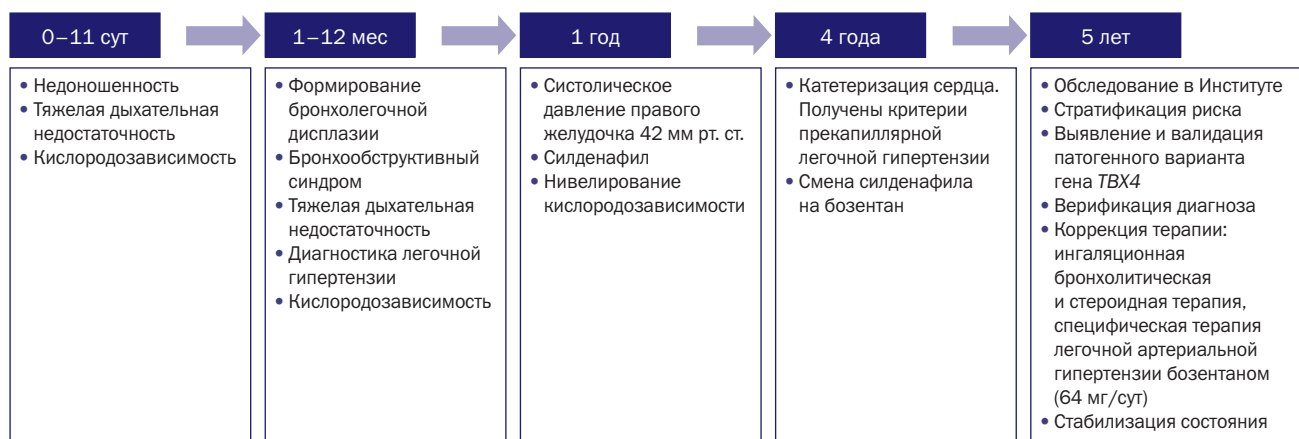


Примечание. 1 — воронкообразная деформация грудной клетки; 2 — паренхима легких неоднородной плотности за счет наличия участков пониженной плотности с умеренным обеднением сосудистого рисунка; 3 — визуализируются плевродиафрагмальные, плевропульмональные и перибронхиальные тяжистые уплотнения легочной паренхимы различной выраженности. Источник: Миклашевич И.М. и соавт., 2026.

Note. 1 — pectus excavatum; 2 — lung parenchyma has heterogeneous density due to the presence of areas with reduced density and moderate depletion of vascular pattern; 3 — pleurodiaphragmatic, pleuropulmonary and peribronchovascular cord-like thickening of pulmonary parenchyma of various severity are visualized.

Source: Miklashevich I.M. et al., 2026.

Рис. 2. Динамика клинической симптоматики, диагностика и лечение мальчика А., 5 лет 2 мес
Fig. 2. Dynamics of clinical symptoms, diagnosis and treatment of boy А., 5 years 2 months old



Клинический пример 2
О пациенте

Девочка Д., возраст 13 лет, поступила в пульмонологическое отделение Института с жалобами на быструю утомляемость, одышку при умеренной физической нагрузке.

Пренатальный анамнез отягощен гестозом 1-й половины, анемией беременных. Роды самостоятельные, преждевременные, на 36-й нед гестации, масса тела при рождении — 2890 г, длина тела — 46 см. Неонатальный период осложнился респираторным дистресс-синдромом, ДН, в течение 2 нед проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Наследственность отягощена по врожденному пороку сердца у матери. Случаи ЛГ в семье не зафиксированы. С рождения — отставание в физическом и моторном развитии, частые респираторные инфекции, пневмонии с ДН, утомляемость, одышка при умеренной нагрузке. С раннего возраста выявлены аномалии костно-суставной системы. По данным КТ ОГП отмечены рентгенологические признаки деформации грудной клетки и груднопоясничного отдела позвоночника. В возрасте 3 лет при обследовании по поводу прогрессирования утомляемости, одышки при незначительной физической нагрузке по данным ЭхоКГ выявлено повышение СДЛА до 35 мм рт. ст. При ангиопульмонографии выявлены расширение ствола ЛА, большие аорто-легочные коллатеральные артерии к обоим легочным полям. Проводились антибактериальная терапия, бронхолитическая терапия, постоянная кислородная поддержка и терапия силденафилом. К 4 годам на фоне рецидивирующих пневмоний и интерстициального пневмонита у пациентки развилась острая сердечно-легочная декомпенсация, потребовавшая интенсивной терапии, включая постоянную кислородную поддержку. По данным КТ ОГП — двусторонние «матово-стеклянные» затемнения, утолщение междольковых перегородок, кистозные изменения с преобладанием базальных отделов и легкая медиастинальная лимфаденопатия (до 10 мм). Исключены муковисцидоз, туберкулез и миопатические расстройства. В возрасте 5 лет проведена эмболизация больших аорто-легочных коллатеральных артерий. С возраста 6 лет ребенка регулярно наблюдали в пульмонологическом отделении Института с жалобами на стойкие затруднения дыхания и снижение толерантности к физической нагрузке. При клиническом обследовании были выявлены признаки ДН, равномерно ослабленное дыхание и крепитирующие хрипы по всем легочным полям, а также вздутие и уплощение

грудной клетки, сколиоз. Результаты клинических, биохимических и иммунологических (включая аллергологические) тестов в пределах референсных значений. При исследовании функции легких выявлены тяжелые рестриктивные нарушения: жизненная емкость легких — 35%, форсированная жизненная емкость легких — 34% от должных значений. Ультразвуковое исследование сердца не выявило структурных дефектов, но отмечено пограничное СДЛА — до 30 мм рт. ст. По данным КТ ОГП — признаки ЛГ и интерстициального отека легких (рис. 3). Назначена поддерживающая терапия: иФДЭ-5, спиронолактон, преднизолон с прерывистым использованием бронходилататоров / ингаляционных глюкокортикоидов. Пневмонии рецидивировали до 1 раза в год. Показатели легочной гемодинамики варьировали с увеличением СДЛА до 52 мм рт. ст. на фоне обострения респираторных нарушений.

Физикальная диагностика

В возрасте 13 лет физическое развитие дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Дыхание в легких проводится во все отделы, равномерно ослаблено; крепитирующие хрипы по всем легочным полям, ЧДД — 24/мин, уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) на руках и ногах — 98–99%. Грудная клетка вздута, деформирована, сколиоз грудного отдела позвоночника. Тоны сердца отчетливы, ритмичны, ЧСС — 74 уд./мин, акцент тона II над ЛА. АД — 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Предварительный диагноз

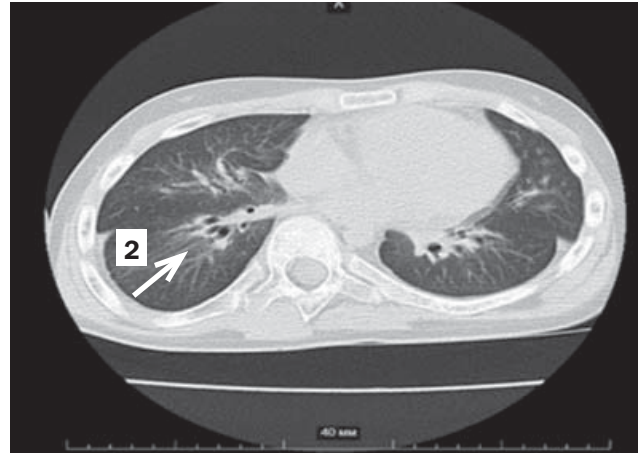
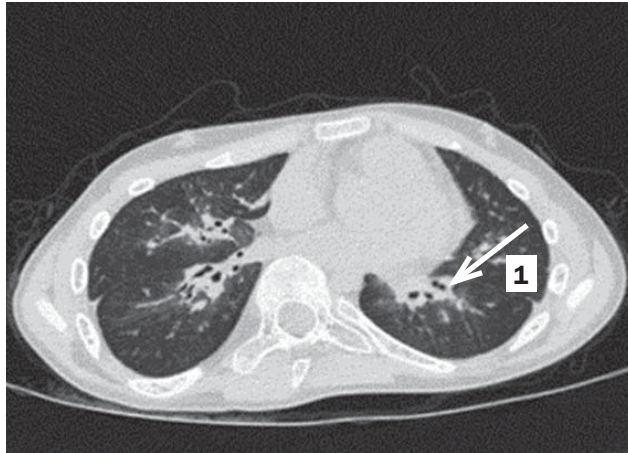
Интерстициальная болезнь легких. ДН II степени. Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией легких, ФК II по ВОЗ. Состояние после операции — эмболизации больших аорто-легочных коллатеральных артерий.

Динамика и исходы

К 13 годам функциональные показатели спирометрии и бодиплетизмографии оставались нестабильными, сохранялись рестриктивные нарушения со снижением жизненной емкости легких, диффузионная способность легких по монооксиду углерода снижена до 35% при SpO₂ 99%. Учитывая особенности костно-суставной системы, ребенок был осмотрен врачом ортопедом-травматологом, и с учетом как физикальных, так и рентгенологических данных установлены деформация

Рис. 3. Девочка Д., возраст 13 лет, с наследственной легочной гипертензией, ассоциированной с патогенным вариантом гена *TBX4*: компьютерная томография органов грудной полости

Fig. 3. Girl D., 13 years old, with hereditary pulmonary hypertension associated with pathogenic variant of the *TBX4* gene: chest computed tomography



Примечание. 1 — диффузное уплотнение паренхимы легких; 2 — интерстициальный отек по типу «матового стекла».

Источник: Миклашевич И.М. и соавт., 2026.

Note. 1 — diffuse induration of lung parenchyma; 2 — ground-glass opacity, interstitial edema.
Source: Miklashevich I.M. et al., 2026.

(уплощение) грудной клетки, правосторонний груднопоясничный сколиоз 2–3-й степени, плоско-вальгусная установка стоп. Полногеномное секвенирование выявило гетерозиготный патогенный вариант гена *TBX4* (*chr17:61479926C>T, c.748C>T*), наследуемый по ауто-сомно-доминантному типу.

Установлен окончательный диагноз: «Наследственная легочная гипертензия, ассоциированная с мутацией в гене *TBX4*, в сочетании с интерстициальным заболеванием легких. ДН II степени. Хроническая сердечная недостаточность 2а степени, функциональный класс II (Ross). Деформация грудной клетки. Правосторонний груднопоясничный сколиоз 2–3-й степени. Плоско-вальгусная установка стоп».

Прогноз

Клиническая картина соответствует признакам синдрома *TBX4*, включая ЛГ, интерстициальное заболевание легких, скелетные аномалии и неврологические симптомы. По шкале EPPVDN PH Risk Score — кри-

терии промежуточного риска [3]. В настоящее время на фоне регулярной ингаляционной глюкокортикоидной и бронходилатирующей терапии в сочетании с монотерапией легочным вазодилататором состояние ребенка стабилизировано. Регулярный мониторинг продолжается.

Временная шкала

Динамика клинической симптоматики, этапы диагностики и лечения пациентки Д. представлены на рис. 4.

Клинический пример 3

О пациенте

Мальчик А., возраст 7 лет, повторно поступил в отделение детской кардиологии Института с жалобами на повышенную утомляемость, одышку, кашель, усиливающиеся при физической нагрузке. Впервые обратился в детское кардиологическое отделение Института в возрасте 5 лет с жалобами на одышку, утомляемость при умеренной физической нагрузке. Ребенок от четвер-

Рис. 4. Динамика клинической симптоматики, диагностика и лечение девочки Д., 13 лет

Fig. 4. Dynamics of clinical symptoms, diagnosis and treatment of girl D., 13 years old



той беременности, молодые здоровые родители, третьи срочные оперативные роды на 38-й нед, масса тела при рождении — 3760 г, длина тела — 51 см. Неонатальный период осложнен асфиксией в родах, дыхательными нарушениями, расцененными как врожденная пневмония с формированием ДН, ИВЛ до 14 сут. Заподозрена ЛГ. После экстубации — эпизоды апноэ с диффузным цианозом и десатурацией. С рождения задержка физического и нервно-психического развития. В 1,5 мес жизни по данным ЭхоКГ СДЛА — 110 мм рт. ст. По данным КТ ОГП по дорсальным отделам левого легкого определялась зона консолидации легочной ткани с суженными просветами бронхов в структуре. Инициирована комбинированная ЛАГ-специфическая терапия препаратами бозентан и силденафил с положительным эффектом — снижением СДЛА до 34–37 мм рт. ст. С 3 лет рецидивирующие острые респираторные инфекции, обструктивные бронхиты. При ЭхоКГ вновь зафиксировано повышение СДЛА. По результатам ангиокардиографии в возрасте 3 лет давление в ЛА — 38/7 (21) мм рт. ст., давление в левом предсердии — 13/3 (7) мм рт. ст., иЛСС — 4,61 Ед. Вуда \times м². Продолжена двойная терапия в максимальных дозах: бозентан 4 мг/кг массы тела, силденафил 3 мг/кг массы тела.

Физикальная диагностика

Физическое развитие среднее, гармоничное. В легких дыхание везикулярное, ЧДД — 22/мин, одышка при нагрузке, SpO₂ на руках и ногах — 98%. Тоны сердца отчетливы, ритмичны, ЧСС — 80 уд./мин, шум систолический во втором межреберье слева силой 2/6. АД — 99/64 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Предварительный диагноз

Легочная гипертензия многофакторная, ассоциированная с заболеванием легких, промежуточный/низкий риск. Синдромальная патология неуточненная (задержка психоречевого развития).

Динамика и исходы

При первичном обследовании в Институте по данным ЭКГ — синусовая брадикардия, отклонение электрической оси сердца влево, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. По данным ЭхоКГ признаков пороков сердца не выявлено; трикуспидальная регургитация II ст.;

расширение правого желудочка, увеличение объема правого предсердия, функция миокарда не нарушена; СДЛА — 35–40 мм рт. ст. Дистанция при тесте 6-минутной ходьбы — 470 м (10–25-й перцентиль), одышка со 2-й мин исследования. По данным КТ ОГП — признаки обструктивного бронхита. При катетеризации камер сердца тест на вазореактивность положительный, давление в ЛА — 41/17 (34) мм рт. ст., ДЗЛА — 7 мм рт. ст., иЛСС — 7,05 Ед. Вуда \times м². Выполнена эмболизация большой коллатеральной артерии от грудной аорты к правому легкому. По шкале EPPVDN PH Risk Score — критерии промежуточного риска ЛГ. Проведена коррекция терапии: замена бозентана на антагонист эндотелиновых рецепторов 3-го поколения мацитентан, добавлен блокатор кальциевых каналов, терапия силденафилом продолжена. На фоне тройной терапии при катетеризации сердца в возрасте 7 лет отмечена значительная положительная динамика: срДЛА — 17 мм рт. ст., иЛСС — 2,05 Ед. Вуда \times м². По результатам полногеномного секвенирования — синдром микроделеции 17q23.1q23.2, затронуты морбидные гены *BCAS3*, *TBX2*, *MED13*, *PPMID*, *TBX4*, *BRIP1*. ЛАГ-терапия скорректирована до монотерапии. Рекомендована консультация травматолога-ортопеда по месту жительства.

Установлен окончательный диагноз: «Наследственная легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с поражением гена *TBX4*, респондер при остром тесте на вазореактивность, низкий риск. Синдром микроделеции хромосомы 17q23.1q23.2 (затронуты гены *BCAS3*, *TBX2*, *MED13*, *PPMID*, *TBX4*, *BRIP1*)».

Прогноз

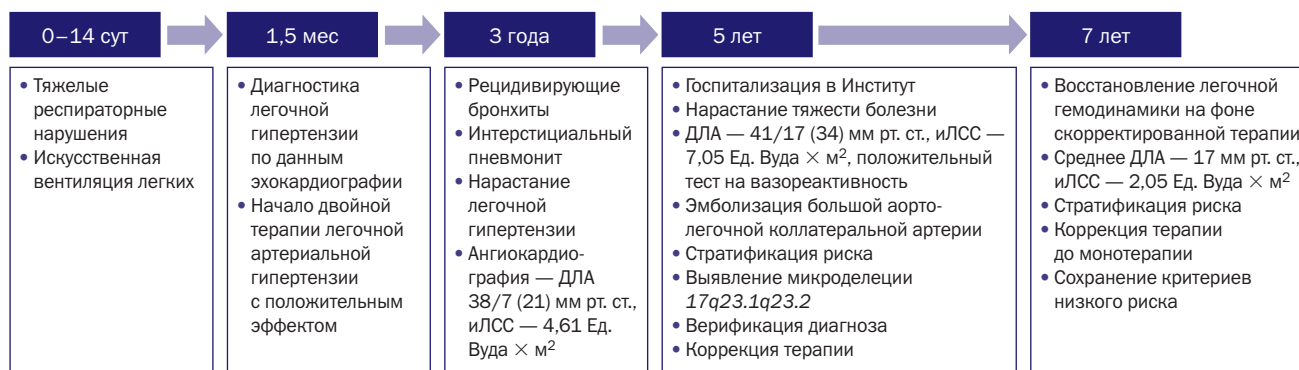
При оценке факторов риска по шкале EPPVDN PH Risk Score в возрасте 7 лет получены критерии низкого риска ЛГ, отсутствуют признаки прогрессирования заболевания. Но наличие в анамнезе рецидивирующего обструктивного бронхита указывает на сохраняющуюся уязвимость дыхательной системы. При благоприятном краткосрочном прогнозе долгосрочный прогноз остается неопределенным в связи с наличием микроделеции 17q23.1q23.2, затрагивающей ген *TBX4*.

Временная шкала

Динамика клинической симптоматики, этапы диагностики и лечения пациента А., 7 лет, представлены на рис. 5.

Рис. 5. Динамики клинической симптоматики, диагностика и лечения мальчика А., 7 лет

Fig. 5. Dynamics of clinical symptoms, diagnosis and treatment of boy А., 7 years old



Примечание. ДЛА — давление в легочной артерии, иЛСС — индекс легочного сосудистого сопротивления.

Note. PAP (ДЛА) — pulmonary artery pressure, iPVR (иЛСС) — pulmonary vascular resistance index.

Клинический пример 4

О пациенте

Девочка Ч., возраст 1 год 8 мес, с рождения наблюдается в областной детской клинической больнице, регулярно консультируется по системе «Телемедицина» в Институте. Девочка от второй беременности, вторых срочных родов, молодых здоровых родителей. Масса тела при рождении — 3180 г, длина тела — 52 см, оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Наследственность отягощена: сводная сестра по отцу умерла в возрасте 9 дней от неуточненного заболевания легких. У нашего ребенка ухудшение состояния на 1-е сут жизни, снижение SpO₂, нарастание ДН, что потребовало перевода на ИВЛ. По данным ЭхоКГ, СДЛА — 40 мм рт. ст. К 8-м сут жизни систолическое давление в правом желудочке увеличилось до 120 мм рт. ст., что послужило основанием для подключения двухкомпонентной ЛАГ-специфической терапии: бозентан 4 мг/кг массы тела, силденафил 0,5 мг/кг массы тела с положительным эффектом. В возрасте 3 мес при попытке отмены ЛАГ-специфической терапии вновь отмечены эпизоды десатурации до 93%. К 5 мес сформировалась кислородозависимость. По данным ЭхоКГ — открытый артериальный проток (рис. 6), дефект межпредсердной перегородки, систолическое давление в правом желудочке — 52 мм рт. ст. Терапия бозентаном возобновлена. В возрасте 8 мес на фоне бронхолита нарастание ДН до выраженной, прогрессирование кислородозависимости, СДЛА — до 60 мм рт. ст. При мультиспиральной КТ легких картина диффузных интерстициальных изменений. К лечению были добавлены ингаляционные глюкокортикоиды и бронходилататоры. При инвазивной оценке параметров гемодинамики ДЗЛА — 12 мм рт. ст., давление в ЛА — 60/28 (44) мм рт. ст. (критерии ЛАГ).

Рис. 6. Девочка Ч., возраст 1 год 8 мес, с наследственной легочной гипертензией, ассоциированной с гетерозиготным вариантом гена *TBX4*

Fig. 6. Girl Ch., 1 year 8 months old, with hereditary pulmonary hypertension associated with heterozygous variant of the *TBX4* gene



Примечание. На эхокардиограмме визуализируется персистирующий открытый артериальный проток. Источник: Миклашевич И.М. и соавт., 2026.

Note. Persistent open ductus arteriosus has been visualized on echocardiogram.

Source: Miklashevich I.M. et al., 2026.

В возрасте 1 года выявлены дисплазия костей таза, гипоплазия ядер окостенения головок бедренных костей (рис. 7). СДЛА — 60 мм рт. ст.

Физикальная диагностика

Физическое развитие низкое, длина тела по возрасту (Z-score) — -3,27, масса тела по возрасту (Z-score) — -3,63, дефицит массы тела по росту — 20,6%, ЧСС — 126 уд./мин, ЧДД — 36/мин. SatO₂ — 98–99% при постоянной дотации увлажненного кислорода потоком 2 л/мин. Без подачи кислорода сатурация до 85%. Отмечена задержка нервно-психического развития: ходит с поддержкой, произносит отдельные слова. При осмотре стоп обращает на себя внимание «сандалевидная щель» между 1-м и 2-м пальцами стоп. Кожные покровы бледные, периоральный, периорбитальный цианоз. Пастозность стоп. Дыхание жесткое. Тоны сердца ясные, ритмичные, акцент 2-го тона над ЛА, систолический шум на верхушке. АД — 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 1 см из-под края правого ребра. Диурез снижен.

Предварительный диагноз

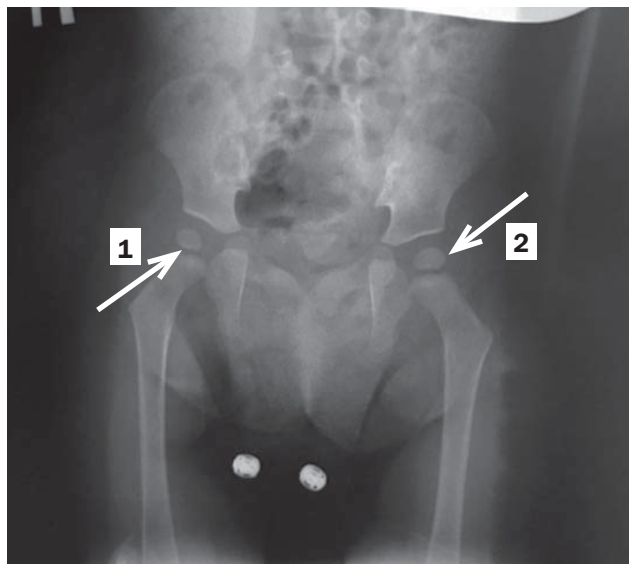
Легочная гипертензия, ассоциированная с врожденным пороком сердца и патологией легких.

Динамика и исходы

Клиническое наблюдение и обследование пациентки продолжается. Уровень мозгового натрийуретического пептида — 154 пг/мл. При ЭКГ — выраженная синусовая тахикардия с ЧСС 180 уд./мин, электрическая ось сердца отклонена вправо, Rs-тип гипертрофии правого желудочка. По данным ЭхоКГ — признаки ЛГ, дезадаптив-

Рис. 7. Девочка Ч., возраст 1 год 8 мес, с наследственной легочной гипертензией, ассоциированной с гетерозиготным вариантом гена *TBX4*

Fig. 7. Girl Ch., 1 year 8 months old, with hereditary pulmonary hypertension associated with heterozygous variant of the *TBX4* gene



Примечание. На рентгенограмме: 1 — дисплазия костей таза; 2 — гипоплазия ядер окостенения головок бедренных костей. Источник: Миклашевич И.М. и соавт., 2026.

Note. X-ray: 1 — pelvic dysplasia; 2 — hypoplasia of ossification nuclei in caput femoris.

Source: Miklashevich I.M. et al., 2026.

ное ремоделирование правого желудочка, систолическое давление в правом желудочке — 70 мм рт. ст., открытый артериальный проток, межжелудочковая перегородка по типу перфорированной мембраны. По данным КТ ОГП с контрастным усилением сохранялись двусторонние диффузные интерстициальные изменения легочной ткани по типу «матового стекла». В возрасте 1,5 лет была проведена смена ЛАГ-терапии: замена бозентана на мацитантан в дозе 2,5 мг/сут, силденафил продолжен без изменений. Полноэкзомное секвенирование в возрасте 1 года 1 мес — обнаружен вариант гена *TBX4* (с.687_688insAGAGAGG/с.691delC) неопределенной значимости. Результаты секвенирования по Сенгеру пробанда и членов семьи — родителей и 3-летнего брата — подтвердили наличие этого варианта гена *TBX4* у пробанда, отца и брата пробанда. В связи с чем брату была проведена фенотипическая оценка, которая выявила «сандалевидную щель» между 1-м и 2-м пальцами ноги, при ЭхоКГ давление в ЛА погранично повышено до 29 мм рт. ст., рекомендован ежегодный кардиомониторинг по протоколу ЛГ.

Установлен окончательный диагноз: «Наследственная легочная гипертензия, ассоциированная с гетерозиготной мутацией в гене *TBX4*, врожденным пороком сердца, интерстициальным поражением легких и хронической гипоксемией, высокий риск. Хроническая сердечная недостаточность 2а степень. ФК III по ВОЗ. ДН III степени с формированием кислородозависимости. Умеренная белково-энергетическая недостаточность. Дисплазия костей таза, гипоплазия ядер окостенения головок бедренных костей».

Прогноз

По шкале EPPVDN PH Risk Score в возрасте 1 года 8 мес риск ЛГ оценен как высокий, прогноз неблагоприятный. Интерстициальное поражение легких ограничивает эскалацию терапии легочными вазодилататорами из-за риска нарастания отека легких. Продолжены оксигенотерапия, двойная ЛАГ-терапия, ингаляционные глюкокортикоиды и бронходилататоры.

Временная шкала

Динамика клинической симптоматики, этапы диагностики и лечения пациентки Ч. представлены на рис. 8.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *TBX4* является вторым по распространенности геном, вызывающим развитие ЛАГ в детском возрас-

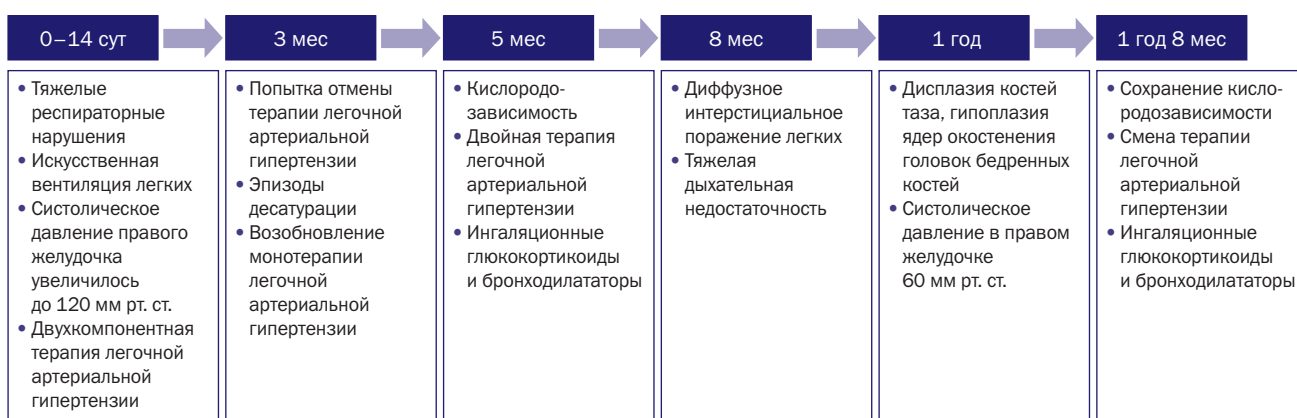
те [7, 8]. Фенотипический спектр нарушений структуры этого гена варьирует от изолированной ЛАГ до мультисистемного поражения с возрастом дебюта от 0 до зрелого взрослого возраста, а клиническая тяжесть вариантов гена *TBX4* у человека может варьировать от легкой до летальной [9]. В представленной нами серии случаев отсутствовали фенотипы с изолированной ЛАГ. Во всех случаях заболевание манифестировало тяжелыми респираторными нарушениями в неонатальном периоде с присоединением легочной васкулопатии в раннем возрасте и сопровождалось поражением нескольких органов и систем.

Ген *TBX4* (T-box 4), расположенный на 17-й хромосоме в локусе 17q23.2, кодирует белок эволюционно консервативного семейства транскрипционных факторов, содержащих Т-бокс [9, 10]. Уже на ранней стадии эмбриогенеза ген *TBX4* экспрессируется в мезенхиме легких и совместно с геном *TBX5* регулирует процесс органогенеза и ангиогенеза легких, контролируя экспрессию секретуемого фактора роста фибробластов (FGF) 10 и активацию передачи его сигналов [9, 10]. Снижение экспрессии генов *TBX4* или *TBX5* приводит к дефекту формирования и деления долей легких, трахеомалии или стенозу трахеи, аномалиям роста и развития сосудистой системы легких [11]. Гомозиготные мутации *TBX4* формируют летальный эмбриональный синдром с отсутствующими задними конечностями у четвероногих животных и гипоплазией таза и легких у человеческих эмбрионов [12]. Анализ транскриптома гена *TBX4* показывает, что он продолжает функционировать после органогенеза и играет важную роль в клеточном гомеостазе фибробластов легких взрослых [9, 12]. В настоящее время описаны более 100 различных вариантов гена *TBX4*, включая миссенс-варианты, варианты с нарушением рамки считывания, нонсенс-варианты и инделированные варианты [13].

Клинические фенотипы Скелетные аномалии

Фенотипические проявления вариантов гена *TBX4* у людей впервые описаны в 2004 г., когда была выявлена связь изменений в структуре гена *TBX4* с аутосомно-доминантной дисплазией скелетных структур нижних конечностей и таза, характеризующейся аплазией или гипоплазией надколенника, отсутствием или нарушением оссификации седалищных соединений и/или подвертлужных впадин, и известны как синдром малого надколенника, или ишио-лобково-пателлярный синдром [13]. Синдром может включать аномалии бедренной кости

Рис. 8. Динамика клинической симптоматики, диагностика и лечение девочки Ч., 1 год 8 мес
Fig. 8. Dynamics of clinical symptoms, diagnosis and treatment of girl Ch., 1 year 8 months old



и стоп, в том числе «сандалевидную щель», а также черепно-лицевой дисморфизм, включая микрогнатию и/или расщелину неба [12–14].

В представленных нами наблюдениях в двух случаях показана сложная картина изменений в костной системе, включающая деформацию грудной клетки, сколиоз и характерную плоско-вальгусную установку стоп. В одном случае отмечается классический фенотип скелетных аномалий, характерный для аутосомно-доминантного ишиококсоподопателлярного синдрома («сандалевидная стопа», дисплазия костей таза, гипоплазия ядер окостенения головок бедренных костей). Наблюдаемая картина подчеркивает не только ключевую роль гена *TBX4* в морфогенезе скелета нижних конечностей и таза, но и возможную его тесную связь с развитием скелета грудной клетки.

Легочная гипертензия

Впервые предположение об особом фенотипе людей с изменениями в гене *TBX4* высказано в 2011 г. при описании случая, сочетающего множество аномалий развития, включая дисплазию скелета, задержку развития, потерю слуха, врожденные пороки сердца и легочную гипертензию [15]. Взаимосвязь между вариантами гена *TBX4* и ЛАГ была доказана в 2013 г. при сравнительном геномном анализе методом гибридизации с использованием микрочипов у 20 детей с идиопатической ЛАГ и наследственной ЛАГ с целью выявления общих участков делеции, содержащих гены-кандидаты, связанные с ЛАГ [15]. В последующем генетические данные, полученные от больших когорт детей и взрослых с ЛАГ в Европе [7, 16], США [17] и других популяциях [8, 9], показали, что редкие унаследованные или *de novo* варианты гена *TBX4* чаще встречаются в детском возрасте. Распространенность патогенных вариантов гена *TBX4* при детской ЛАГ, по разным данным, составляет от 5,6 до 11,4% [16, 17]. Среди изученных когорт взрослых пациентов частота вариантов гена *TBX4* варьирует, по разным данным, от 0,46 до 3% [18], то есть этот ген является вторым по частоте этиологическим фактором ЛАГ после гена *BMPT2*. Пенетрантность оценивается примерно в 33% [17, 18]. Известно, что дебют заболевания у носителей патогенных вариантов гена *TBX4* происходит раньше по сравнению с носителями патогенных вариантов гена *BMPT2* [19]. Клинический фенотип ЛАГ у носителей варианта гена *TBX4* варьирует от легкой/умеренной ЛАГ до крайне тяжелых форм, приводящих к летальному исходу или требующих трансплантации легких [14, 16, 19].

По нашим данным, легочная гипертензия, ассоциированная с патогенными вариантами гена *TBX4*, манифестировала у всех детей уже в раннем возрасте (от неонатального периода до 3 лет). Отсутствие случаев без легочной гипертензии среди наблюдаемых детей указывает на высокую степень ассоциации генотипа с клиническим фенотипом. Различие в схемах лечения (трое детей на двухкомпонентной терапии и один — на монотерапии) свидетельствует о клиническом полиморфизме заболевания даже на примере очень малой выборки. Это может быть следствием вариативной экспрессивности гена, а также разной степени тяжести поражения сосудистого русла легких.

Паренхиматозные заболевания легких

В 2016 г. показано, что однонуклеотидные варианты и/или делеции гена *TBX4* являются причиной не только ЛАГ, но и широкого спектра заболеваний легких. Так, P. Szafranski и соавт. [20] описали новорожденного с при-

знаками тяжелого диффузного заболевания легких, ацинарной дисплазии, у которого был выявлен *de novo* патогенный вариант гена *TBX4*. Затем были опубликованы сообщения о случаях ацинарной дисплазии, врожденной альвеолярной дисплазии или гипоплазий легких у новорожденных, ассоциированных с вариантами гена *TBX4*. Почти в 50% этих случаев заболевание легких сопровождалось ЛГ. С. Galambos и соавт. впоследствии описали еще больший спектр фенотипических проявлений, связанных с патогенными вариантами гена *TBX4* у детей [19]. На примере 19 детей с неонатальной и детской ЛГ, носителей однонуклеотидных вариантов и делеций гена *TBX4*, было показано, что наиболее частым клиническим проявлением была персистирующая ЛГ новорожденных, реже всего диагностировали острый респираторный дистресс-синдром без ЛГ. У большинства детей (63%) описано двухфазное клиническое течение, когда персистирующая легочная гипертензия новорожденных разрешилась в возрасте 1 мес, но в последующем развилась хроническая ЛГ. Фиброз легких был диагностирован позже, в младенчестве или детстве. Трое детей умерли, а двоим потребовалась трансплантация легких. Гистологическое исследование, проведенное у 7 младенцев, выявило аномалии развития дистальных отделов легких и гипертензивное ремоделирование ЛА [19]. Авторы заключили, что ген *TBX4* и делеции *17q23* лежат в основе новой формы врожденного заболевания легких, проявляющегося тяжелой, часто двухфазной легочной гипертензией при рождении и/или в младенчестве и детстве, зачастую в сочетании с аномалиями скелета, пороками сердца, нарушениями развития нервной системы и другими аномалиями. В 2020 г. особый фенотип заболевания, сопровождающийся мультисистемным поражением, включая легочную гипертензию в ее наиболее тяжелой форме, предложено рассматривать как синдром *TBX4* [21].

В нашем случае у всех четверых детей мы наблюдали значительные дыхательные нарушения сразу после рождения, потребовавшие длительной респираторной поддержки. Эти проявления болезни указывают на фоновые аномалии развития легких как первичное следствие изменений гена *TBX4*. Длительное время дети оставались кислородозависимыми, а для одного ребенка по настоящее время требуется постоянная дотация кислорода. КТ ОГП в нескольких наблюдениях показывает повторяющуюся картину интерстициального заболевания легких («матово-стеклянная тень», «пневмофиброз»). Наличие рентгенологического признака поражения легких, ассоциированного с *TBX4*, отличает эту форму легочной гипертензии от изолированных наследственных форм ЛАГ [2]. У трех пациентов отмечено сочетание паренхиматозного поражения легких и бронхообструктивного синдрома, у пациента с микроделецией — хронический бронхит. Динамическое наблюдение показало, что именно респираторные нарушения и сопутствующая ДН определяют тяжесть течения и прогноз заболевания.

Генотип-фенотипические корреляции

Функциональная оценка связи вариантов гена *TBX4* с заменой аминокислот привела к пониманию, что синдром *TBX4* не только является результатом гаплонедостаточности, но и может быть вызван усилением функции гена. При этом плейотропные эффекты гена *TBX4* при заболеваниях легких могут быть частично объяснены разным влиянием патогенных вариантов *TBX4* на функционально значимые домены белка *TBX4*, и в частности на ДНК-связывающий домен T-box [9]:

- 1) варианты, расположенные в доменах T-box, и домены белка ядерной локализации были связаны с более ранним проявлением симптомов и повышенной частотой интерстициальных заболеваний легких. Пациенты с заболеваниями легких и вариантами в пределах ДНК-связывающего домена T-box были моложе, чем носители вариантов за пределами этого домена;
- 2) эффекты усиления функции вариантов гена *TBX4* связаны с более старшим возрастом пациентов на момент установления диагноза заболевания легких по сравнению с эффектами ослабления функции;
- 3) выживаемость без событий (смерть или трансплантация легких) была ниже у пациентов с вариантами гена *TBX4*, локализованными в ДНК-связывающем домене T-box (по сравнению с вариантами вне домена), хотя возраст оказывал значительное влияние на оценку риска.

Нами описано 4 различных варианта гаплонедосточности гена *TBX4*. Характерным примером, показывающим меж- и внутрисемейную изменчивость, является вариант *c.687_688insAGAGAGG/c.691delC*, обнаруженный также у отца и брата пробанда, но агрессивное заболевание протекает только у пробанда. В клинических примерах 1 и 2 дети были недоношенными, что может усугублять исходную уязвимость легких, но не является основной причиной, поскольку доношенные дети (клинические примеры 3 и 4) страдали в равной степени. Практически у всех четверых детей на начальном этапе наблюдалось дисгармоничное или низкое физическое развитие, что подчеркивает системное бремя заболевания. Клинический пример 3 с наибольшим генетическим повреждением (микроделеция *17q23.1q23.2*) характеризуется тяжелой ЛГ и дополнительными неврологическими симптомами, это указывает на участие смежных генов, которые могут модифицировать фенотип.

Вне зависимости от варианта гена *TBX4* все случаи сопровождались стойкой комбинацией признаков: 1) респираторные нарушения в неонатальный период, нуждающиеся в длительной кислородной поддержке, в том числе с формированием кислородозависимости; 2) раннее присоединение ЛГ; 3) сердечно-сосудистые нарушения; 4) скелетные аномалии; 5) задержка психомоторного развития (см. таблицу). Присоединение ЛГ увеличивает тяжесть клинической симптоматики, при этом возможности ЛАГ-терапии на фоне поражения легких ограничены. В связи с этим терапевтическая стратегия у данной категории пациентов не может ограничиваться только коррекцией ЛАГ. Наряду со специфической вазоактивной терапией необходимо включать бронхолитические препараты и средства как патогенетическое лечение, нацеленное на воздухоносный компартмент легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши клинические наблюдения показали, что фенотипические проявления патогенных вариантов гена *TBX4* выходят за рамки клинической картины изолированной наследственной ЛАГ и могут быть объединены в составе нового синдрома, сопровождающегося аномалиями развития и поражением нескольких органов и систем. ЛГ дебютирует в раннем возрасте и может иметь волнообразное течение в зависимости от типа и тяжести поражения легких. Патогенез ЛГ при патогенных вариантах гена *TBX4* сложен и включает в себя сочетание аномалии / паренхиматозного поражения легких и легочную васкулопатию как следствие аномального органогенеза

и ангиогенеза легких. Современные клинические рекомендации предлагают проводить генетическое исследование во всех случаях необъяснимой ЛГ, и в частности при интерстициальном поражении легких в неонатальном периоде с формированием ЛГ в раннем возрасте, врожденных аномалиях сердечно-сосудистой, скелетной, нервной систем. Пациенты с легочной гипертензией нуждаются в междисциплинарном подходе с участием неонатологов, педиатров, генетиков, кардиологов, пульмонологов для разработки оптимальной стратегии ведения, повышения качества жизни пациентов и повышения долгосрочной выживаемости.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От всех законных представителей получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания результатов наблюдения и лечения детей в научном журнале, включая его электронную версию. Законные представители детей подписали информированное добровольное согласие на применение препаратов силденафил, мацитентан, бозентан по показанию вне рамок официальной инструкции по медицинскому применению (off-label). Назначение этих препаратов было выполнено по жизненным показаниям на основании положительных заключений врачебных комиссий.

INFORMED CONSENT

All legal representatives have signed written informed voluntary consent on the publication of diagnosis and treatment results in medical journal (electronic version included). Children legal representatives have signed written informed voluntary consent on the use of sildenafil, macitentan, bosentan for off-label use. These drugs were prescribed according to vital indications and on the basis of medical commissions approval.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.М. Миклашевич — определение концепции, руководство исследованием, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи.

Н.В. Терехова — написание черновика рукописи, анализ данных.

О.О. Сударева — проведение исследования.

О.С. Грознова — администрирование проекта.

А.Р. Шудуева — проведение исследования.

Ю.Л. Мизерницкий — администрирование проекта.

И.Е. Зорина — проведение исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina M. Miklashevich — concept definition, study guidance, visualization, manuscript review and editing.

Natalya V. Terekhova — manuscript draft writing, data analysis.

Olga O. Sudareva — conducting the study.

Таблица. Характеристика российских пациентов с наследственной легочной гипертензией
Table. Characteristics of Russian patients with hereditary pulmonary hypertension

Показатели	Клинические примеры			
	1	2	3	4
Возраст	5 лет 2 мес	13 лет	7 лет	1 год 8 мес
Пол	Мужской	Женский	Мужской	Женский
Категория мутации	Дупликация	Точечная (миссенс-мутация)	Синдром микроделеции 17q23.1q23.2	Вставка/делеция
Классификация	Патогенный	Патогенный	Патогенный	Неопределенной значимости
Зиготность	Гетерозигота	Гетерозигота	Гетерозигота	Гетерозигота
Участок хромосомы	<i>chr17:61483042dupC</i>	<i>chr17:61479926C>T</i>	<i>delchr17:60010442-62267441</i>	<i>chr17:59556125C>CAGAGAGG/chr17:59556127AC>A</i>
Изменение нуклеотида (вариант)	<i>c.1167dup;</i>	<i>c.748C>T</i>	–	<i>c.687_688insAGAGAGG/c.691delC</i>
Изменение аминокислот	<i>p.Arg390GlnfsTer30</i>	<i>p.Arg250Trp</i>	Неприменимо	–
Дополнительно затронутые гены	–	–	<i>BCAS3, TBX2, MED13, RRM1D, BRIP1</i>	–
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный	–	Аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный
Секвенирование по Сенгеру	Проведено пробанду, выявлен вариант <i>chr17:61483042dup</i> гена <i>TBX4</i> в гетерозиготном состоянии	Проведено пробанду и маме. У пробанда выявлен вариант <i>c.748C>T</i> гена <i>TBX4</i> (<i>chr17:61479926C>T</i>) в гетерозиготном состоянии	Неприменимо	Проведено пробанду, родителям и младшему брату пробанда. Вариант гена подтвержден у пробанда, выявлен у отца (неполная пенетрантность) и младшего брата
Функциональный анализ варианта	Не проводили	Не проводили	Неприменимо	Не проводили
Номер доступа в геномном банке	NM_001321120.2	NM_001321120.2	–	NM_018488.3
Ранние сообщения о патогенном варианте	[14, 22]	[14, 22]	[23]	Сообщений нет
Перинатальные факторы	Глубокая недоношенность, морфофункциональная незрелость	Недоношенность	Не было	Не было
Неонатальный период	Респираторный дистресс-синдром, интерстициальное поражение легких, БЛД, ДН	ДН, ИВЛ (2 нед)	ДН, ИВЛ (2 нед), эпизоды апноэ	ДН, ИВЛ (15 сут)

Таблица. Продолжение
Table. Continuation

Показатели	Клинические примеры			
	1	2	3	4
Длительность кислородной поддержки	1 год	1 мес, далее эпизодически при тяжелой ДН	1 мес	1 год 8 мес
Возраст на момент выявления ЛАГ	1 год	3 года	1,5 мес	8 дней
Физическое развитие	Отставание	Отставание	Нормальное	Отставание
Симптомы	Одышка, кашель	Одышка, снижение физической активности	Одышка, утомляемость	Одышка, тяжелая ДН, кислородозависимость
NT-proBNP, пг/мл	66	70	8090	154
SpO ₂ , %	97	98	99	85
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	29	34	34	44
Врожденный порок сердца	Вторичный ДМПП	–	–	ОАП, вторичный ДМПП
Респираторные нарушения	Интерстициальное поражение, бронхообструктивный синдром, пневмофиброз	Интерстициальное поражение, хронический бронхит	Бронхообструктивный синдром	Интерстициальное поражение легких, бронхолит
Дыхательная недостаточность, степень	I	II	II	III
Скелетные аномалии	Воронкообразная деформация грудной клетки	Деформация грудной клетки, правосторонний груднопоясничный сколиоз 2–3-й степени, плосковальгусная установка стоп	Отсутствуют	«Сандалевидная стопа», дисплазия костей таза, гипоплазия ядер окостенения головок бедренных костей
Неврологические симптомы	Задержка психомоторного развития	Задержка психомоторного развития	Задержка психомоторного развития	Задержка психомоторного развития
ЛАГ-специфическая терапия	Двухкомпонентная	Монотерапия	Двухкомпонентная	Двухкомпонентная
Ингаляционная терапия	Глюкокортикоиды, бронходилататоры	Глюкокортикоиды, бронходилататоры	Бронходилататоры	Глюкокортикоиды, бронходилататоры

Примечание. БЛД — бронхолегочная дисплазия; ДН — дыхательная недостаточность; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; SpO₂ — насыщение кислородом (сатурация); ДЛА — давление в легочной артерии; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ОАП — открытый артериальный проток.

Note. BPD (БЛД) — bronchopulmonary dysplasia; RF (ДН) — respiratory failure; IMV (ИВЛ) — invasive mechanical ventilation; PAH (ЛАГ) — pulmonary arterial hypertension; NT-proBNP — N-terminal prohomone of brain natriuretic peptide; SpO₂ — saturation; PAP (ДЛА) — atrial septal defect; ASD (ДМПП) — patent ductus arteriosus.

Olga S. Groznova — project administration.
Amina R. Shudueva — conducting the study.
Yury L. Mizernitsky — project administration.
Irina E. Zorina — conducting the study.

ORCID**И.М. Миклашевич**<https://orcid.org/0000-0001-8635-6216>**Н.В. Терехова**<https://orcid.org/0009-0007-5198-757X>**О.С. Грознова**<https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>**О.О. Сударева**<https://orcid.org/0009-0008-9899-8409>**Ю.Л. Мизерницкий**<https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>**А.Р. Шудуева**<https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>**И.Е. Зорина**<https://orcid.org/0000-0003-1963-4313>**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
2. Миклашевич И.М., Горбачевский С.В. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия // *Легочная гипертензия у детей: руководство*. — М.: Актелион Фармасьютикалз; 2013. — С. 57–87. [Miklashevich IM, Gorbachevsky SV. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. In: *Legochnaya gipertenziya u detei*: Guide. Moscow: Aktelion Pharmaceuticals; 2013. pp. 57–87. (In Russ).]
3. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPIC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(9):879–901. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>
4. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801899. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2018>
5. Welch CL, Aldred MA, Balachandrar S, et al. ClinGen PH VCEP; Chung WK; International Consortium for Genetic Studies in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH-ICON) at the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). Defining the clinical validity of genes reported to cause pulmonary arterial hypertension. *Genet Med*. 2023;25(11):100925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100925>
6. Eichstaedt CA, Belge C, Chung WK, et al. Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension: a consensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2201471. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01471-2022>
7. Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Vissia-Kazemier TR, et al. The Genetic Epidemiology of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *J Pediatr*. 2020;225:65–73.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.051>
8. He Y, Li Q, Zhang C, et al. The genetic epidemiology and genotype-phenotype correlations among Chinese children with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2025;26(1):231. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-025-03249-y>
9. Prapa M, Lago-Docampo M, Swietlik EM, et al. First Genotype-Phenotype Study in TBX4 Syndrome: Gain-of-Function Mutations Causative for Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(12):1522–1533. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202203-04850C>
10. Karolak JA, Welch CL, Mosimann C, et al. Molecular Function and Contribution of TBX4 in Development and Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(7):855–864. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1039TR>
11. Yi L, Zhou L, Shao B, et al. Multifaceted role of T-box transcription factor 4: From embryonic development to disease pathogenesis. *Genes Dis*. 2025;13(2):101811. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101811>
12. Kariminejad A, Szenker-Ravi E, Lekszas C, et al. Homozygous Null TBX4 Mutations Lead to Posterior Amelia with Pelvic and Pulmonary Hypoplasia. *Am J Hum Genet*. 2019;105(6):1294–1301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.013>
13. Bongers EM, Duijf PH, van Beersum SE, et al. Mutations in the human TBX4 gene cause small patella syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004;74(6):1239–1248. doi: <https://doi.org/10.1086/421331>
14. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet*. 2013;50(8):500–506. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101152>
15. Nimmakayalu M, Major H, Sheffield V, et al. Microdeletion of 17q22q23.2 encompassing TBX2 and TBX4 in a patient with congenital microcephaly, thyroid duct cyst, sensorineural hearing loss, and pulmonary hypertension. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:418–423. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33827>
16. Karolak JA, Vincent M, Deutsch G, et al. Complex Compound Inheritance of Lethal Lung Developmental Disorders Due to Disruption of the TBX-FGF Pathway. *Am J Hum Genet*. 2019;104(2):213–228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.12.010>
17. Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, et al. Exome Sequencing in Children With Pulmonary Arterial Hypertension Demonstrates Differences Compared With Adults. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(4):e001887. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001887>
18. Zhu N, Swietlik EM, Welch CL, et al. Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium implicates FBLN2, PDGFD, and rare de novo variants in PAH. *Genome Med*. 2021;13(1):80. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00891-1>
19. Galambos C, Mullen MP, Shieh JT, et al. Phenotype characterisation of TBX4 mutation and deletion carriers with neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1801965. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01965-2018>
20. Szafranski P, Coban-Akdemir ZH, Rupps R, et al. Phenotypic expansion of TBX4 mutations to include acinar dysplasia of the lungs. *Am J Med Genet A*. 2016;170(9):2440–2444. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37822>
21. Austin ED, Elliott CG. TBX4 syndrome: a systemic disease highlighted by pulmonary arterial hypertension in its most severe form. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000585. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00585-2020>
22. Vanlerberghe C, Jourdain AS, Dieux A, et al. Small patella syndrome: New clinical and molecular insights into a consistent phenotype. *Clin Genet*. 2017;92(6):676–678. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13103>
23. Ballif BC, Theisen A, Rosenfeld JA, et al. Identification of a recurrent microdeletion at 17q23.1q23.2 flanked by segmental duplications associated with heart defects and limb abnormalities. *Am J Hum Genet*. 2010;86(3):454–461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.038>