

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НОВАК Андрей Александрович

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ
ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ У ДЕТЕЙ

3.1.21. – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мизерницкий Юрий Леонидович

Москва – 2024г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ПЕРВИЧНАЯ ЦИЛИАРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Первичная цилиарная дискинезия, эпидемиология и морфологический субстрат заболевания.....	11
1.2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией.....	16
1.3. Взаимосвязь генетических вариантов первичной цилиарной дискинезии со структурными аномалиями ресничек мерцательного эпителия	23
1.4. Состояния органов дыхания и ЛОР-органов у пациентов с первичной цилиарной дискинезией.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Дизайн исследования, характеристика групп пациентов.....	32
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Клинико-anamnestические методы обследования.....	35
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	36
2.2.3. Молекулярно-генетическая диагностика.....	37
2.3. Объем выполненных работ.....	38
2.4. Методы статистической обработки данных.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	40
3.1. Общая характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией....	40
3.2. Гено-фенотипические взаимосвязи у больных с первичной цилиарной дискинезией.....	48
3.2.1. Общая характеристика группы пациентов, имеющих дефекты в генах, кодирующих белки динеиновых ручек.....	48
3.2.2. Общая характеристика группы пациентов, имеющих дефекты в генах, кодирующих белки предварительной сборки цилии.....	56
3.2.3. Общая характеристика группы пациентов, имеющих дефекты в генах, кодирующих белки центральной пары микротрубочек.....	64

3.2.4. Общая характеристика группы пациентов с первичной цилиарной дискинезией, у которых не выявлены дефекты в генах, обуславливающих заболевание.....	72
3.3 Алгоритм диагностики пациентов с первичной цилиарной дискинезией....	80
3.4 Закономерности развития первичной цилиарной дискинезии в зависимости от клинико-генетического варианта.....	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) является редким генетически детерминированным заболеванием из группы цилиопатий, обусловленное дефектами ультраструктуры ресничек, ведущее к развитию хронического патологического процесса в органах-мишенях, с формированием хронического воспаления в бронхолёгочной системе, полостях носа и среднего уха (Розинова Н.Н. и соавт., 2007; Богорад А.Е., 2019; Кондратьева Е.И., 2022). ПЦД трактуется как однородное заболевание с типичной клинической картиной (Авдеев С.Н. и соавт., 2023). У детей описаны единичные случаи прогрессирующего течения заболевания с летальным исходом, однако, в большинстве случаев заболевание протекает благоприятно (Ito M. et al., 2023). В последнее десятилетие ведутся регистры пациентов с ПЦД, включающие детей и взрослых, с целью систематизации данных. Регистр Норвежского пульмонологического общества насчитывает 93 пациента, Швейцарского общества - 139 пациентов (Ardura-Garcia С. и соавт., 2020), Китайского общества - 244 пациента (Peng В. и соавт., 2022).

В настоящий момент не существует единого «золотого стандарта» диагностики первичной цилиарной дискинезии, и диагноз устанавливается по результатам совокупности полученных данных, в сочетании с характерной клинической картиной (Кондратьева Е.И. и соавт., 2023).

Применение молекулярно-генетических методов диагностики позволило расширить понимание взаимосвязи ультраструктурных нарушений и функционального состояния цилии (Shapiro A.J. et al., 2020). В настоящий момент общепринятым считается вовлечение 49 генов в процесс сборки функционально здоровой реснички, однако ежегодно число генов ответственных за развитие болезни, расширяется (Wallmeier, J. et al., 2021). Только в течение 2022г выдвинуто предположение о вовлечении 2 новых генов в процесс нормального функционирования реснички, что подкрепляется описанием клинических случаев

людей с первичной цилиарной дискинезией и выявленными у них мутациями (Pezzella N. et al., 2022, Alasmari B.G. et al., 2022).

Молекулярно-генетические методы диагностики способствуют ранней постановке диагноза и позволяют минимизировать экономическую нагрузку на систему здравоохранения (Kouis P et al., 2019).

Ключом к предвосхищению типа течения болезни может быть выделение клинико-генетических вариантов заболевания, когда проведение молекулярно-генетического обследования позволит не только верифицировать заболевание, но и помочь персонализировать медицинскую помощь, основанную на понимании особенностей течения того или иного варианта заболевания.

Степень разработанности темы

В последнее десятилетие широко изучался генотип пациентов с ПЦД, что отражалось в расширении спектров генов, ответственных за развитие заболевания. (Kilinc A.A. et al., 2021, Ito M. et al., 2023, Guan Y. et al., 2021). Возраст пациентов, включенных в исследования, варьировался от 6 мес до 67 лет (Guan Y. et al., 2021). У пациентов из Китая чаще всего встречались *DNAH11*, *DNAH5*, *CCDC39*, *DNAH1*, *CCNO* (Guan Y. et al., 2021), в Великобритании - *DNAH11*, *DNAH1*, *DNAH5*, *DNAAF1*, *DNAAF1* (Wheway G. et al., 2021). В нашей стране полногеномное секвенирование, позволяющее охарактеризовать частые мутации, ранее не проводилось.

Описаны особенности течения ПЦД при конкретных генетических типах. Так, у 16 человек, проживающих в одном регионе Нидерландов, с установленным диагнозом ПЦД и выявленными мутациями в гене *CCDC114*, определялось специфическое течение заболевания в виде прогрессирующего снижения функции внешнего дыхания в детском возрасте и стабилизации показателей у взрослых пациентов (Kos R. et al, 2022). Также описаны особенности течения ПЦД у детей и взрослых в немногочисленных группах (8 и 14 человек) при мутациях генов *DNAH11*, *ODAD1* (Odeifian F. et al., 2023, Lei C. et al., 2022).

Однако, среди детей Российской популяции с ПЦД не проводилось исследований, направленных на выявление взаимосвязи фенотипа и генотипа.

Шкала PICADAR - опросник для врачей с целью инициации диагностических мероприятий, предложенный Европейским Респираторным Обществом, активно применяется в Европе, однако, в ней не учитывается динамика развития заболевания (Connor M.G. et al., 2019, Guan Y. et al., 2021). Широкая база детей с ПЦД позволяет модифицировать данную шкалу с учётом особенностей течения болезни у детей старшего возраста.

Цель исследования

Совершенствование диагностики, раннего выявления первичной цилиарной дискинезии у детей на основании выделенных клинико-генетических вариантов.

Задачи исследования

1. Выделить различные клинические варианты течения первичной цилиарной дискинезии, в соответствии с анамнестическими, клиническими, рентгено-функциональными и лабораторно-инструментальными данными.
2. Изучить спектр генетических вариантов, связанных с первичной цилиарной дискинезией.
3. Исследовать взаимосвязь генотипа и клинических вариантов течения первичной цилиарной дискинезии.
4. Разработать алгоритм диагностики первичной цилиарной дискинезии.
5. Определить основные этапы развития заболевания, с учётом анализа клинико-генетических данных.

Научная новизна

Впервые определен спектр генетических вариантов, ответственных за

развитие первичной цилиарной дискинезии, детей Российской популяции. Наиболее часто обнаруживаются дефекты в генах, ответственных за процесс формирования нормальных динеиновых ручек - *DNAH5*, *DNAH11*; в генах, ответственных за предварительный комплекс сборки, – *DNAAF1*, *DNAAF6*, *CCNO*, а также, в генах, ответственных за формирование белков центрального комплекса, – *HYDIN*, *DRC1*.

Впервые выделены ведущие варианты первичной цилиарной дискинезии в зависимости от выявленных генетических аномалий. Определены анамнестические и клинические особенности течения заболевания у детей, в каждой клинико-генетической группе.

Впервые определены основные этапы развития первичной цилиарной дискинезии у детей, в зависимости от клинико-генетической группы.

Предложена модификация диагностической шкалы PICADAR, для детей старше 2-х лет, с её интеграцией в алгоритм диагностики заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Были выявлены, наиболее частые варианты генов ответственные за развитие первичной цилиарной дискинезии у детей, Российской популяции. Наиболее часто обнаруживаются дефекты в генах ответственных за процесс формирования нормальных динеиновых ручек - *DNAH5*, *DNAH11*; в генах, ответственных за предварительный комплекс сборки – *DNAAF1*, *DNAAF6*, *CCNO*, а также, в генах, ответственных за формирование белков центрального комплекса – *HYDIN*, *DRC1*.

В зависимости от выявленного клинико-генетического варианта, течение первичной цилиарной дискинезии отличается различиями в степени поражения нижних дыхательных путей, придаточных пазух носа и органов слуха, что обуславливает дифференцированный подход к ведению и лечению пациентов, начиная с ранних стадий заболевания. Предложен алгоритм верификации заболевания, с привлечением модифицированной шкалы PICADAR, направленный на повышение эффективности диагностических мероприятий.

Методология и методы исследования

В основу диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне проспективного, сравнительного контролируемого исследования. Обследовано 180 детей с первичной цилиарной дискинезией в возрасте от 1 года до 18 лет. Используются клиничко-анамнестические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определены наиболее частые мутации в генах у детей с первичной цилиарной дискинезией в Российской популяции, что может быть использовано для совершенствования молекулярно-генетической диагностики заболевания.

2. Выявлены клиничко-генетические взаимосвязи у пациентов с первичной цилиарной дискинезией, характеризующиеся существенными особенностями в течение болезни, которые проявляются в различиях патологического процесса со стороны бронхолегочной системы и ЛОР-органов.

3. Установлено, что для диагностики первичной цилиарной дискинезии необходимо комплексное обследование пациентов, включающее оценку состояния ресничек мерцательного эпителия в сочетании с молекулярно-генетическими методами. Разработанный научно обоснованный алгоритм диагностики заболевания, позволяет минимизировать объём дорогостоящих методов верификации диагноза.

4. Выделение клиничко-генетических вариантов первичной цилиарной дискинезии позволяет оптимизировать и персонализировать наблюдение за больными детьми.

Степень достоверности результатов апробации результатов исследования

Достоверность результатов настоящего исследования подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием современных методов статистической обработки данных. Полученные выводы отвечают поставленным задачам исследования. Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на научных медицинских форумах: XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва 2022); III Всероссийский конгресс «5П Детская медицина» (Москва, 2022); XXI, XXII Российские конгрессы «Инновационные технологии в педиатрии и детской» хирургии (Москва 2022, 2023). XXIV Конгресс педиатров России (Москва 2023); XVI Национальный конгресс «Муковисцидоз и наследственные заболевания легких» (Самара 2023); XXIV Национальная конференции педиатров и врачей общей практики с международным участием: «Дети Болгарии» (Болгария, Бургас, 2023).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую работу пульмонологического отделения НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ, в работу пульмонологического отделения ГКБУ ЯО "Центральная городская больница", в клинико-диагностическую и лечебную работу СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей».

Материалы диссертации использованы при подготовке клинических рекомендаций по первичной цилиарной дискинезии Минздрава России, а также в учебном процессе на кафедре «Инновационная педиатрия и детская хирургия» ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 3, 5 паспорта научной специальности педиатрия (медицинские науки).

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в непосредственном участии в исследовательской работе на этапах постановки целей и задач, разработке плана исследований, отборе пациентов на исследование. Автор лично осуществлял курацию каждого пациента на этапах стационарного и амбулаторного наблюдения, самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку и анализ полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Лично автором подготовлены к публикации научные статьи по теме диссертации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 199 источников, из них 34 отечественных и 165 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 рисунками, 17 таблицами, 4 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ПЕРВИЧНАЯ ЦИЛИАРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Первичная цилиарная дискинезия, эпидемиология и морфологический субстрат заболевания

Первичная цилиарная дискинезия – редкое генетически детерминированное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур, приводящий к нарушению их функции [4, 72, 136]. Характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, возможным нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин) [26, 72, 97].

У части пациентов с течением первичной цилиарной дискинезии определяется обратное расположение внутренних органов, что в сочетании с бронхоэктазами и хроническим воспалением придаточных пазух носа исторически получило название синдром Картагенера (синдром Зиверта-Картагенера) и встречается у 40-60% пациентов. [74, 151, 166, 175] (Рисунок 1).



Рисунок 1 – КТ органов грудной полости ребенка с синдромом Картагенера [70].

Первичная цилиарная дискинезия – считается редким заболеванием, частота которого варьирует от 1:10 000 до 1:60 000 родившихся живыми [91, 119, 173, 179]. Широкая вариабельность частоты в различных исследованиях обусловлена, как различиями в критериях диагностики, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т.д.). В Европе самая высокая распространенность в Кипре 1:9 000, а самая низкая - в Эстонии и Болгарии 1:60 000 детей [103, 186]. На основании обследования населения США с целью выявления обратного расположения внутренних органов и бронхоэктазов предполагается, что частота ПЦД составляет 1 на 10 000–20 000 рожденных детей [49, 138]. Актуальных данных по частоте в азиатском регионе, в настоящий момент, нет.

Морфологическим субстратом заболевания является аномально функционирующая ресничка, расположенная на поверхности специализированных клеток. Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма: реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинномозговой жидкости, сенсорной рецепции, функционировании почечного эпителия, формировании лево-правой асимметрии органов у млекопитающих [36, 167, 187]. Реснички разделяют на 2 большие группы в соответствии с их основной функцией – моторные/двигательные и сенсорные [57, 92, 199]. Реснички респираторного тракта, клеток эпендимы желудочков, сперматозоидов и клеток семявыносящего канала у мужчин и маточных труб у женщин, выполняющие двигательную функцию, имеют структуру 9+2; к группе двигательных относят также реснички со структурой 9+0, утратившие центральную пару, но имеющие внутренние и наружные динеиновые ручки (ресничка эмбрионального узла). Ресничка эмбрионального узла отвечает за корректную латерализацию внутренних органов в процессе эмбриогенеза [28, 47, 173, 183].

Сенсорные реснички (аксонема 9+0), называемые также первичными ресничками, функционируют как сенсорные органеллы, обеспечивающие выработку рецепторных молекул и инициирующие ток жидкости); представлены

в клетках гипофиза, надпочечниках, поджелудочной железе, почках, сердце, хрящевой и соединительной ткани, дерме, эпидермисе и на некоторых эмбриональных клетках; к сенсорным относят также реснички на поверхности клеток спирального органа, имеющие структуру 9+2 [36, 74, 131, 173].

Клинические проявления заболевания обусловлены нарушением функции двигательной реснички. Двигательная ресничка представляет собой высокоорганизованную органеллу, основная функциональная единица которой – аксонема. Аксонема состоит из центральной пары микротрубочек, соединенных центральным мостиком, и 9 периферических пар (9+2) [131,197]. Периферические пары (дублеты) микротрубочек связаны между собой нексиновыми связками, внутренними и наружными динеиновыми ручками, а с центральной парой — радиальными спицами. Динеиновые ручки состоят из тяжелых, промежуточных и легких полипептидных цепей; движение ресничек происходит вследствие скольжения дублетов, которое обеспечивается АТФ-зависимой активностью динеиновых ручек [27]. В норме движение состоит из двух фаз: сильного удара в выпрямленном относительно вертикальной оси состоянии и мягкого возвращения в исходное положение, что в целом обеспечивает ундулирующий (хлыстообразный) характер движения [36, 122, 160]; частота биения ресничек в организме человека составляет 10-15 Гц [117, 162].

Сложная морфология реснички подразумевает большое разнообразие структурных нарушений, способных влиять на ее функцию и приводить либо к нарушению движения, либо к полной неподвижности. Выделяют не менее 18 вариантов нарушений ультраструктуры, которые представляют собой общепринятые стандартные варианты при описании особенностей морфологии реснички.

18 основных вариантов нарушений реснички по Afazelius [37]:

- 1) полное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек;
- 2) отсутствие большей части динеиновых ручек;
- 3) отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек и центральной пары микротрубочек;

- 4) отсутствие наружных динеиновых ручек;
- 5) аномально короткие наружные динеиновые ручки;
- 6) отсутствие внутренних динеиновых ручек;
- 7) отсутствие внутренних динеиновых ручек и радиальных спиц;
- 8) отсутствие внутренних динеиновых ручек и центральной пары микротрубочек;
- 9) отсутствие внутренних динеиновых ручек и нексиновых связок;
- 10) отсутствие радиальных спиц; центральная пара микротрубочек смещена;
- 11) отсутствие головки радиальных спиц и оболочки центральной пары микротрубочек;
- 12) отсутствие оболочки и одной или обеих микротрубочек центральной пары;
- 13) значительная часть ресничек ($> 10\%$) содержит дополнительное число дублетов;
- 14) полное отсутствие аксонемы внутри интактной оболочки реснички;
- 15) отсутствие ресничек на клетках, которые, согласно другим признакам, относятся к реснитчатым;
- 16) реснички, длина которых вдвое превышает нормальную;
- 17) реснички с нормальной ультраструктурой, но беспорядочной ориентацией;
- 18) реснички с нормальной ультраструктурой и правильной ориентацией по данным электронной микроскопии; при этом структурные дефекты в части случаев могут присутствовать, но оставаться нераспознанными; в отдельных случаях их можно выявить только методом замороженных срезов.

Чаще всего наблюдаются полное отсутствие или аномалии структуры наружных и внутренних динеиновых ручек, увеличение или уменьшение числа пар микротрубочек; отсутствие или появление дополнительной центральной пары [103, 109, 173, 169, 176]. Ресничка является высокоорганизованной структурой, в функционировании которой принимает участие широкий спектр белков, аномалии в некоторых из них не удается визуализировать посредством

электронной микроскопии, что не позволяет однозначно верифицировать все виды ПЦД. В связи с чем в дополнение к данному методу анализа ультраструктуры, применяется метод функциональной оценки состояния мерцательного эпителия, путем высокоскоростной видеоассистированной микроскопии биоптата цилиарного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей [45, 156, 165, 168].

Выделяют специфические типы нарушения биения ресничек:

- 1) Реснички практически неподвижны, время от времени совершают медленные, малоамплитудные, жесткие мерцающие движения (Рисунок 2.1).
- 2) Реснички имеют жесткое плоскостное движение вперед-назад с заметно уменьшенной амплитудой (Рисунок 2.2).
- 3) Реснички бьются большими круговыми вращательными движениями вокруг основания цилии (Рисунок 2.3).

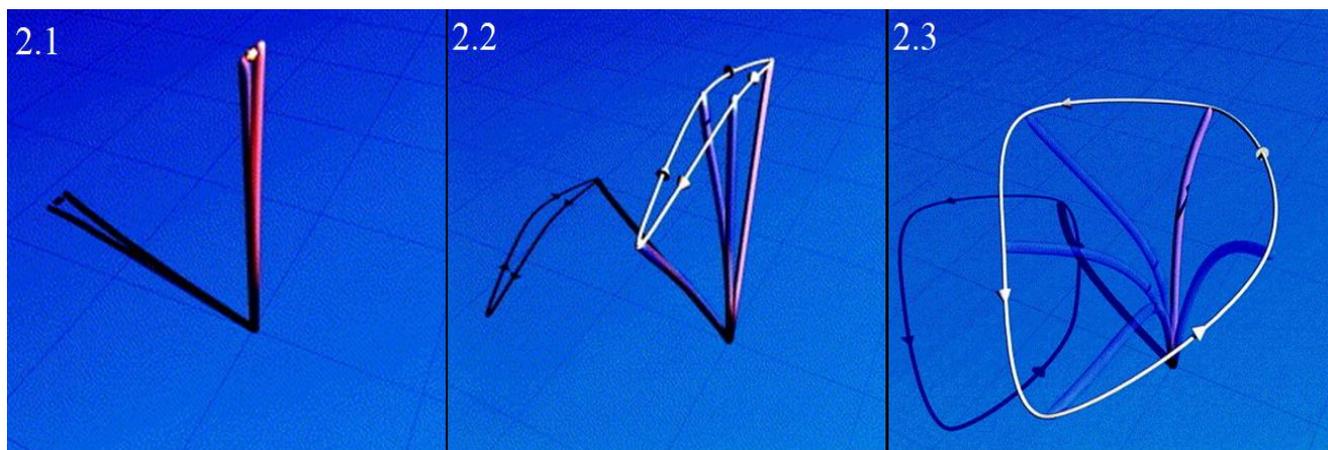


Рисунок 2 – Схема дискинетических сокращений реснички [94].

Применение генетических методов диагностики ПЦД позволило расширить понимание взаимосвязи ультраструктурных нарушений и функционального состояния цилии [110, 132, 168].

Помимо теоретического и лабораторного значения, генетическое обследование пациентов с подозрением на ПЦД позволяет минимизировать субъективизм, характерный микроскопическим методам диагностики, и повысить эффективность верификации заболевания. Однако, в настоящий момент, по

данным зарубежной и отечественной литературы, только у 74-76% пациентов с ПЦД удастся верифицировать генетические дефекты ответственные за развитие заболевания [25, 56, 79, 163].

Учитывая все большую доступность генетических методов диагностики, в сочетании с объемом клинических данных, предпринимаются попытки определить взаимосвязь генотипа и фенотипа пациентов с ПЦД [100, 184, 190].

1.2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией

Несмотря на клиническую и анамнестическую гетерогенность проявлений, для пациентов с ПЦД характерен ряд признаков, позволяющих заподозрить наличие заболевания.

Подавляющему большинству детей с ПЦД характерна ранняя манифестация заболевания, что отражается в отягощенном неонатальном анамнезе и проявляется в виде:

- ринита новорожденных;
- врожденной пневмонии;
- неонатального респираторного дистресс-синдрома,
- изолированных ателектазов, выявленных при верификации сочетанных состояний;
- аномалий латерализации внутренних органов [12,39, 95, 123].

Данные патологические состояния позволяют заподозрить течение заболевания с первых дней жизни [123, 138, 181].

В клинической картине заболевания на первый план выступает поражение респираторной системы. По данным Olm M.A. et al. 2015, у 90% пациентов с ПЦД в течение первых 2 лет жизни отмечается хронический бронхолегочный процесс, сопровождающийся продуктивным кашлем с отхождением мокроты [119, 174].

Мокрота, выделяемая пациентами, имеет высокое диагностическое значение. Бактериологический анализ мокроты пациентов с ПЦД имеет ряд

отличительных характеристик в сравнении с другими хроническими заболеваниями органов дыхания, к примеру, муковисцидозом [14, 52, 125]. У детей с муковисцидозом высокую распространенность имеют грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus*, а также грамотрицательные бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, которые являются ведущей причиной заболеваемости и смертности у больных. *Burkholderia cepacia* идентифицирован более чем у 4% пациентов с муковисцидозом [78, 133, 148] (Рисунок 3).

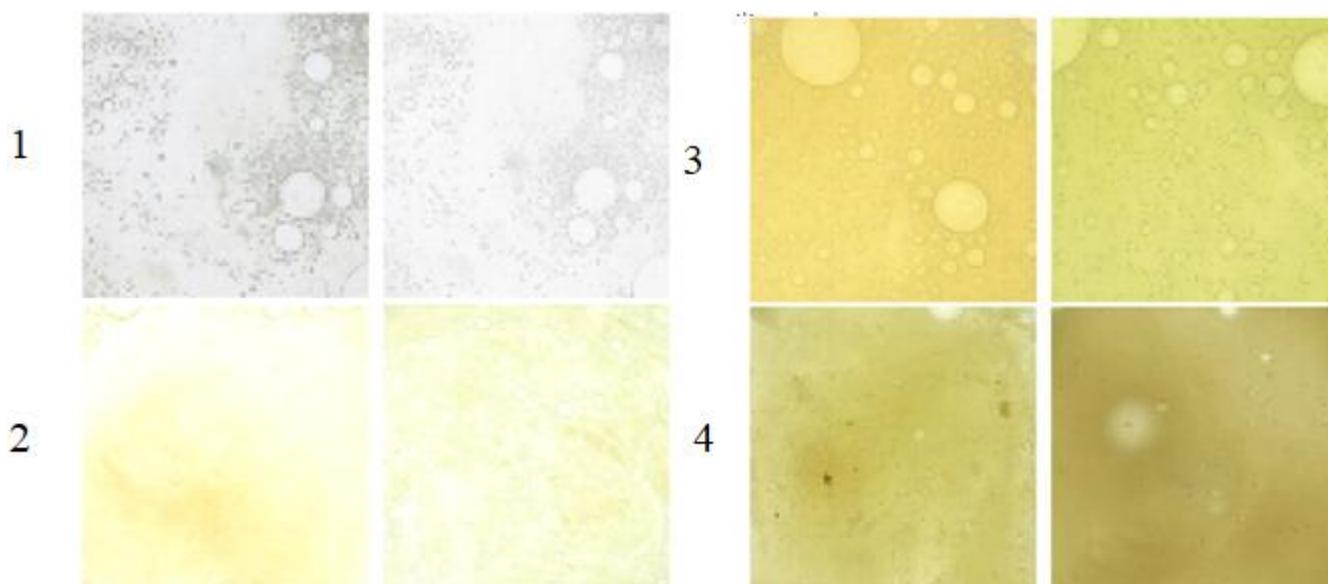


Рисунок 3 – Цветовая таблица мокроты: 1 – слизистая; 2- слизисто-гнойная; 3,4- гнойная [133].

При характеристике микробиологического пейзажа пациентов с ПЦД на первый план выходят грамотрицательные бактерии - *Haemophilus influenzae*, в детской практике выявляемость *Pseudomonas aeruginosa* на порядок ниже, чем среди пациентов с муковисцидозом [22, 28, 44, 51, 144]. Отдельное внимание обращает на себя распространенность *Burkholderia cepacia*. В настоящий момент опубликованы данные о единичных пациентах с ПЦД, у которых был идентифицирован данный микроорганизм [93, 144, 167, 184].

Обострения инфекционных заболеваний респираторного тракта отмечаются несколько раз в год и зачастую требуют назначения антибактериальных препаратов [16,17]. По данным Английской национальной службы управления

ПЦД, в среднем подростки и дети старшего возраста получают 2,6 курса антибактериальных препаратов в год [111, 115, 155].

У некоторых детей с ПЦД патологический процесс носит непрерывно рецидивирующий характер [4, 37, 104, 112].

Физикальные изменения характеризуются, как правило, двусторонними множественными разнокалиберными хрипами, меняющими вокальность после откашливания. Перкуторный звук над патологически измененными участками легких несколько укорочен. Грудная клетка имеет различные деформации, отмечаются, как выбухания в проекции сердца, так и воронкообразные деформации. При наличии инверсии внутренних органов печень пальпируется слева [19, 140]. Для детей с прогрессирующим течением заболевания характерно отставание в физическом развитии [18, 63].

У больных, с наиболее тяжелым вариантом течения заболевания, отмечается утолщение ногтевых фаланг пальцев, по типу «барабанных палочек», изменение формы ногтей по типу «часовых стекол» [3, 63, 91, 186].

Тяжесть заболевания определяется степенью выраженности признаков дыхательной недостаточности, которая клинически может проявляться одышкой при физической нагрузке, а в тяжелых случаях, и в покое [73, 86]. Ряд авторов отмечают специфический характер прогрессирующей дыхательной недостаточности среди пациентов с ПЦД. Данным пациентам характерно прогрессирование дыхательной недостаточности в детском возрасте, пик прогрессирования отмечают в возрасте от 6 до 15 лет. В последующем, функция легких может стабилизироваться, либо даже, улучшаться во взрослом возрасте. Однако, в отдельных случаях, у части взрослых пациентов отмечается неуклонно прогрессирующее течение заболевания, в сочетании с резистентными формами патогенных инфекционных агентов, что может потребовать дополнительной терапии кислородом и даже трансплантации легких. [88, 105, 124, 126, 127, 154]. Помимо вовлечения в патологический процесс нижних дыхательных путей, обращает на себя внимание поражение ЛОР-органов. У больных ПЦД, как правило, с первых дней жизни отмечается затруднение носового дыхания,

беспокоят гнойные выделения из носовых ходов, что в сочетании с оториноларингологическим обследованием интерпретируется как проявления риносинусита [33, 55]. По данным исследователей, риносинусит у детей с ПЦД, характеризуются высокой частотой выявляемости и встречаются у от 70,9% до 95% пациентов [141, 192]. Наиболее часто поражаются верхнечелюстные пазухи, полипы в которых локализуются у 15-56% пациентов (Рисунок 4).

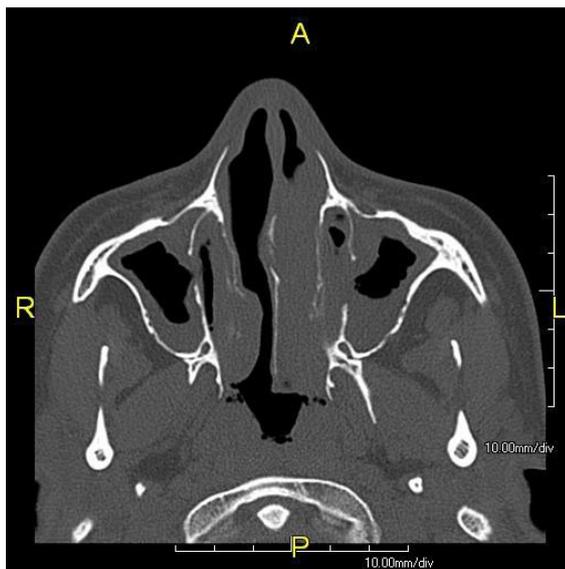


Рисунок 4 – Компьютерная томограмма придаточных пазух носа пациента с первичной цилиарной дискинезией [82].

Поражение ЛОР-органов может выступать на первый план в клинической картине заболевания [43, 51, 55, 82, 149]. Одним из характерных проявлений ПЦД являются заболевания среднего уха. У маленьких детей регистрируют рецидивирующие острые отиты, а у старших детей - хронический средний отит. Частота заболеваний органов слуха значительно варьирует у пациентов европейского и азиатского регионов [29, 35, 108]. По данным европейских авторов, поражения органов слуха встречается у 80% пациентов, а у пациентов азиатского региона частота заболеваний среднего уха составляет лишь около 27,5% [42, 69, 83, 102, 128]. В последующем, у части пациентов отмечается прогрессирующее снижение слуха, в некоторых случаях, вплоть до полной глухоты. По данным F. Zawawi и соавт. в Канаде частота потери слуха у детей с ПЦД достигает 38% [188, 193].

Помимо поражения респираторного тракта, описаны случаи расширения вентрикулярной системы желудочков мозга с развитием гидроцефалии, однако, пациенты с такими проявлениями редко описываются в литературе и попадают в поле зрения врачей-пульмонологов из-за преобладания церебральной симптоматики [71, 79, 96, 157] (Рисунок 5).

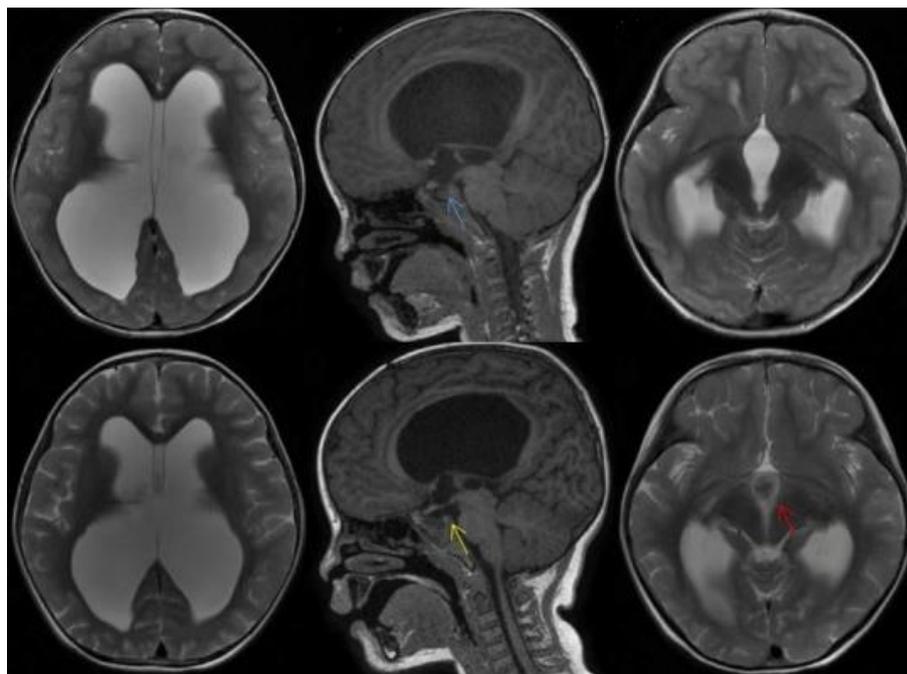


Рисунок 5 – Магнитно-резонансная томограмма пациента с первичной цилиарной дискинезией и проявлениями гидроцефалии [79].

Наличие характерной клинико-анамнестической картины, а именно ранняя манифестация заболевания, с поражением органов дыхания, наличие аномалий расположения внутренних органов, тотальность поражения респираторного тракта, являются поводом заподозрить течение ПЦД и провести специфическую диагностику с целью уточнения диагноза.

В настоящий момент не существует единого «золотого стандарта» диагностики ПЦД, и диагноз устанавливается по результатам совокупности полученных данных, в сочетании с характерной клинической картиной. С целью выявления первичной цилиарной дискинезии предложена шкала PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesiA Rule) (Таблица 1).

Таблица 1 – Предиктивная шкала PICADAR для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии [15].

Вопрос	Балл
Родился пациент доношенным?	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии новорожденных?	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (обратное или неопределенное)?	4
Имеется ли у пациента врожденный порок сердца?	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный средний отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	1

Оценка проводится пациентам, имеющим хронические респираторные симптомы с раннего возраста. При получении ≥ 10 баллов, вероятность ПЦД составляет 92,6%, менее 5 баллов, вероятность составляет менее 11%. Максимальный балл по шкале PICADAR составляет 14 баллов, при наборе которых, вероятность наличия ПЦД составляет 99,8%. При наборе ≥ 10 баллов, вероятность составляет 92,6%, а при ≥ 5 баллов вероятность наличия ПЦД составляет 11,1% [12,15]. Однако, рядом авторов и нашими коллегами, подчеркиваются минусы данной шкалы, а именно: ее ориентированность на анализ симптомов неонатального периода и отсутствие анализа частоты встречаемости признаков за пределами данного возрастного периода. Шкала PICADAR не имеет явной стратификации признаков по баллам и подавляющее количество критериев имеют равнозначное значение, за исключением инверсии внутренних органов [83,85].

В качестве скрининг-диагностики для выявления больных с ПЦД используется метод определения назального уровня NO. Уровень назального оксида азота при данной патологии снижен, что позволяет заподозрить течение заболевания и применить более специфические методы диагностики, такие как

оценка подвижности цилиарного эпителия путем световой микроскопии, и проведения электронной микроскопии цилиарного эпителия [129, 152].

Компьютеризированная световая микроскопия, является самым распространенным методом верификации ПЦД, в связи с возможностью непосредственной оценки функционального состояния реснитчатого эпителия и быстрой её оценки. Результатом данного метода является заключение, с оценкой частоты биения, характера биения и морфологических особенностей цилиарного эпителия, что позволяет с высокой вероятностью, достоверно заключить о наличии [13, 106, 120].

Электронная микроскопия цилиарного эпителия является одним из ключевых методов, позволяющих верифицировать ультраструктурные нарушения цилии, и с большой вероятностью достоверно выявить патологический субстрат заболевания. Электронная микроскопия позволяет выявить аномалии в крупных белках, однако данный метод имеет ряд ограничений (Рисунок 7). Электронная микроскопия требует специфической подготовки биоптатов, дорогостоящего оборудования для оценки срезов, специалиста с опытом анализа патологически измененных ресничек [2,8,130]. Данным методом нельзя выявить дефекты в белках ультрамалых размеров, не позволяет выявлять типы ПЦД, сопряженные с аномалиями предварительной сборки цилии, что сокращает область применения данного метода [21,153, 159].

Долгое время данные методы верификации ПЦД являлись основополагающими методами, однако, они сопряжены с высокой частотой ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Так, например, низкий уровень назального оксида азота встречается у пациентов с определенными видами иммунодефицитных состояний, при которых пациенты могут иметь аналогичную клиническую картину, в виде рецидивирующих инфекций, и наоборот, наличие сочетанного эозинофильного воспаления, повышает ранее сниженный уровень оксида азота [11, 59, 67].

Методы компьютеризированной световой микроскопии и электронной микроскопии сопряжены с рисками субъективной оценки, что повышает частоту

ошибочных заключений. Специфические варианты ПЦД, сопровождающиеся несостоятельностью биения цилиарного эпителия, что может запутать диагноста и привести к неправильной оценке биологического материала [24, 30, 81].

Учитывая генетически детерминированный характер заболевания, молекулярно-генетические методы диагностики ПЦД приобретают весомое значение в постановке диагноза, знание генетического варианта заболевания позволяет расширить представления о морфофункциональных взаимосвязях и последующем подборе терапии [85, 113, 121].

1.3. Взаимосвязь генетических вариантов первичной цилиарной дискинезии со структурными аномалиями ресничек мерцательного эпителия

На сегодняшний день мутации, вызывающие ПЦД, идентифицированы в 49 генах. Данные мутации возможно сгруппировать по тем структурам, либо процессам сборки цилии, в которых принимают участие белки, кодируемые вышеупомянутыми 49 генами (Рисунок 6).

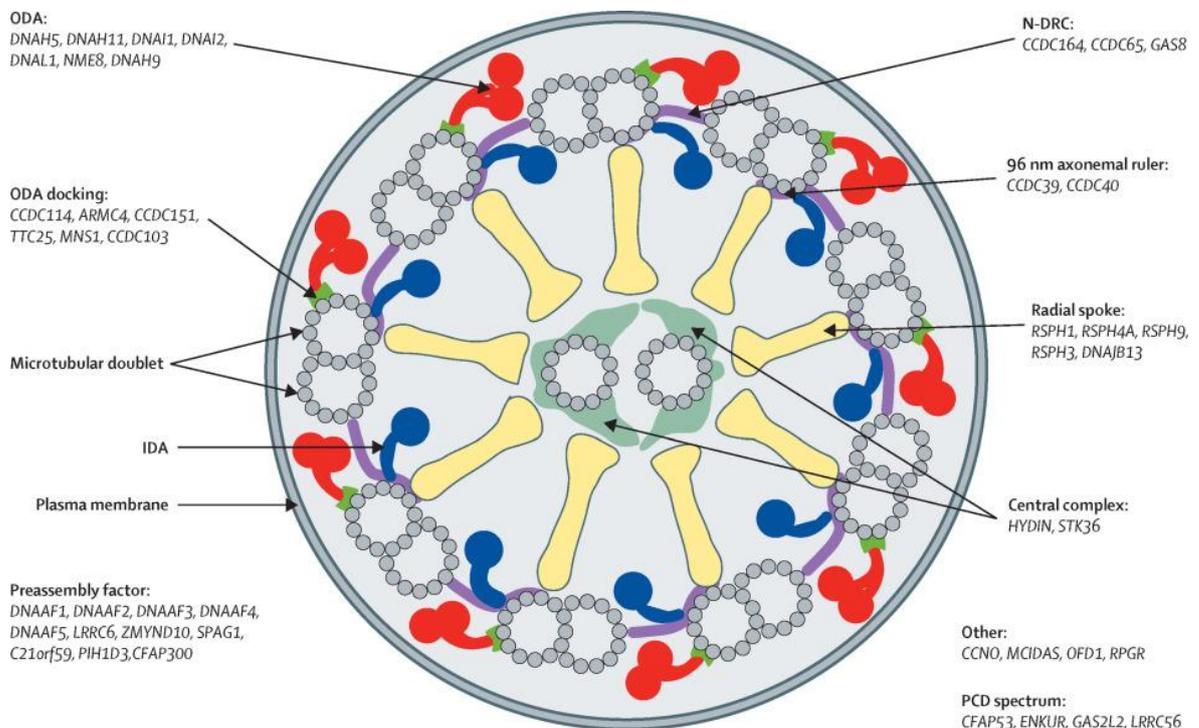


Рисунок 6 – Взаимосвязь генов, с их топографическим расположением [107].

Выделяют мутации в генах, кодирующие белки динеиновых ручек, радиальных спиц, центрального аппарата, нексиновых связок и белки, обеспечивающие нормальную сборку ресничек.

Динеиновые ручки в подвижных ресничках представляют собой двуглавые структуры, содержащие две тяжелые цепи динеина (DHC), γ и β , а также две промежуточные легкие цепи [36, 87]. В эпителиальных клетках, выстилающих дыхательные пути, γ -DHC кодируется только *DNAH5* (Dynein Axonemal Heavy Chain), тогда как β -DHC кодируется одним из двух генов: *DNAH11* или *DNAH9*. Наружные динеиновые ручки (ODA), содержащие тяжелую цепь аксонемы динеина 11 β -DHC (кодируемую геном *DNAH11*), присутствуют в проксимальной части ресничек (ODA тип 1), в то время как внешние динеиновые ручки, содержащие тяжелую цепь аксонемы динеина 9 (кодируемую геном *DNAH9*), пристыкованы к дистальной части ресничек (ODA тип 2) [41, 54, 116]. Из этих трех вариантов мутаций динеина, варианты в *DNAH5* вызывают самые серьезные изменения в паттернах биения ресничек, в то время как мутации в *DNAH9*, приводят к самым мягким изменениям [179]. Реснички респираторных эпителиальных клеток пациентов с мутациями в *DNAH5* либо неподвижны, либо имеют низкую активность [23,150]. Мутации в *DNAH11* наоборот, только снижают амплитуду биений ресничек и увеличивают их частоту [50,53, 189]. Мутации *DNAH9* характеризуются изменением изгиба дистальной части ресничек, без особого влияния на характер их биения [48,75, 179].

Исследование клеток респираторного эпителия с помощью просвечивающей электронной микроскопии показало, что ODA отсутствуют по всей длине ресничек у пациентов с мутациями в гене *DNAH5*, а при мутации в гене *DNAH9* - только в дистальной части [150, 179, 189]. При мутациях в *DNAH11* ультраструктурные дефекты ODA не могут быть обнаружены с помощью просвечивающей электронной микроскопии [135, 139, 178, 179]. Наличие ресничек с отсутствующими или укороченными наружными динеиновыми ручками, также являются характерным признаком ПЦД, вызванным мутациями в генах *DNAI1* (Dynein Axonemal Intermediate Chain) и *DNAI2* [44, 84, 114].

Стыковочные белки с динеином наружных динеиновых ручек распределены равномерно, каждые 24 нм, вдоль наружных микротрубочек дублетов, за исключением дистального конца реснички [66, 90, 99]. В прикреплении внешних динеиновых ручек к микротрубочкам участвует набор белков, образующих стыковочный комплекс. Мутации в генах, кодирующих субъединицы стыковочного комплекса наружных динеиновых ручек, приводят к сборке ресничек, лишенных наружных динеиновых ручек. Полногеномное секвенирование образцов ДНК, полученных от пациентов с первичной цилиарной дискинезией, у которых исключительно отсутствуют наружные динеиновые ручки, выявило, среди прочего, мутации с потерей функции в следующих локусах: *CCDC114*, *CCDC151*, *ARMC4* и *TTC25* [70, 80, 101, 108, 124].

Иммунофлуоресцентные исследования показали, что в клетках респираторного эпителия белки, кодируемые этими генами, локализуются в аксонемах ресничек. Мутации с потерей функции, во всех вышеперечисленных локусах, имеют сходные фенотипические признаки. Функциональные исследования демонстрируют, что реснички, как правило, неподвижны или, что редко, демонстрируют остаточные подергивания [3, 158].

В высоком проценте случаев у людей, страдающих первичной цилиарной дискинезией, и характеризующихся отсутствием наружных и внутренних динеиновых ручек (по данным просвечивающей электронной микроскопии), проведенные генетические тесты не выявили мутаций в генах, кодирующих субъединицы этих структур, а выявили мутацию в генах, кодирующих цитоплазматические белки (называемые факторами сборки аксонемы динеина, *DNAAF*), которые действуют как ко-шапероны во время предварительной сборки динеиновых ручек, и белков, играющих роль в предварительной сборке или транспорте динеиновых ручек к ресничкам [61, 130, 185, 198]. Лица с первичной цилиарной дискинезией, вызванной мутацией в данных генах, имеют неподвижные реснички, которые либо лишены внешних и внутренних динеиновых ручек, либо имеют серьезные дефекты этих структур [47, 134, 143].

Лица с первичной цилиарной дискинезией, вызванной мутациями в генах,

кодирующих компоненты радиальных спиц, подобно лицам с мутацией белков, образующих центральный аппарат, имеют все симптомы заболевания, за исключением дефектов латерализации. Морфологически радиальные спицы напоминают заглавную букву «Т» и могут быть разделены на три части:

- стержень, который прикрепляется к периферическому дублету микротрубочек и тянется к центральному аппарату;
- головка, самая дистальная часть лучевой спицы, которая может взаимодействовать с выступами центрального аппарата;
- шейка, соединяющая ствол и головку.

Мутации генов, кодирующих белки радиальных спиц, ассоциированы с первичной цилиарной дискинезией. Это гены, кодирующие субъединицы головки радиальной спицы: *RSPH1*, *RSPH4A* и *RSPH9*; субъединицу стержня радиальной спицы - *RSPH3*; и субъединицу шейки радиальной спицы — *RSP16* [26, 72, 136]. Высокоскоростная видеомикроскопия клеток эпителия у лиц, имеющих мутации в *RSPH4A* и *RSPH9*, показала, что реснички бьются с меньшей частотой и имеют аномальный характер биения (круговые движения) [68, 191, 196]. В случае мутаций в генах *RSPH1* и *RSPH3* реснички бьются не только с меньшей частотой, но и с уменьшенной амплитудой [76, 196]. Анализ с использованием классической просвечивающей электронной микроскопии показал, что более половины поперечных сечений ресничек, по-видимому, имеют нормальную (9+2) организацию, в то время, как остальные реснички лишены центрального аппарата (9+0) или имеют смещенный внешний дублет к центру реснички. (8+1).

Сигнал, регулирующий биение ресничек, в норме исходит от центрального аппарата. У больных, на сегодняшний день, идентифицированы мутации в трех генах, приводящих к развитию первичной цилиарной дискинезии, а именно в генах *HYDIN*, *SPEF2* и *CFAP221* [46, 74, 103, 122]. У пациентов с первичной цилиарной дискинезией и мутацией в гене *HYDIN* практически не снижается частота биения ресничек, а с мутацией в генах *SPEF2* и *CFAP221* незначительное снижение частоты сопровождается дискоординацией биения с уменьшением амплитуды движения [58, 120]. Анализ этих ресничек с помощью

просвечивающей электронной микроскопии выявлял обычно нормальную (9+2) организацию строения аксонем [77, 122].

Нексиновые связки были впервые описаны, как мостовидные структуры, соединяющие два соседних наружных микротубулярных дуплета [186]. На сегодняшний день было показано, что мутации в трех генах, кодирующих субъединицы нексиновых связок, вызывают первичную цилиарную дискинезию. Это *DRC1/CCDC164*, *DRC2/CCDC65* и *DRC4/GAS8* [91, 109, 161, 177, 180, 194]. При проведении просвечивающей электронной микроскопии у людей с мутациями в данных генах не обнаруживается явных аномалий строения ресничек, однако при тщательном изучении срезов, возможно выявить отсутствие связок, снижение числа внутренних динеиновых ручек, и смещение некоторых периферических дуплетов [138]. Идентификация таких незначительных изменений в ресничках требует детального исследования данных электронной микроскопии с привлечением опытного диагноста. Кроме того, следует иметь в виду, что даже у здоровых людей встречаются реснички со смещенными периферическими дублетами, а также то, что не все нексиновые связки хорошо видны на поперечных срезах ресничек (в большинстве случаев на них можно обнаружить только от одной до четырех нексиновых связок) [103].

Несмотря на трудность детекции аномалий в нексиновых связках, мутации в данных генах, вызывают явные изменения в биении ресничек. Микроскопия цилиарного эпителия у пациентов с мутацией в генах *CCDC164* или *CCDC65*, показывает, что у лиц с ПЦД реснички бьются с более высокой частотой, чем у здоровых людей [146, 177, 182]. Более того, реснички кажутся ригидными и гиперкинетическими, а амплитуда их биений слегка снижена [128].

Мутации белков *MCIDAS* (белке клеточного цикла, ассоциированном с мультицилиевой дифференцировкой и синтезом ДНК) и *CCNO* (циклин O) значительно снижают количество собранных ресничек. Лица с мутациями в этих генах имеют нарушение мукоцилиарного клиренса, аналогичное лицам, страдающим ПЦД [5, 118]. Детальный анализ клеток респираторного эпителия, полученных при биопсии, показал, что у лиц с мутацией гена *MCIDAS*,

количество базальных телец значительно снижено, а среди тех, что имеются в клетке, некоторые базальные тельца не прилегают к апикальной поверхности клетки. Вследствие этого реснитчатые эпителиальные клетки лишены ресничек или редко имеют только одну-две реснички. Более того, собранные реснички неподвижны и лишены их ключевых белков, таких как *CCDC39* и *DNAH5* [171,172,180]. Сходные, смещенные и менее многочисленные базальные тельца наблюдаются в клетках реснитчатого эпителия, полученных при биопсии от людей с мутациями белка *CCNO*, но в этом случае редкие реснички имеют нормальную ультраструктуру и характер биения [38, 65, 68].

Таким образом, различные варианты ПЦД имеют ряд четких морфологических особенностей, которые проявляются в морфофункциональных характеристиках работы реснички, что отражается и на клинической картине заболевания у ребенка.

1.4. Состояния органов дыхания и ЛОР-органов у детей с первичной ресничной дискинезией

Все дети с таким хроническим инвалидизирующим заболеванием, как ПЦД, подлежат регулярному контролю с целью оценки состояния органов-мишеней и последующей коррекцией проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий.

Учитывая существующие рекомендации, детям проводятся регулярные, раз в 6 или 12 месяцев, госпитализации в стационар с целью проведения специализированного обследования. В рамках обследования проводится лабораторно-инструментальная оценка:

- Микробиологического пейзажа респираторного тракта;
- Функции внешнего дыхания;
- Структурная состояния верхних и нижних дыхательных путей;
- Аудиометрия.

По данным Blanter M. и соавт. микробиологический фон пациентов с ПЦД,

в первую очередь, взаимосвязан с соблюдением санитарно-эпидемиологических требований в медицинских учреждениях, где наблюдаются пациенты [31, 133]. В тех учреждениях, где не проводится корректная сортировка пациентов, обсемененных патогенной флорой, увеличивается количество наблюдаемых больных с высокой частотой высева данных микроорганизмов, вне зависимости от их генетических вариантов заболевания. Однако структурно-функциональные изменения тесно связаны с генетическим вариантом ПЦД, а характер заболевания, зачастую, вторичен к выявляемым изменениям. Так, например, бронхоэктазы, расценивались, как облигатный симптом для пациентов с синдромом Картагенера, механизм развития которых объяснялся хроническим воспалением бронхиальной стенки, в настоящий момент могут регистрироваться с первых дней жизни, и не являются обязательным маркером заболевания [20, 32, 137]. В целом ряде случаев у больных диагностируется деформирующий бронхит или хронический бронхит без деформации бронхов.

Для структурной оценки состояния органов дыхания проводят компьютерную томографию [1]. У пациентов с ПЦД отмечаются преимущественные поражения средней и нижних долей, они поражены больше, чем верхние доли у пациентов с муковисцидозом. Отмечаются субсегментарные ателектазы, с перибронхиальным уплотнением, обтурация просвета слизью, признаки воздушных ловушек, участки матового стекла, области консолидации и четко выраженные бронхоэктазы. Часть авторов отмечают прогрессирование числа бронхоэктазов с возрастом, что обусловлено наличием хронического воспалительного процесса в нижних дыхательных путях. Так, по данным Noone P.G. и соавт. 98% лиц старше 18 лет имели признаки бронхоэктазии, как и 61% лиц моложе 18 лет [77, 78, 142], а по данным Leigh M.W. и соавт. бронхоэктазы у лиц до 18 лет встречались в 55% случаев.

Для функциональной оценки состояния органов дыхания проводится спирометрия и бодиплетизмография, методы, характеризующиеся высокой чувствительностью. В 2018г Halbeisen F.S. и соавт. было опубликовано одно из самых крупных исследований в международной когорте пациентов по оценке

функции легких у пациентов с ПЦД (991 пациент), показавшее, что средние значения $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ ниже средних референтных. При исследовании в различных возрастных группах оказалось, что дети в возрасте 6-9 лет имели наилучшие показатели в сравнении с другими. Зарегистрированные показатели $ОФВ_1$ в детской популяции значительно варьировали между исследованиями и колебались от 51% до 96% [89, 100]. При анализе во взрослой популяции значения $ОФВ_1$ варьировали в среднем от 44% до 79% [77, 89]. Показатели ФЖЕЛ в общей группе варьировали от 66% до 92% [98, 109]. В метаанализе подгрупп у взрослых пациентов средние значения форсированной жизненной емкости легких варьировали от 70% до 94% [90, 108] у детей средние значения ФЖЕЛ% варьировали от 77% до 90% [89, 100, 110, 111]. Важно отметить, что различий функции легких у мальчиков и девочек, не отмечено [34, 60, 69].

Патология ЛОР-органов – одно из основных проявлений ПЦД [10,147]. Для этого заболевания характерны хронические риносинуситы, хронические средние отиты. Так, по данным Sommer J.U. и соавт., большинство участников исследования имели более 50 обращений к оториноларингологу до постановки диагноза, 30 (59%) детей имели признаки рецидивирующих риносинуситов, из которых 20(69%) нуждались в хирургическом вмешательстве (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Компьютерная томограмма придаточных пазух носа [82].

Еще больше больных страдали рецидивирующим средним отитом (81%), в связи с чем подвергались парацентезу с временными тимпаностомическими трубками [7, 62, 83]. По данным Günaydın R.Ö. и соавт. среди 121 пациента у 80 (66,1%) выявлен средний отит с выпотом, у 35 (28,9%) - рецидивирующий риносинусит. Нарушения слуха, в виде кондуктивной тугоухости, выявлены у 70(57,8%) пациентов, которым проводилась аудиометрия [64, 102].

Пациенты с ПЦД характеризуются широкой гетерогенностью клинических проявлений, а также данных лабораторного и инструментального обследования. Отмечаются пациенты с прогрессирующим течением, завершающимся летальным исходом в детском возрасте, однако подавляющему большинству характерны более благоприятные варианты течения. Ключом к предвосхищению варианта течения заболевания может быть выделение клиничко-генетических вариантов заболевания, когда проведение молекулярно-генетического обследования позволит не только верифицировать заболевание, но и помочь персонифицировать медицинскую помощь, основанную на понимании течения заболевания в каждой конкретной клиничко-генетической группе [193].

Несмотря на то, что ПЦД, и синдром Зиверта-Картагенера, впервые описаны еще в начале XX века, в настоящее время их понимание претерпевает множество изменений, в связи с вовлечением молекулярно-генетических методов диагностики, что позволяет подойти к проблеме данного заболевания в новых ракурсах [9]. Современные методы молекулярно-генетической диагностики и понимание генетических истоков заболевания открывают перспективу не только повысить качество диагностических мероприятий, но и прогнозировать возможные варианты течения заболевания, осуществлять персонифицированную терапию на основе выявленных дефектов ультраструктуры реснички. Исследование этих аспектов проблемы весьма актуально.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования, характеристика групп пациентов

Исследование проводилось с 2021 по 2023 годы. Все дети, участвовавшие в исследовании, являлись пациентами отделения пульмонологии (заведующая отделением - к.м.н. Соколова Л.В.), в отделе хронических, воспалительных и аллергических болезней легких (заведующий отделом – засл. работник здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор Мизерницкий Юрий Леонидович) обособленного структурного подразделения ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова - Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева) (директор - д.м.н., профессор Морозов Дмитрий Анатольевич).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации по правам человека «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» и одобрено локальным этическим комитетом обособленного структурного подразделения ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ – НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (протокол №4 от 15.12.2021).

Для исследования были отобраны 2 группы пациентов. Дети с первичной цилиарной дискинезией, всего 180 человек, и группа детей с другой бронхолегочной патологией, всего 100 детей. В группе детей с ПЦД, диагноз был подтвержден в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями «Первичная цилиарная дискинезия» [6]. Группа детей с другой бронхолегочной патологией включала в себя 100 человек страдающих хроническим заболеванием органов дыхания, таким как: бронхиальная астма, муковисцидоз, хронический бронхит, интерстициальное заболевание легких.

Из 180 детей с первичной цилиарной дискинезией выбраны 80 человек, которые были включены в молекулярно-генетическое обследование, с последующей стратификацией по клиничко-генетическим группам. У всех 80 детей

было 2 и более госпитализации в отделение пульмонологии Института Вельтищева, начиная с 2006 года. Дизайн исследования представлен на Рисунке 8.



Рисунок 8 – Дизайн исследования.

Для отбора пациентов в исследование использовались следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения:

1. Возраст от 1 года до 17 лет 11 месяцев.
2. Установленный диагноз первичная цилиарная дискинезия, на

основании клинико-anamнестических и инструментальных данных, регламентированных клиническими рекомендациями по диагностике ПЦД, либо другой хронической бронхолегочной патологии.

3. Наличие добровольного информированного согласия на проведение обследования, подписанное законным представителем и пациентом старше 14 лет.

Критерии исключения:

1. Лица старше 18 лет.
2. Отсутствие добровольного информированного согласия на обследование, подписанного законным представителем и пациентом старше 14 лет.

Детям, соответствующим критериям включения, проводилось ежегодное обследование в отделении пульмонологии Института Вельтищева, где в рамках госпитализации осуществлялось комплексное обследование с целью оценки состояния органов-мишеней (Рисунок 23).

В зависимости от генетических вариантов, которые были выявлены у пациентов с ПЦД, сформированы следующие группы:

I. Дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки динеиновых ручек (*DNAH11, DNAH3, DNAH5, DNAI2, ODAD1, ODAD3*) – 30 детей.

II. Дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки процесса сборки цилии (pre-assembling factor) (*CCNO, CFAP300, DNAAF1, MSIDAS, DNAAF6, ZMYND10*) – 13 детей.

III. Дети, имеющие дефекты в генах, кодирующих белки центральной пары микротрубочек (central complex) (*HYDIN, CCDC39, CCDC40, DRC1, RSPH4A, RSPH1*) - 14 детей.

IV. Дети с первичной цилиарной дискинезией, у которых не были дифференцированы дефекты в генах, обуславливающих заболевание – 23 детей.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-анамнестические методы обследования

У детей и законных представителей собирался анамнез жизни и настоящего заболевания, включающий в себя семейный анамнез, анамнез течения беременности и родов у матери ребенка. Фиксировались отягощенность семейного анамнеза по бронхолегочной патологии, хронической патологии со стороны ЛОР-органов. При сборе анамнеза заболевания фиксировались патологические состояния в неонатальном периоде, жалобы, продолжительность и эффект от проводимой терапии, в последующем особое внимание придавалось возрасту манифестации жалоб и патологических состояний, связанных с основным заболеванием, а именно: кашель, стойкое затруднение носового дыхания, рецидивирующие инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, риносинуситы, острые средние отиты, дополнительно регистрировался возраст верификации диагноза. В рамках сбора анамнеза проводилось анкетирование по шкале PICADAR, с последующей регистрацией полученного балла (Таблица 1).

В начале обследования проводился клинический осмотр всех детей. При осмотре обращали внимание на наличие таких клинических признаков, как кашель, затруднение носового дыхания, снижение слуха, наличие деформации дистальных фаланг пальцев рук и ног. При помощи аускультации выслушивались патологические дыхательные шумы. При помощи непосредственной перкуссии определялся звук над поверхностью легких. За время госпитализации всем детям проводили ежедневный клинический осмотр, включающий аускультацию легких и сердца, измерение витальных показателей.

Всем детям проводились антропометрические измерения (масса тела и линейного роста). Рост измерялся в сантиметрах с точностью до 0,5см, на стандартном ростомере (Seca 220, Германия), масса тела в килограммах определялась с точностью до 0,1 кг, на напольных медицинских электронных

весах (Seca 769, Германия). Оценка физического развития детей проводилась на основании центильных таблиц.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Функция внешнего дыхания. Перкутанная пульсоксиметрия проводилась с помощью пульсоксиметра (ChoicaMMed, MD300M, Китай). Исследование проводилось утром, в положении сидя. Аппарат накладывался на, предварительно высушенный, указательный палец правой руки, с последующей фиксацией руки на столе, измерение проводилось в течение 30 секунд с последующей регистрацией показателя сатурации кислорода в крови. Спирометрия проводилась на следующий, после госпитализации день, утром, до приема лекарственных препаратов, в кабинете функциональной диагностики, сидя, путем проведения комплекса стандартизированных дыхательных маневров, с последующим анализом кривой «поток-объем», на аппарате Jaeger type masterscreen-body, Германия. Оценивали показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁). Бодиплетизмография проводилась непосредственно через 30 минут после проведения спирометрии, при аналогичных условиях, с выполнением комплекса стандартизированных манёвров, с последующей оценкой легочных объемов детей, комплаентных к выполнению команд, на аппарате Jaeger type masterscreen-body, Германия. Оценивали показатели бронхиального сопротивления (БС), общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ).

Всем детям с ПЦД проведено компьютерно-томографическое исследование органов дыхания и придаточных пазух носа проведена с помощью аппарата (Philips Ingenuty 64, Нидерланды). Исследование проводилось утром, до приема лекарственных препаратов, без применения контрастного усиления и анестезиологического пособия.

Все дети были консультированы ЛОР-врачом, которым проведен осмотр ЛОР-органов с применением эндоскопических методов, для оценки состояния

слизистой стенки полостей носа. Все дети были консультированы врачом-сурдологом с комплексной стандартизированной оценкой состояния органов слуха, с применением аудиометрии аппаратом GSI TymStar Pro™, США.

2.2.3. Молекулярно-генетическая диагностика

Среди детей с первичной цилиарной дискинезией отобраны 80 человек, законные представители которых, предоставили добровольное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического обследования.

С целью проведения молекулярно-генетического анализа у пациентов с первичной цилиарной дискинезией проводился забор венозной крови (3мл) в вакуумные пробирки с 0,05М раствором ЭДТА. Дальнейшее исследование проводилось методом полногеномного секвенирования (Whole Genome Sequencing), со средней глубиной прочтения генома после секвенирования не менее 30х. Количество прочитанных нуклеотидов не менее 90 миллиардов, тип прочтения парно-концевое/одноконцевое. Обнаруженные генетические варианты были классифицированы в соответствии с рекомендациями ACMG [95]. В последующем пациентам проводилось секвенирование по Сенгеру с целью сегрегационного анализа для вариантов, выявленных при полногеномном секвенировании ДНК. Экстракцию ДНК проводили колоночным методом с использованием реагентов и колонок из набора QIAamp® DNA blood Mini Kit (QIAGEN, Germany). Для проведения ПЦР концентрацию ДНК нормализовывали до величины 5нг/мкл. Электрофорез выполняли на генетическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems, USA). Анализ данных – установление нуклеотидных последовательностей, проводили с использованием программного обеспечения Variant Reporter™ Software v3.0 (Applied Biosystems, USA).

2.3. Объем выполненных работ

Объем выполненных исследований представлен в Таблице 2. Количество

обследованных детей и объем исследований был фиксированным на протяжении исследования.

Таблица 2 – Количество выполненных обследований детей (n=280).

Метод	Количество, n
Сбор анамнеза	280
Анкетирование по шкале PICADAR	280
Физикальный осмотр, антропометрия	280
Пульсоксиметрия	280
Функция внешнего дыхания	550
Аудиометрия	180
Компьютерная томография органов грудной клетки	180
Компьютерная томография придаточных пазух носа	180
Консультация ЛОР-врача	180
Консультация сурдолога	180
Консультация генетика	80
Полное секвенирование генома	80

2.4. Методы статистической обработки данных

Все результаты, полученные в ходе исследования, предварительно, вносились в базу с использованием компьютерной программы Excel 2016, Windows, с последующей статистической обработкой результатов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 10.0, Windows. Результаты представлены в виде средних величин и ошибки среднего ($M \pm m$), для непараметрических величин - медианы (Me) и интерквартильного размаха (Lower Quartile (LQ) = 25-й и Upper Quartile (UQ) = 75-й перцентили). Для оценки статистической значимости

различий между группами до и после лечения применялся критерий Вилкоксона. Сравнение всех количественных признаков в двух независимых группах проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни, в трех и более независимых группах с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При получении статистически значимых различий между ними применялось попарное сравнение каждого показателя с помощью U-критерия Манна-Уитни с использованием поправки Бонферрони (p/p - где p - исходно заданный уровень статистической значимости 0,05; p - количество парных сравнений). Для анализа качественных показателей независимых групп использовали метод хи-квадрат, а также точный критерий Фишера для малых выборок. Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R). Частоту аллелей вычисляли по формуле: $f/2N$, где N количество раз встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды). Относительный риск (ОР) заболеваемости вычисляли по методу Woolf по формуле: $(a \times d) / (b \times c)$, где: a - количество больных, имеющих данный генотип, b - количество больных, не имеющих данного генотипа, c - количество здоровых детей с данным генотипом; d - количество здоровых детей, не имеющих данного генотипа. В том случае, когда один из показателей был равен 0 относительный риск, вычисляли по формуле, модифицированной Haldane для малых чисел.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией

Проведено комплексное клинико-инструментальное и молекулярно-генетическое обследование 80 детей, в т.ч. 47 (58,75%) девочек и 33(41,25%) мальчиков из 73 семей, при клиническом и лабораторно-инструментальном обследовании были выявлены специфические признаки, которые соответствовали ПЦД. Среди анализируемой группы у 36,25% (n=29) детей отмечен частный случай ПЦД, а именно синдром Картагенера; у 63,75% (n=51) признаков гетеротаксии, инверсии внутренних органов, не выявлено.

Семейные случаи составили 8,75% (n=7), изолированные 91,25% (n=73). Возрастной состав выборки варьировал от 1 года до 17 лет 11 месяцев.

Для пациентов с первичной цилиарной дискинезией свойственно ранее начало заболевания, в связи с чем особое внимание придается анамнезу жизни в периоде новорожденности. Среди обследованных детей с ПЦД 72 (90%) родились доношенными, 8 (10%) - недоношенными. Одними из первых проявлений, встречавшихся у детей с ПЦД были: ринит новорожденных, врожденная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), требующий респираторной поддержки, рентгенологически верифицируемые ателектазы.

Данные изменения зарегистрированы у 62 (77,5%) новорожденных, а у 18 (22,5%) детей в неонатальном возрасте не отмечено каких-либо патологических состояний, сопряженных с первичной цилиарной дискинезией.

Среди детей с ПЦД ринит новорожденных встречался у 41 (51,25%) ребенка, что зачастую расценивалось, как транзиторное состояние. Однако, оно приобретало стойкий характер и являлось ранним маркером нарушения функции цилиарного эпителия. Врожденная пневмония задокументирована у 34 (42,5%) детей, и требовала проведения антибактериальной терапии. Признаки ОРДС, требующего респираторной поддержки, были отмечены у 19 (23,7%) новорожденных. У подавляющего большинства детей отмечалась

кислородозависимость до 2-х недель. Помимо признаков, имеющих клинические проявления, детям с аномалией расположения внутренних органов проводилась рентгенологическая диагностика, по результатам которой у 3 (3,75%) детей выявлены признаки ателектаза легкого, локализованного (у всех) в средней доле.

Обращает на себя внимание, что клинические проявления ПЦД, развившиеся в неонатальном периоде, купировались, однако в дальнейшем кашель, ринорея, рецидивирующие боли в области органов слуха, симптомы бронхолегочных инфекционных заболеваний появлялись уже в первом полугодии жизни ребенка, в среднем в возрасте 3,8 [ДИ 1,06; 6,62] месяца жизни (Таблица 3).

Таблица 3 – Дебют основных проявлений заболевания у детей с ПЦД (n=80), мес, Me [Q5; Q95]

Клиническое проявление	Возраст, мес
Рецидивирующие инфекционные заболевания нижних дыхательных путей	5,9 [2,9; 8,9]
Стойкий кашель	6,12 [3,03;8,94]
Стойкое затруднение носового дыхания	9,6 [4,7; 14,5].
Рецидивирующий отит	25,4 [15,8; 35,0]
Риносинусит	32 [25; 38,9]

Основными клиническими проявлениями заболевания, регистрируемыми у пациентов с ПЦД, явились стойкое затруднение носового дыхания, ежедневный малопродуктивный/продуктивный кашель, рецидивирующие инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, рецидивирующие инфекционные заболевания придаточных пазух носа, рецидивирующие отиты, прогрессирующая тугоухость.

Респираторные заболевания у детей с ПЦД являются облигатным проявлением и встречались у всех детей, дебютируя с 5,9 месяцев [ДИ 2,9; 8,9]. Респираторные заболевания проявлялись в виде подъема температуры тела, усиления кашля, увеличения объема мокроты, присоединения симптомов интоксикации, характеризовались стойким характером, и регрессировали при назначении антимикробной терапии.

Жалобы на стойкий кашель регистрировались в среднем с возраста 6,12 месяцев [ДИ 3,03;8,94] и встречались у всех детей.

Стойкое затруднение носового дыхания отмечено у 74 (92,5%) детей, и в среднем дебютировало с 9,6 месяцев жизни [ДИ 4,7; 14,5].

В связи с сохраняющимися жалобами со стороны верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, дети попадали в поле зрения ЛОР-врачей, которыми на основании осмотра и результатов рентгенологического обследования, был установлен диагноз риносинусита у 54 (67,5%) детей. Несмотря на наличие стойкого затруднения носового дыхания с первых дней жизни, впервые риносинусит (по данным медицинской документации) был верифицирован в возрасте 32 месяцев [ДИ 25; 38,9]. Учитывая рецидивирующий характер инфекций верхних дыхательных путей, помимо воспалительного процесса в придаточных пазухах носа, также регистрировалось воспаление в органах слуха в виде рецидивирующего среднего отита, дебют которого был задокументирован у 50 (62,5%) детей в возрасте 25,4 месяцев [ДИ 15,8; 35].

Оценка физического развития является важным прогностическим критерием течения ПЦД у детей, что позволяет косвенно оценить степень выраженности хронического воспаления и, так называемого, истощения организма ребенка. При оценке физического развития по перцентильным таблицам дети были представлены во всех коридорах с 3 по 97 центили, однако медиана массы и роста соответствовала 50 центиллю.

Учитывая существующие данные о наличии прогрессирующей дыхательной недостаточности у детей с ПЦД, с целью оценки насыщения кислородом крови, всем детям проводилась перкутанная пульсоксиметрия. По данным перкутанной пульсоксиметрии в общей группе детей с ПЦД отмечался нормальный уровень сатурации кислорода в крови, что положительно характеризует течение первичной цилиарной дискинезии. В общей группе детей данный показатель составлял 97,42% [ДИ 97,02; 97,81] (Рисунок 9).

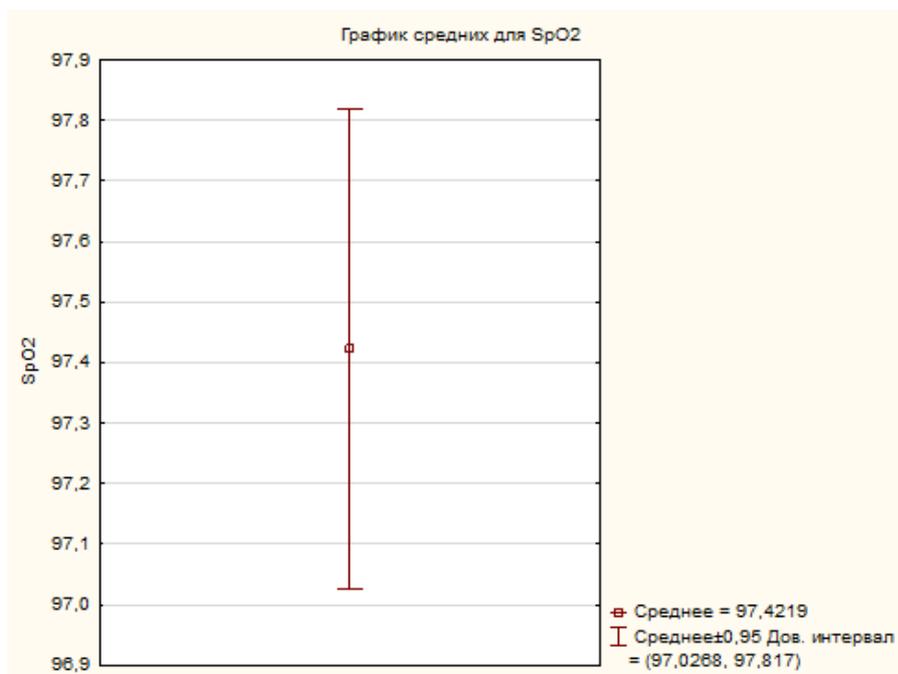


Рисунок 9 – Распределение SpO₂ у детей с ПЦД (n=80), %.

При проведении инструментальной оценки состояния органов дыхания, а именно компьютерной томографии органов грудной клетки и функции внешнего дыхания, определялись следующие изменения.

По результатам КТ органов дыхания у 43 (53,75%) определялись структурные изменения легких в виде ателектазов в области средней и нижних долей. Самой распространенной локализацией поражения являлась средняя доля легкого (S4, S5), изменения в которой определялись у 41 (у 94,7%). В долгосрочной перспективе, более 1 года, данные изменения сохранились у 36 (83,1%) детей.

Оценка функции внешнего дыхания осуществлялась ежегодно всем пациентам, которые могли качественно выполнить дыхательные маневры и были комплаентны поставленным задачам. При анализе показателей предыдущих госпитализаций значения форсированной жизненной емкости легких в общей группе пациентов составляло 79,94% [ДИ 78,26;81,63] (Рисунок 10).

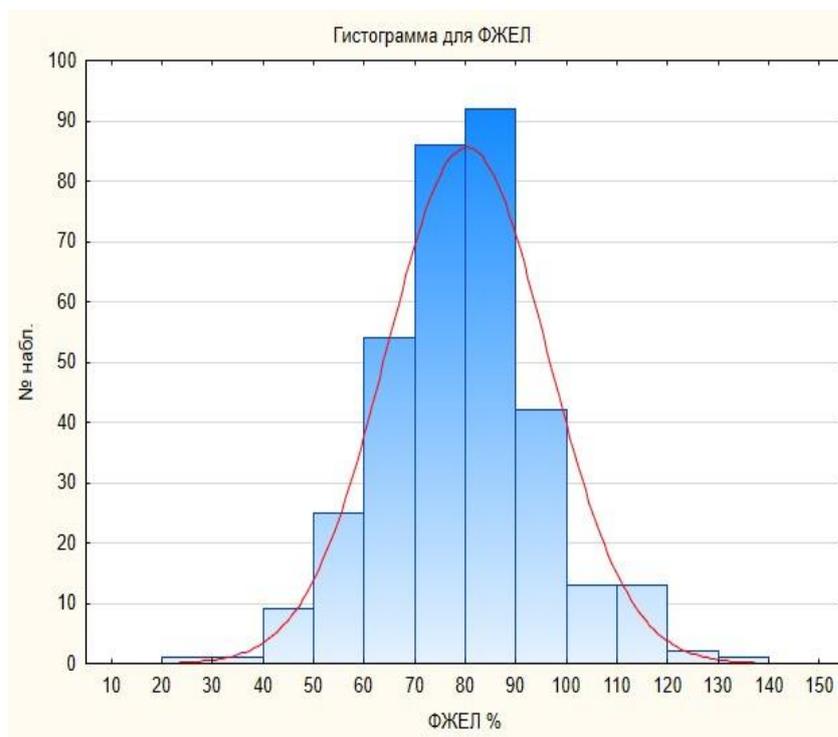


Рисунок 10 – Распределение показателей ФЖЕЛ у детей общей группы.

Показатели $ОФВ_1$ у пациентов общей группы соответствовали нижней границе нормы и составляли 78,69% [ДИ 76,7;81,63] (Рисунок 11).

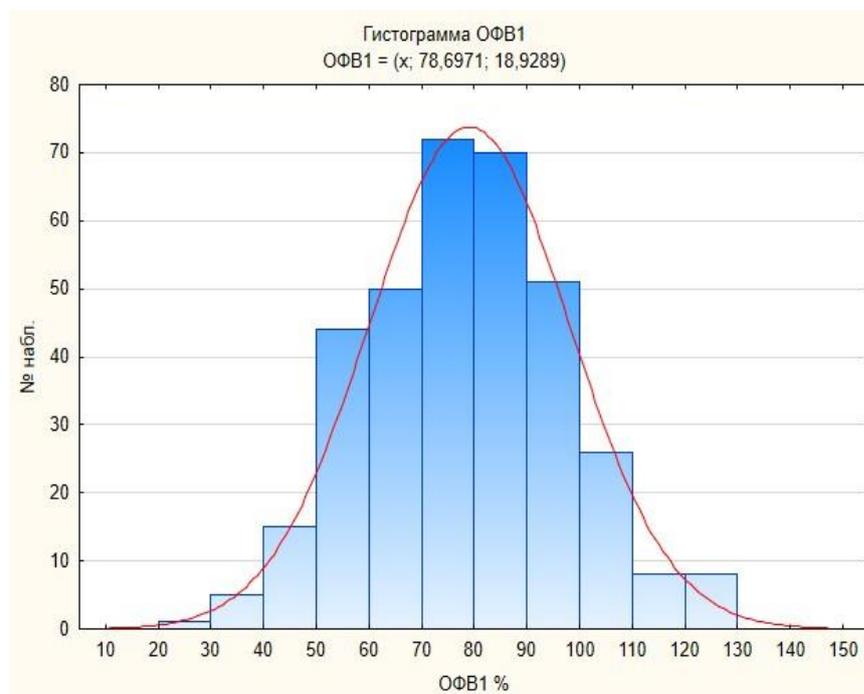


Рисунок 11 – Распределение показателей $ОФВ_1$ у детей общей группы.

Всем пациентам проводилась бодиплетизмография, которая считается более чувствительным методом оценки состояния органов дыхания, позволяет получить данные статических объемов. Для пациентов с ПЦД одним из ключевых значений является показатель бронхиального сопротивления. У детей общей группы БС составило $127 \pm 48\%$. С целью определения неравномерности легочной вентиляции проводилась оценка остаточного объема легких, который повышается при наличии признаков бронхиальной обструкции, характерной для пациентов с ПЦД. В анализируемой группе ООЛ составил $182,15 \pm 59,34\%$ (Рисунок 12).

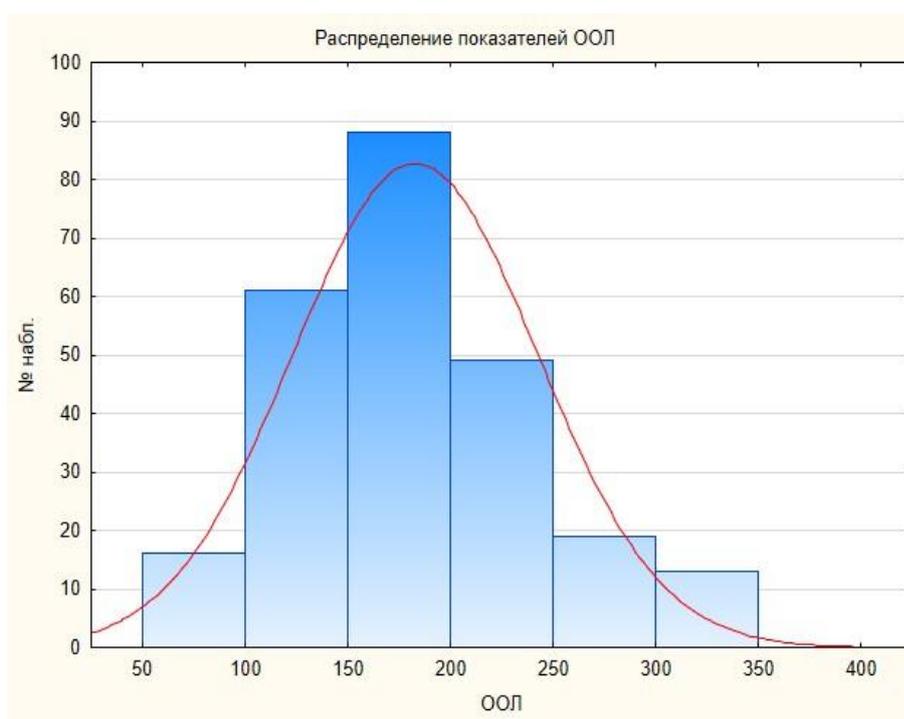


Рисунок 12 – Распределение показателей ООЛ у пациентов общей группы.

В рамках бодиплетизмографии, пациентам с первичной цилиарной дискинезией, проводилась оценка общей емкости легких, которая включает в себя жизненную емкость легких и остаточный объем. Среди всех анализируемых пациентов общая емкость легких составила $107,6 \pm 15,28\%$.

Помимо оценки состояния органов дыхания, все дети были проконсультированы ЛОР-врачом и сурдологом с целью оценки состояния ЛОР-органов. По результатам консультации ЛОР-врача признаки хронического риносинусита верифицированы у 56 (у 70%) детей. Хронический средний отит

диагностирован у 46 (у 57,5%) детей, среди которых у 14 (у 17,5%) была выявлена кондуктивная тугоухость различной степени.

После проведения молекулярно-генетического обследования идентифицированы варианты 20 генов, ответственных за развитие первичной цилиарной дискинезии (Рисунок 13).

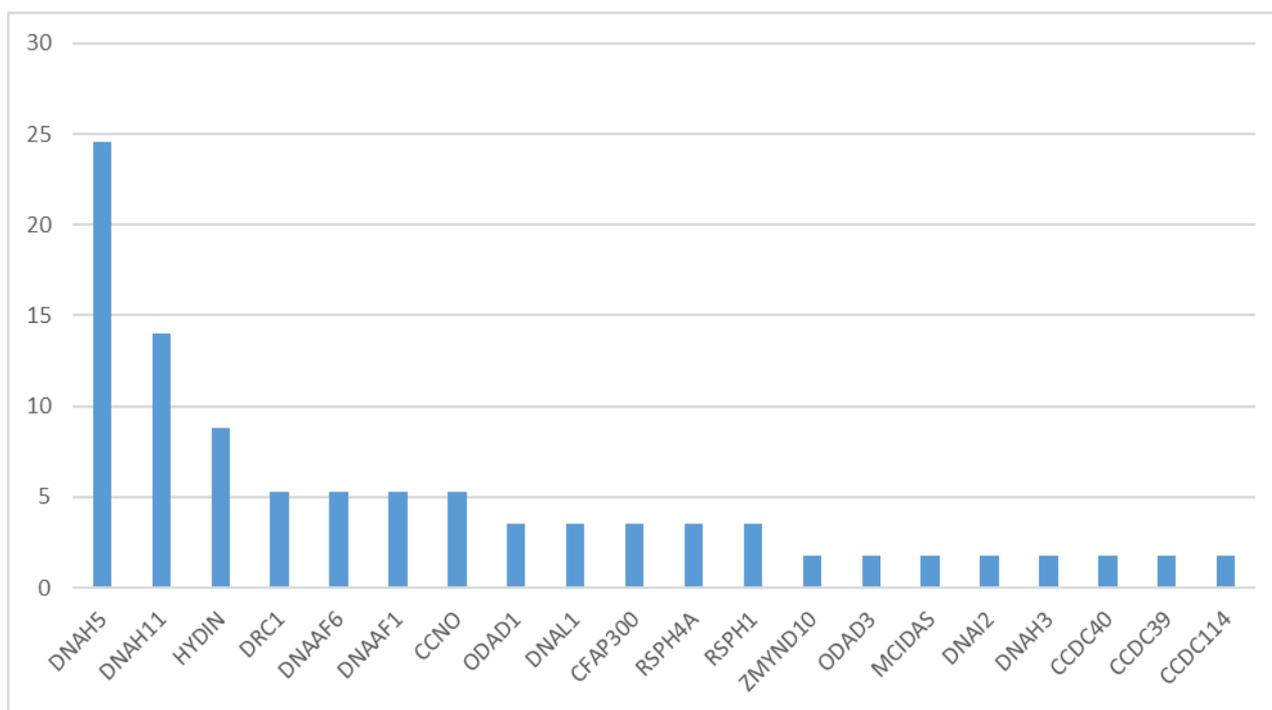


Рисунок 13 – Спектр генетических вариантов, выявленных в анализируемой выборке пациентов в процентах.

В ходе биоинформатического анализа было выявлено 57(71,25%) пациентов с вариантами генов, связанными с фенотипом ПЦД. Из них 31(54,38%) обнаруженных замен являются патогенными, 16(28%) – вероятно патогенными и 11(19,29%) – варианты с неизвестным клиническим значением. Наиболее часто вовлекаемыми в патогенез первичной цилиарной дискинезии генами оказались гены *DNAH 5* (24,5%), *DNAH11* (14%), *HYDIN* (8,7%), *DRC1* (5,26%), *DNAAF6*(5,26%), *DNAAF1*(5,26%), *CCNO* (5,26%). У 23 из 80 наблюдавшихся детей не было обнаружено патогенных биаллельных вариантов, ответственных за фенотип ПЦД, что составляет 28,75% (Приложение №1).

В соответствии с имеющимися данными мировой литературы у 24-26% пациентов с ПЦД по результатам полногеномного секвенирования не были обнаружены патогенные, вероятно патогенные генетические варианты и варианты неясного клинического значения. Отсутствие генетического подтверждения первичной цилиарной дискинезии обусловлено недостаточным, на данный момент, количеством сведений, о белках и генах, вовлеченных в процесс нормального функционирования цилии. Ежегодно регистрируются и описываются гены, сопряженные с формированием фенотипа ПЦД, в связи с чем пациентам, у которых не был выявлен генотип ПЦД, рекомендован пересмотр данных секвенирования в определенные биоинформатиками и медицинскими генетиками сроки.

3.2. Гено-фенотипические взаимосвязи у больных с первичной цилиарной дискинезией

Выборка пациентов с ПЦД включала 80 больных, которых после получения результатов молекулярно-генетического обследования разделили на 4 группы в зависимости от выявленных вариантов генов, ответственных за фенотип первичной цилиарной дискинезии.

3.2.1. Общая характеристика группы пациентов, имеющих дефекты в генах, кодирующих белки динеиновых ручек

Выборка пациентов с ПЦД, обусловленной патологическими вариантами в генах, кодирующих белки динеиновых ручек, включила детей, у которых в результате молекулярно-генетического анализа были выявлены варианты в 8 генах: *DNAH5*, *DNAH11*, *DNAH3*, *DNAI1*, *DNAI2*, *ODAD1*, *ODAD3*, *CCDC114*.

Генетической причиной заболевания чаще других случаев 14 (46,6%) составили патологические варианты гена *DNAH5*. Белковый продукт этого гена функционирует в качестве основного белка наружных динеиновых ручек и распределен равномерно на всем протяжении аксонемы ресничек [142].

Среди пациентов данной выборки отмечается наибольшее число детей с обратным расположением внутренних органов 17 (56,6%), расцененных как синдром Картагенера. Доношенными родились 28 (93,24%) детей.

В перинатальном периоде изменения зарегистрированы у 24 (80%) детей. В анализируемой группе ринит новорожденных встречался у 19 (63,27%) детей, что значительно чаще, чем в общей группе, где данное состояние встречалось у 41 (51,25%) детей. Врожденная пневмония задокументирована у 10 (33,3%) детей. ОРДС, требующего респираторной поддержки у 5 (16,6%) новорожденных.

В анализируемой выборке пациентов дебют заболевания регистрировался в среднем в возрасте 1,3 месяца жизни, а диагноз был верифицирован в среднем в возрасте 68,7 месяца жизни [ДИ 45,3; 92,0]. При оценке возраста установления

диагноза существует сепарация между пациентами с инверсией внутренних органов и без неё. Медиана возраста установления диагноза у детей с инверсией внутренних органов составила 16 месяцев жизни, без инверсии - 121 месяц.

При анамнестической оценке течения заболевания стойкий продуктивный кашель беспокоил в среднем с возраста 5,8 месяцев [ДИ 1,2; 10,46] и отмечен у всех 30 (100%) детей. Стойкое затруднение носового дыхания отмечено у 28 (93,25%) детей, в среднем дебютировало с возраста 6 месяцев [ДИ 0,6; 11,4]. Рецидивирующие респираторные инфекционные заболевания встречались у всех 30 (100%) детей, и в среднем дебютировали с возраста 7,36 месяцев.

Со стороны ЛОР-органов у 17 (56,6%) детей отмечались рецидивирующие риносинуситы, дебют которых регистрировался в возрасте 38,7 месяцев [ДИ 22,2; 55,3]. Со стороны органов слуха хронические средние отиты задокументированы у 14 (46,6%) детей, с дебютом в 29,2 месяцев [ДИ 4,9; 53,5].

При оценке физического развития по перцентильным таблицам дети были представлены во всех коридорах с 3 по 97 центиль, однако медиана массы соответствовала 25 центиллю, а роста - 50 центиллю.

По данным перкутанной пульсоксиметрии в первой группе детей с первичной цилиарной дискинезией отмечался нормальный уровень сатурации кислорода в крови, составивший 97,46% [ДИ 96,93; 98,0].

По результатам КТ органов дыхания у 15 (50%) определялись структурные изменения легких в виде ателектазов в области средней и нижних долей. Самой распространенной локализацией поражения являлась средняя доля легкого (S4, S5) в которой изменения определялись у 10 (93,3%) больных данной группы. В долгосрочной перспективе, более 1 года, эти изменения сохранились у 13 (86,6%) детей и были расценены рентгенологами как зоны консолидации.

Оценка функции внешнего дыхания осуществлялась ежегодно всем детям, которые могли качественно выполнить дыхательные маневры и были комплаентны исследованию. При анализе показателей предыдущих госпитализаций значения форсированной жизненной емкости легких в первой группе пациентов составило в среднем 81,5% [ДИ 77,5; 85,45].

Показатели $ОФВ_1$ детей первой группы соответствовали нижней границе нормы и составили 79,8% [ДИ 75,5; 84,11].

Помимо спирометрии, детям старшего возраста проводилась бодиплетизмография, по результатам которой отмечались следующие показатели. Бронхиальное сопротивление составило 115,96% [ДИ 105,9; 125,98]. Показатели остаточного объема легких составили в среднем 184,9% [ДИ 168; 201,8], что свидетельствовало о значимых обструктивных нарушениях и формировании «воздушных ловушек». Показатели общей емкости легких были сопоставимы с общей группой и составили 107,3% [ДИ 103,8; 110,85].

По результатам осмотра ЛОР-врача и сурдолога определялись явления хронического риносинусита, хронического среднего отита и кондуктивной тугоухости. Признаки хронического риносинусита верифицированы у 18 (59,4%) детей. Хронический средний отит у 15 (50%) детей, среди которых у 7 (23,1%) была выявлена кондуктивная тугоухость различной степени.

Типичный пример пациента данной группы может быть проиллюстрирован следующим клиническим примером.

Клинический пример №1

Девочка Х. 9 лет, наблюдается в институте Вельтищева с 2020 года, в связи с жалобами на ежедневный продуктивный кашель, стойкое затруднение носового дыхания, снижение слуха, частые респираторные инфекционные заболевания дыхательных путей.

Из анамнеза известно, что девочка больна с первых дней жизни, что проявлялось в виде прогрессирующей дыхательной недостаточности, требовавшей дотации кислородом. В связи с чем проводилась масочная терапия кислородом. В рамках отделения новорожденных верифицировано обратное расположение органов внутренних органов. После купирования явлений дыхательной недостаточности ребенок был выписан. С 6 месяцев мать отметила появление ежедневного продуктивного кашля, в связи с чем обратились к врачу-педиатру, которым заподозрено течение острого бронхита. Проводилась антибактериальная и ингаляционная терапия со слабоположительным эффектом,

жалобы на кашель сохранялись. В последующем с 8 месяцев жизни отмечается стойкое затруднение носового дыхания со слизистым отделяемым. По данным медицинской документации участковым врачом педиатром при каждом визите выслушивались влажные хрипы, в связи с чем проводилась терапия ингаляционным глюкокортикостероидом – будесонид. Несмотря на длительные курсы ингаляционной терапии жалобы сохранялись. В 2 года зарегистрирован первый эпизод среднего отита, в связи с чем проводилась антибактериальная терапия. В последующем ребенок наблюдался ЛОР-врачом, которым с возраста 3,5 лет диагностирован рецидивирующий риносинусит, рекомендована терапия топическими стероидами. Со слов мамы эффект на терапии отмечался кратковременным, жалобы на слизистое, слизисто-гнойное отделяемое сохранялись. В возрасте 4 и 5 лет эпизоды внебольничной двусторонней пневмонии, по поводу которых проводилось стационарное лечение. С 5 лет отмечается отхождение мокроты зеленого цвета. С 6 лет мать отмечает ухудшение состояния в виде учащения эпизодов подъема температур, усиления кашля, проявлений интоксикации. В течение года ребенок перенес 3 эпизода внебольничных пневмоний различной локализации. Ребенок консультирован пульмонологом заподозрено течение ПЦД, синдрома Картагенера, рекомендована госпитализация в институт Вельтищева с целью верификации заболевания.

Наследственный анамнез девочки не отягощен, однако мать и отец состоят в троюродном родстве.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 36,4С, ЧСС 98 уд.в мин., АД 95\55мм.рт.ст. ЧД 24 в мин. Девочка активна, аппетит и сон сохранены. Кожа чистая, свободная от инфекционной и аллергической сыпи. Видимые слизистые влажные, чистые. Зев не гиперемирован, наложений нет. Носовое дыхание затруднено, выделения скудные, слизистые. Кашель продуктивный с выделением мокроты желтоватого цвета. В легких дыхание проводится во все отделы равномерно, выслушиваются сухие свистящие хрипы преимущественно в нижних отделах справа. Одышки не отмечено. Тоны сердца ясные, ритмичные, верхушечный толчок определяется справа. Живот обычной

формы, мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и мочеиспускание в норме.

В рамках госпитализации проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование. По данным гемограммы значимых отклонений в общем анализе крови и биохимическом анализе, с оценкой гуморального звена иммунитета не выявлено (Таблица 4).

Таблица 4 – Лабораторные показатели гемограммы девочки X.

Показатель	Нормы	Результат
Лейкоциты(WBC), 10*9/л	4,50 - 11,50	5,78
Эритроциты(RBC), 10*12/л	3,90 - 5,50	5,04
Гемоглобин(HGB), г/л	115 - 160	138
Гематокрит(HCT), %	34,0 - 45,0	38,9
Тромбоциты (PLT), 10*9/л	154 - 442	296
Нейтрофилы(NEU), 10*9/л	1,80 - 8,00	2,71
Лимфоциты (LYM), 10*9/л	1,20 - 6,50	2,57
Моноциты (MONO), 10*9/л	0,24 - 0,60	0,42
Эозинофилы (EOS), 10*9/л	0,000 - 0,300	0,06
Базофилы (BASO), 10*9/л	0,000 - 0,200	0,01
Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену, мм/час	2 - 15	10
IgE общий, МЕ/мл	0,0 - 115,8	18,8
Иммуноглобулин А, г/л	0,400 - 3,500	1,54
Иммуноглобулин G, г/л	6,50 - 16,00	13,48
Иммуноглобулин M, г/л	0,50 - 3,00	0,89
С-реактивный белок, мг/л	0,0 - 5,0	0,4

По данным морфологического и микробиологического анализа мокроты определяется измененный - слизисто-гнойный характер, умеренное количество лейкоцитов и альвеолярных макрофагов, как проявление хронического воспаления дыхательных путей, при микробиологическом обследовании выявлен рост *Str. Pneumoniae* 10*4 КОЕ (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели морфологического и микробиологического анализа мокроты девочки Х.

Показатель	Норма	Результат
Консистенция		Вязкая
Характер		Слизисто-гнойная
Эпителий плоский	единич.	Единичные в препарате
Эпителий цилиндрический	единич.	Единичные в препарате
Альвеолярные макрофаги, в п/зр	единич.	4-6 в п/зр, скопления
Лейкоциты	незнач. кол-во	10-20 в п/зр
Эритроциты	единич.	Единичные
Флора	отрицат.	<i>Str. pneumoniae</i> 10*4 КОЕ

По данным компьютерной томографии органов грудной полости - Situs viscerum inversus totalis. Проявления обструктивного бронхита и бронхиолита на уровне нижних долей, признаки формирования фиброателектаза средней доли, участок линейной консолидации в С8 слева, погранично выраженная внутригрудная лимфаденопатия (Рисунок 14).

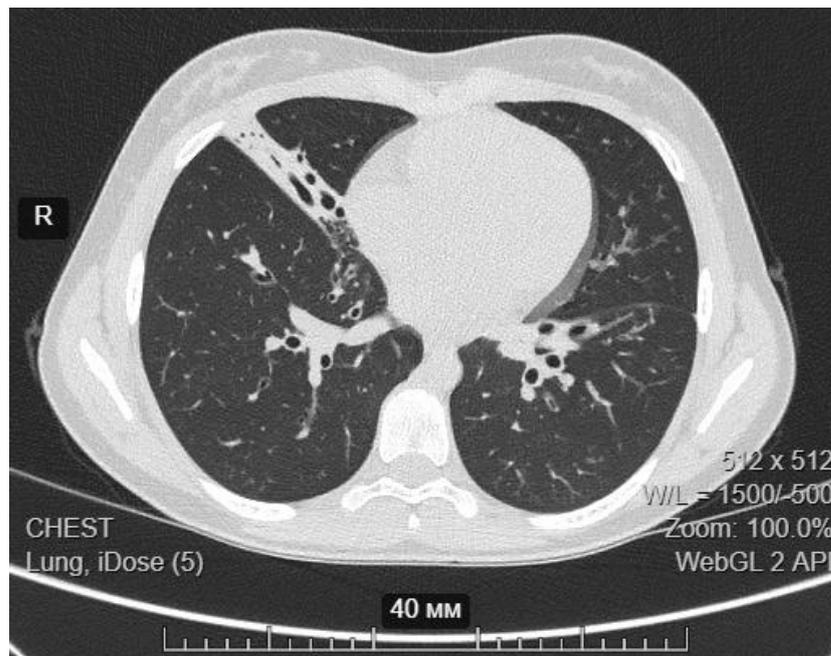


Рисунок 14 – КТ органов грудной полости девочки Х., 9 лет.

По данным компьютерной томографии придаточных пазух носа - Признаки полиповидного риносинусита. Невыраженное смещение носовой перегородки вправо. Признаки правостороннего среднего отита. Признаки двустороннего хронического мастоидита. Аденоиды носоглотки 1-2 ст. (Рисунок 15).

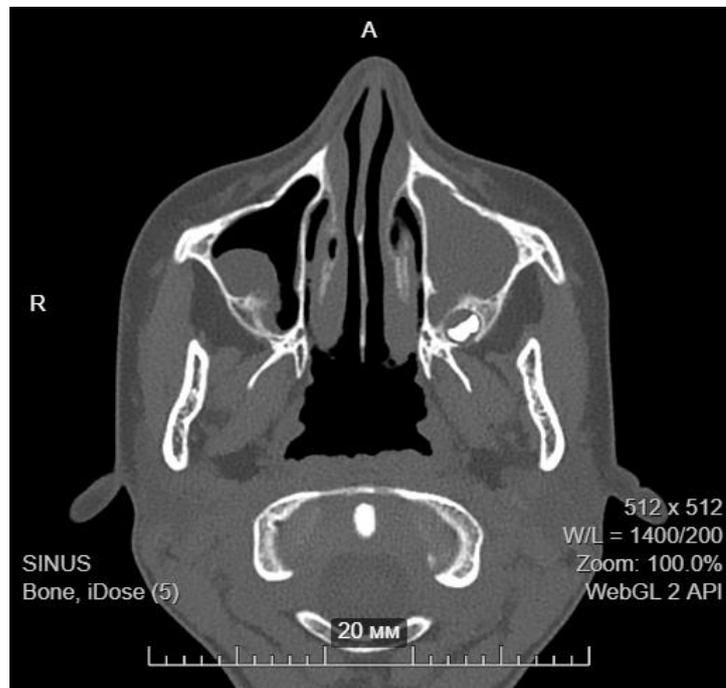


Рисунок 15 – КТ придаточных пазух носа девочки Х., 9 лет.

С целью оценки состояния сердца проведено ультразвуковое исследование с доплерографией. По результатам ЭХОКГ выявлены признаки декстрокардии: левосформированное праворасположенное сердце с "зеркальной" инверсией камер, клапаны без патологии, размеры полостей в норме.

По результатам оценки функции органов дыхания - уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе 4,6 ppb (N 10-20ppb). По данным пульсоксиметрии признаков гипоксемии в покое не выявлено: SpO₂=97%. Спирометрия: исходно - легкие смешанные нарушения (ЖЕЛ 81%, ФЖЕЛ 86%, ОФВ₁ 92%, ПОС 84%, МОС₂₅ 86%, МОС₅₀ 95%, МОС₇₅ 88%). Проба с сальбутамолом сомнительная.

Ребенок консультирован ЛОР-врачом, которым верифицирован хронический пансинусит и рекомендовано оперативное лечение хронической патологии ЛОР-органов. По результатам консультации врача-сурдолога,

диагностировано течение двустороннего экссудативного среднего отита, рекомендована консервативная терапия.

С целью исключения течения муковисцидоза проведен анализ на хлориды пота на аппарате «Макродакт». По результатам данного анализа уровень хлоридов пота составил 28 ммоль/л (0-60 ммоль/л – отрицательный). Таким образом, муковисцидоз у больной был исключён.

С целью определения подвижности цилиарного эпителия проведена браш-биопсия слизистой верхних дыхательных путей по результатам которой выявлено нарушение функции реснитчатого эпителия, в виде резко выраженного снижения частоты биения ресничек цилиарного эпителия, в сочетании со снижением процента подвижных ресничек и измененного характера их движения (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты исследования функции цилиарного эпителия слизистой оболочки носа девочки Х., 9 лет.

Показатель (норма)	Результат
Двигательная активность ресничек при увеличении x 100 (норма – активное движение)	Не дифференцируется
Двигательная активность ресничек при увеличении x 400	Примерно в 20% биоптатов дифференцируется слабая двигательная активность. Отмечаются выраженная мозаичность и асинхронность движения ресничек.
Двигательная активность ресничек при увеличении x 1000	Слабая двигательная активность примерно в 20% биоптатов
% клеток с подвижными ресничками в цельных пластах (норма – более 90%)	От 10% до 60%
Характер движения ресничек (норма - ундулирующий)	Слабо пульсирующий или хаотичный
Частота движения ресничек (Гц)	Максимальная зарегистрированная 2,0
Морфологические особенности клеток цилиарного эпителия	Реснички значительно удлинены
Заключение	Резкое нарушение цилиарной функции.

Таким образом, учитывая клиничко-анамнестические данные, результаты проведенного обследования у ребенка имеет место врожденный порок развития - первичная цилиарная дискинезия: синдром Картагенера.

С целью генетического подтверждения заболевания проведено полное секвенирование генома, с последующим секвенированием по Сенгеру. По результатам которого выявлен патогенный вариант в гомозиготном состоянии гена *DNAI2*, приводящий к изменению в экзоне с.516+60G>T. Патогенные биаллельные варианты в гене *DNAI2* приводят к развитию первичной цилиарной дискинезии наследуемой по аутосомно-рецессивному типу.

Данный клинический вариант иллюстрирует особенности течения первичной цилиарной дискинезии, характерные для данной клиничко-генетической группы, а именно: отягощенный неонатальный период, в виде прогрессирующей дыхательной недостаточности, требующей кислородной поддержки, более поздний дебют кашля, отитов и риносинуситов в сравнении с другими группами. Отдельно обращает на себя внимание запоздалая диагностика заболевания, несмотря на яркую клиничскую картину, а также выявленную с первых дней жизни инверсию внутренних органов.

3.2.2. Общая характеристика группы пациентов, имеющих дефекты в генах, кодирующих белки предварительной сборки цилии

Выборка детей с ПЦД, обусловленной патологическими вариантами в генах, кодирующих белки предварительной сборки цилии, включила пациентов, у которых в результате молекулярно-генетического анализа были выявлены варианты в 8 генах: *CCNO*, *CFAP300*, *DNAAF1*, *MSIDAS*, *DNAAF6*, *ZMYND10*. Наибольшую долю составили варианты генов *CCNO*, *DNAAF1* *DNAAF6*, на долю которых пришлось 9 (70%) пациентов данной группы.

Среди детей данной выборки число детей с обратным расположением внутренних органов составило 5 (38,5%), они были расценены как синдром Картагенера. Доношенными родились 11 (84,61%) детей.

В перинатальном периоде изменения зарегистрированы у 11 (84,61%) детей. В анализируемой группе ринит новорожденных отмечен у 10 (76%) детей, что значительно чаще, чем в общей группе, где данное состояние встречалось у 41 (51,25%; $p < 0,05$) детей. Врожденная пневмония задокументирована у 8 (61,5%) детей. Признаки ОРДС у 6 (46%) новорожденных.

В анализируемой выборке детей дебют заболевания зарегистрирован в среднем в возрасте 0,9 месяца жизни, а диагноз верифицирован в среднем в возрасте 73,7 месяца жизни [ДИ 39,3; 108,2].

При анамнестической оценке течения заболевания стойкий продуктивный кашель беспокоил в среднем с возраста 5,9 месяцев и отмечен у всех 13 (100%) детей. Стойкое затруднение носового дыхания отмечено у всех детей данной группы, и в среднем дебютировало с возраста 1,2 месяцев жизни [ДИ 0,2; 2,1]. Рецидивирующие респираторные инфекционные заболевания в среднем дебютировали с возраста 2,15 месяцев [ДИ 0,18; 4,12].

Со стороны ЛОР-органов у 6 (46,15%) детей отмечались рецидивирующие риносинуситы, дебют которых регистрировался с возраста 30 месяцев [ДИ 19,46; 40,53]. Со стороны органов слуха хронические средние отиты задокументированы у 8 (61,5%) детей, с возраста 34,1 месяцев [ДИ 2,2; 70,45].

При оценке физического развития по перцентильным таблицам дети были представлены в коридорах от 3 до 90 центиля, медиана массы и роста соответствовала 50 центиллю.

По данным перкутанной пульсоксиметрии во второй группе детей с первичной цилиарной дискинезией отмечен нормальный уровень сатурации кислорода в крови, составивший 97,23% [ДИ 96,23; 98,22].

По результатам КТ органов дыхания у 7 (53,8%) детей определялись структурные изменения легких в виде ателектазов в области средней и нижних долей. Самой распространенной локализацией поражения являлась средняя доля легкого (S4, S5) в которой изменения определялись у 5 (71,42%) детей среди всех пациентов с выявленными рентгенологическими изменениями легочной ткани.

Оценка функции внешнего дыхания осуществлялась ежегодно всем детям,

которые могли качественно выполнить дыхательные маневры и были комплаентны исследованию. Показатели $ОФВ_1$ у детей второй группы соответствовали нижней границе нормы и составили 82,4% [ДИ 77,9; 86,88].

Помимо спирометрии, детям старшего детского возраста проводилась бодиплетизмография, по результатам которой отмечались следующие показатели. Бронхиальное сопротивление составило 140,69% [ДИ 125,9; 155,4]. Показатели остаточного объема легких составили в среднем 188,6% [ДИ 164,6; 212,6], что свидетельствовало о значимых обструктивных нарушениях и формировании «воздушных ловушек». Показатели общей емкости легких были сопоставимы с общей группой и составили 109,7% [ДИ 104,7; 114,83]

По результатам осмотра ЛОР-врача и сурдолога определялись явления хронического риносинусита, хронического среднего отита и кондуктивная тугоухость. Признаки хронического риносинусита верифицированы у 11 (84,6%) детей. Хронический средний отит диагностирован у 10 (76,9%) детей, среди которых у 5 (38,5%) выявлена кондуктивная тугоухость различной степени.

Клинический пример №2

Девочка Р.11 лет, наблюдается в институте Вельтищева с 2021 года, в связи с жалобами на стойкое затруднение носового дыхания, боли в области придаточных пазух, снижение слуха, боли в области ушей, ежедневный продуктивный кашель, эпизоды респираторных инфекционных заболеваний.

Из анамнеза известно, что девочка больна с раннего возраста. После рождения отмечались явления прогрессирующей дыхательной недостаточности, в связи с чем проводилась неинвазивная вентиляция легких методом СРАР в течение 3х суток. В последующем мать девочки отмечала слизистое отделяемое из носовых ходов с первых дней жизни что было расценено как ринит новорожденных. Однако жалобы на отделяемое из носовых ходов сохранялись после выписки из отделения патологии новорожденных, в связи с чем ребенок консультирован в возрасте 1,5 месяцев ЛОР-врачом, которым заподозрено течение аллергического ринита. Несмотря на рекомендуемую терапию эффекта на лечение не отмечалось. Впервые хрипы в легких участковый педиатр выслушал в

возрасте 12 месяцев, когда мать ребенка стала отмечать появление ежедневного малопродуктивного кашля. Сочетание кашля и хрипов в легких расценено как явление острого бронхита в связи с чем ребенок госпитализирован в стационар, где по результатам обследования определено умеренное повышение уровня лейкоцитов с нейтрофильным сдвигом, в связи с чем проводилась антибактериальная терапия. Со слов матери ребенка с положительной динамикой в виде уменьшения количества кашля. В последующем мать ребенка отмечает рецидивирующие жалобы со стороны ЛОР-органов. С возраста 2,5 лет отмечаются регулярные эпизоды отитов, вплоть до двустороннего перфоративного гнойного отита. В связи с повторяющимися эпизодами в возрасте 7 лет установлены шунты барабанных перепонок. В последующем с 6 лет ребенка стали беспокоить рецидивирующие эпизоды бронхолегочных заболеваний, ежедневный продуктивный кашель, в связи с чем проводилась терапия ингаляционными глюкокортикостероидами без эффекта, антибактериальными препаратами с кратковременным эффектом. В связи с чем в возрасте 8 лет девочка находилась на стационарном обследовании где проведена бронхоскопия с целью верификации аномалий трахеобронхиального дерева и исключения инородного тела. По результатам диагностической бронхоскопии данных за инородное тело не получено, имеет место двусторонний слизисто-гнойный эндобронхит 2 степени активности. После проведенной бронхоскопии отмечалось улучшение состояния в виде купирования хрипов, девочка прекратила кашлять, однако через 1,5 месяца после исследования жалобы возобновились. В связи с сохранением жалоб, и недостаточным эффектом на проводимую терапию, ребенок госпитализирован в институт Вельтищева.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 36,6С, ЧСС 89 уд.в мин., АД 110/64мм.рт.ст. ЧД 22 в мин. Девочка активна, аппетит и сон сохранены. Кожа чистая, свободная от инфекционной и аллергической сыпи. Видимые слизистые влажные, чистые. Зев не гиперемирован, наложений нет. Носовое дыхание затруднено, выделения обильные, слизистые. Кашель продуктивный с выделением мокроты прозрачного цвета. В легких дыхание

проводится во все отделы равномерно, выслушиваются рассеянные среднепузырчатые хрипы с обеих сторон. Одышки не отмечено. Тоны сердца ясные, ритмичные, верхушечный толчок определяется слева.

В рамках госпитализации проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование. По данным гемограммы значимых отклонений в общем анализе крови и биохимическом анализе, с оценкой гуморального звена иммунитета не выявлено (Таблица 7).

Таблица 7 – Лабораторные показатели гемограммы девочки Р.

Показатель	Нормы	Результат
Лейкоциты(WBC), $10^9/л$	4,50 - 11,50	6,9
Эритроциты(RBC), $10^{12}/л$	3,90 - 5,50	4,14
Гемоглобин(HGB), г/л	115 - 160	126
Гематокрит(НСТ), %	34,0 - 45,0	36,5
Тромбоциты (PLT), $10^9/л$	154 - 442	279
Нейтрофилы(NEU), $10^9/л$	1,80 - 8,00	3,7
Лимфоциты (LYM), $10^9/л$	1,20 - 6,50	2,3
Моноциты (MONO), $10^9/л$	0,24 - 0,60	0,6
Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену, мм/час	2 - 15	10
IgE общий, МЕ/мл	0,0 - 115,8	103,5
Иммуноглобулин А, г/л	0,40 - 3,50	2,15
Иммуноглобулин G, г/л	6,50 - 16,0	15,03
Иммуноглобулин М, г/л	0,50 - 3,0	2,58
С-реактивный белок, мг/л	0,0 - 5,0	2

По данным морфологического и микробиологического анализа мокроты определяется измененный характер – слизистая, умеренное количество лейкоцитов и альвеолярных макрофагов, как проявление воспаления дыхательных путей, при микробиологическом обследовании выявлен рост *Haemophilus influenzae* 10^4 КОЕ/мл, *Staphylococcus aureus* 10^3 КОЕ/мл (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели морфологического и микробиологического анализа мокроты девочки Р.

Показатель	Норма	Результат
Консистенция		Вязкая
Характер		Слизистая
Эпителий плоский	единич.	Единичные в препарате
Эпителий цилиндрический	единич.	Единичные в препарате
Альвеолярные макрофаги, в п/зр	единич.	2-5 в п/зр, скопления
Лейкоциты	незнач. кол-во	2-5-7 в п/зр
Флора, КОЕ/мл	отрицат.	<i>Haemophilus influenzae</i> 10*4 <i>Staphylococcus aureus</i> 10*3

По данным компьютерной томографии органов грудной полости - диффузный бронхиолит на уровне нижних долей обоих легких. КТ- признаки формирования фиброателектаза средней доли правого легкого. Инфильтративно-ателектатический процесс в С8, 9, 10 левого легкого, единичный умеренно увеличенный внутригрудной лимфатический узел (Рисунок 16).

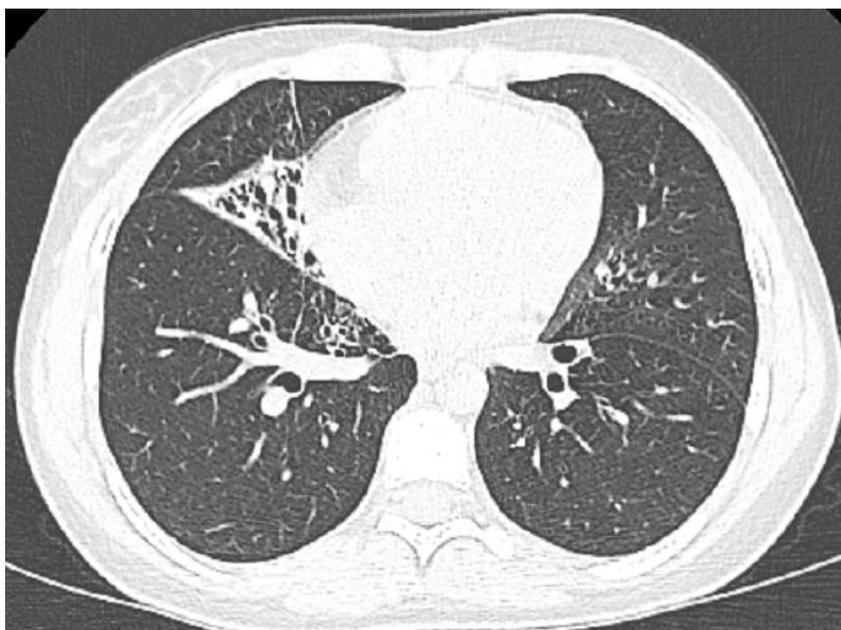


Рисунок 16 – КТ органов грудной полости девочки Р., 11 лет.

По данным компьютерной томографии придаточных пазух носа - КТ-признаки проявлений полисинусита, среднего отита, ринита; искривления носовой перегородки; аномалии Киммерли (Рисунок 17).

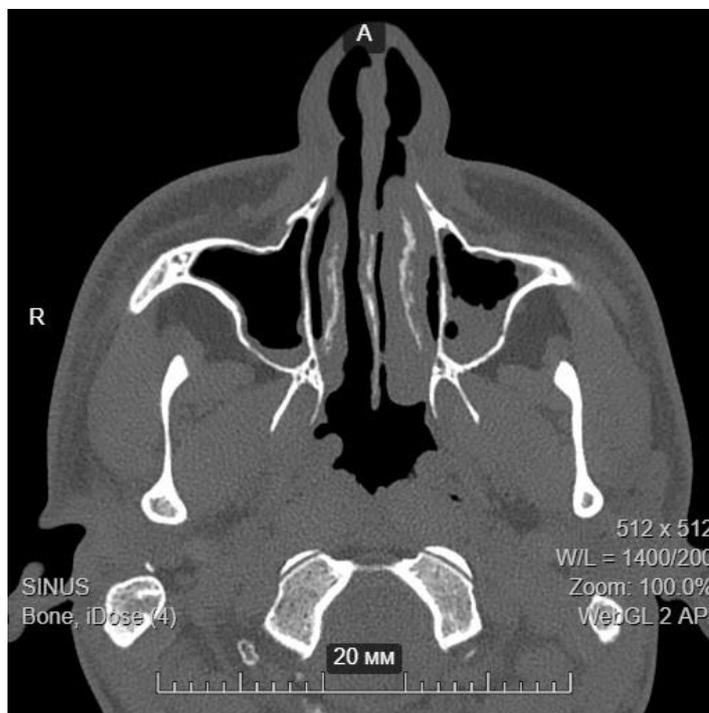


Рисунок 17 – КТ придаточных пазух носа девочки Р., 11 лет.

С целью оценки состояния сердца проведено ультразвуковое исследование с доплерографией, по результатам которого ЭХОКГ-признаков пороков сердца не выявлено, дисфункция митрального клапана, дилатация правого желудочка, диагональные трабекулы в ЛЖ.

По результатам функциональной оценки состояния органов дыхания - Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе 8,8 ppb (N 10-20ppb). По данным пульсоксиметрии признаков гипоксемии в покое не выявлено: SpO₂=96% при ЧСС 112 уд/мин. Спирометрия: исходно - умеренные обструктивные нарушения (ЖЕЛ 82%, ФЖЕЛ 86%, ОФВ₁ 79%, ПОС 92%, МОС₂₅ 68%, МОС₅₀ 52%, МОС₇₅ 38%). Проба с базисной ингаляционной терапией ближе к положительной (ЖЕЛ 87%, ФЖЕЛ 91%, ОФВ₁ 86% (+9,3% или 130мл), ПОС 106%, МОС₂₅ 85%, МОС₅₀ 55%, МОС₇₅ 46%). Бодиплетизмография - БС в пределах нормы - 115% от должного; общая емкость легких –значимо увеличена (128 % от должного);

структура ее резко изменена: ООЛ 220% от должного, ООЛ/ОЕЛ 45% (норма до 25%), ВГО значимо увеличен (172% от должного). Выраженные обструктивные нарушения с тенденцией к увеличению ОЕЛ.

Ребенок консультирован ЛОР-врачом, которым верифицирован хронический пансинусит и рекомендовано консервативное лечение патологии ЛОР-органов. По результатам консультации врача-сурдолога, диагностировано течение двустороннего экссудативного среднего отита, двусторонней кондуктивной тугоухости II степени.

С целью исключения течения муковисцидоза проведен анализ на хлориды пота на аппарате «Макродакт». По результатам данного анализа уровень хлоридов пота составил 43 ммоль/л (0-60ммоль/л – отрицательный). Таким образом, муковисцидоз у данного ребенка был исключён.

С целью определения подвижности цилиарного эпителия проведена браш-биопсия слизистой оболочки верхних дыхательных путей по результатам которой выявлено нарушение функции реснитчатого эпителия, в виде полного отсутствия биения ресничек (Таблица 9).

Таблица 9 – Исследование функции цилиарного эпителия слизистой оболочки носа девочки Р.

Показатель (норма)	Результат
Двигательная активность ресничек при увеличении x100 (норма – активное движение ресничек)	Не дифференцируется
Двигательная активность ресничек при увеличении x400	Не дифференцируется
Двигательная активность ресничек при увеличении x1000	Не дифференцируется
% клеток с подвижными ресничками в цельных эпителиальных пластах (норма-более 90%)	Оценка невозможна
Характер движений ресничек (норма-ундулирующий)	Оценка невозможна
Частота движения ресничек, Гц	Оценка невозможна
Морфологические особенности клеток цилиарного эпителия	Оценка невозможна
Заключение	Резко выраженное нарушение цилиарной функции

Таким образом, учитывая клиничко-анамнестические данные, результаты проведенного обследования у ребенка имеет место врожденный порок развития - первичная цилиарная дискинезия.

С целью генетического подтверждения заболевания проведено полное секвенирование генома, с последующим секвенированием по Сенгеру. По результатам которого обнаружен ранее описанный в литературе вариант в гомозиготном состоянии в 1-ом из 11 интронов гена *ZMYND10*, приводящий к разрушению канонического сайта сплайсинга. Патогенные биаллельные варианты в гене *ZMYND10* приводят к развитию первичной цилиарной дискинезии, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу.

Данный клинический вариант иллюстрирует особенности течения первичной цилиарной дискинезии, характерные для данной клиничко-генетической группы, а именно отягощенный неонатальный период, в виде прогрессирующей дыхательной недостаточности, требующей кислородной поддержки, сочетающийся со стойким затруднением носового дыхания с первых дней жизни. Ранним дебютом поражения ЛОР-органов, и преобладанием жалоб со стороны верхних дыхательных путей. Однако со временем отмечаются жалобы со стороны и нижних дыхательных путей в виде кашля с отхождением мокроты, рецидивирующих инфекций.

3.2.3. Общая характеристика группы пациентов, имеющих дефекты в генах, кодирующих белки центральной пары микротрубочек

Выборка детей с ПЦД обусловленной патологическими вариантами в генах, кодирующих белки центральной пары микротрубочек, включала пациентов, у которых в результате молекулярно-генетического анализа были выявлены варианты в следующих 8 генах: *HYDIN*, *CCDC39*, *CCDC40*, *DRC1*, *RSPH4A*, *RSPH1*. Наибольшее часто встречались пациенты с патологическим вариантом гена *HYDIN*, на долю которого приходилось 5 (35,7%) детей.

Среди детей данной выборки был лишь 1 ребенок с обратным

расположением внутренних органов (7,14%), расцененный как синдром Картагенера. Доношенными родились 13 (92,85%) детей.

В перинатальном периоде изменения зарегистрированы у 10 (71,4%) детей. В анализируемой группе ринит новорожденных встречался у 3(21,4%) детей, что значительно ниже, чем в общей группе, где данное состояние встречалось у 41 (51,25%) детей. Врожденная пневмония задокументирована у 10 (71,4%) детей. Признаки ОРДС, потребовавшего респираторной поддержки, имели место у 5 (35,7%) новорожденных.

В данной группе дебют заболевания зарегистрирован в среднем в возрасте 0,5 месяца жизни [ДИ 0,2; 0,8]., а диагноз верифицирован в среднем в возрасте 89,7 месяца жизни [ДИ 55,8; 123,75].

При анамнестической оценке течения заболевания стойкий продуктивный кашель беспокоил детей в среднем с возраста 0,8 месяцев [ДИ 0,35; 1,35] и отмечен у всех 14 (100%) детей. Стойкое затруднение носового дыхания отмечено у всех детей данной группы, в среднем дебютировало с возраста 9,45 месяца жизни [ДИ 0,89; 18,0]. Рецидивирующие респираторные инфекционные заболевания в среднем дебютировали с возраста 3,25 месяцев [ДИ 0,24; 6,25].

Со стороны ЛОР-органов у 12 (85,71%) детей отмечены рецидивирующие риносинуситы, дебют которых регистрировался с возраста 25 месяцев [ДИ 20,59; 31,07]. Со стороны органов слуха хронические средние отиты задокументированы у 13 (92,85%) детей, с дебютом в возрасте 22,69 месяцев [ДИ 15,45; 29,9].

При оценке физического развития по перцентильным таблицам дети были представлены во всех коридорах от 3 до 90 центиля, однако медиана массы соответствовала 25 центиллю, а роста - 50 центиллю.

По данным перкутанной пульсоксиметрии отмечен нормальный уровень сатурации кислорода в крови, составивший 97,57% [96,67; 98,46].

По результатам КТ органов дыхания у 9 (64,28%) определялись структурные изменения легких в виде ателектазов в области средней и нижних долей. Самой распространенной локализацией поражения являлась средняя доля легкого (S4, S5), изменения в которой были выявлены у всех 9 (100%) больных.

Оценка функции внешнего дыхания осуществлялась ежегодно всем детям, которые могли качественно выполнить дыхательные маневры. При анализе показателей предыдущих госпитализаций значения форсированной жизненной емкости легких в третьей группе детей составило в среднем 74,88% [ДИ 67,8; 81,9]. Показатели ОФВ₁ детей общей группы соответствовали нижней границе нормы и составили 76,33% [ДИ 67,14; 85,52].

Помимо спирометрии, детям старшего возраста была проведена бодиплетизмография, по результатам которой бронхиальное сопротивление составило в среднем 134,4% [ДИ 100,6; 168,2], показатели остаточного объема легких - 158,4% [ДИ 127,2; 189,69], что свидетельствовало о значимых обструктивных нарушениях и формировании «воздушных ловушек». Показатели общей емкости легких были сопоставимы с общей группой и составили 97,2% [ДИ 85,8; 108,6].

По результатам осмотра ЛОР-врача и сурдолога определялись явления хронического риносинусита, хронического среднего отита и кондуктивная тугоухость. Признаки хронического риносинусита верифицированы у 12 (85,7%) детей. Хронический средний отит диагностирован у 10 (71,4%) детей, среди которых у 3 (21,4%) выявлена кондуктивная тугоухость различной степени.

Клинический пример №3

Девочка Я., 9 лет, наблюдается в институте Вельтищева с 2021 года, в связи с жалобами на стойкий кашель с раннего возраста, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, периодическое затруднение носового дыхания.

Из анамнеза известно, что девочка больна с раннего возраста. После выписки из родильного дома, через неделю мать стала отмечать нарастающий кашель, с малопродуктивным компонентом. В связи с чем ребенок осмотрен педиатром, хрипов в легких не выслушивалось, заподозрено течение фарингита. Однако несмотря на проводимую терапию, жалобы на стойкий кашель сохранялись. В возрасте 1 месяца жизни госпитализирована в стационар с диагнозом острый обструктивный бронхит. В рамках госпитализации проведена антибактериальная терапия с положительным эффектом. В последующем в

течение первых 6 месяцев жизни ребенок 4 раза находился на стационарном лечении, 3 раза в связи с эпизодами бронхитов, 1 раз в связи с эпизодов внебольничной нижнедолевой левосторонней пневмонии. В возрасте 8 месяцев ребенку проведена оценка уровня хлоридов пота с целью исключения течения муковисцидоза, по результатам которого уровень хлоридов пота в норме (23ммоль/л). В возрасте 5 лет ребенку впервые проведено компьютерно-томографическое исследование органов грудной полости, по результатам которого выявлен ателектаз средней доли, фиброателектаз нижней доли слева. В возрасте 6 лет ребенку диагностирована бронхоэктазия S4,5 справа, запланировано проведение хирургического лечения, в виде резекции средней доли, однако с целью исключения врожденной патологии было рекомендована госпитализация в институт Вельтищева. При первичной госпитализации ребенку было подтверждено наличие бронхоэктазов, и с целью исключения первичной цилиарной дискинезии проведена оценка подвижности мерцательного эпителия по результатам, которой отмечается нарушение функции цилиарного эпителия, в виде изменения характера биения ресничек, и увеличения частоты колебаний, рекомендовано проведение исследования в динамике. Ребенку был произведен забор крови с целью проведения генетического обследования, инициирована ежедневная муколитическая и бронхолитическая терапия. При повторной госпитализации проведена повторная оценка состояния органов и систем с получением результатов генетического обследования.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 36,5С, ЧСС 108 уд.в мин., АД 100/60мм.рт.ст. ЧД 23 в мин. Девочка активна, аппетит и сон сохранены. Кожа чистая, свободная от инфекционной и аллергической сыпи. Видимые слизистые влажные, чистые. Зев не гиперемирован, наложений нет. Носовое дыхание несколько затруднено, выделений нет. Кашель продуктивный с выделением мокроты желтого цвета. В легких дыхание проводится во все отделы равномерно, выслушиваются обильные средне пузырьчатые хрипы с обеих сторон, больше слева в нижних отделах. Одышка при физической нагрузке. Тоны сердца ясные, ритмичные, верхушечный толчок определяется слева.

В рамках госпитализации проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование. По данным гемограммы значимых отклонений в общем анализе крови и биохимическом анализе не выявлено, однако, при оценке гуморального звена иммунитета обращает уровень IgA, IgG (Таблица 10).

Таблица 10 – Лабораторные показатели гемограммы девочки Я.

Показатель	Норма	Результат
Лейкоциты(WBC), 10*9/л	4,50 - 11,50	10,93
Эритроциты(RBC), 10*12/л	3,90 - 5,50	5,25
Гемоглобин(HGB), г/л	115 - 145	149
Гематокрит(НСТ), %	33,0 - 42,0	43,6
Тромбоциты (PLT), 10*9/л	127 - 520	441
Нейтрофилы(NEU), 10*9/л	1,50 - 8,00	7,12
Лимфоциты (LYM), 10*9/л	1,50 - 7,00	3,06
Моноциты (MONO), 10*9/л	0,24 - 0,60	0,66
Эозинофилы (EOS), 10*9/л	0,000 - 0,300	0,06
Базофилы (BASO), 10*9/л	0,000 - 0,200	0,03
Скорость оседания эритроцитов по Вестергрону, мм/час	2 - 15	15
IgE общий, МЕ/мл	0,0 - 24,3	13,8
Иммуноглобулин А, г/л	0,250 - 1,600	2,28
Иммуноглобулин G, г/л	4,60 - 12,40	13,5
Иммуноглобулин М, г/л	0,45 - 2,10	1,25
С-реактивный белок, мг/л	0,0 - 5,0	2,9

По данным морфологического и микробиологического анализа мокроты определяется измененный характер – гнойная, высокий уровень лейкоцитов и альвеолярных макрофагов, как проявление выраженного воспаления дыхательных путей, при микробиологическом обследовании выявлен рост *Streptococcus pneumoniae* 10*5 КОЕ/мл, *Staphylococcus aureus* 10*3 КОЕ/мл (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели морфологического и микробиологического анализа мокроты девочки Я.

Показатель	Норма	Результат
Консистенция		Вязкая
Характер		Гнойная
Эпителий плоский	единич.	Единичные в препарате
Эпителий цилиндрический	единич.	Единичные в препарате
Альвеолярные макрофаги, в п/зр	единич.	10-20 в п/зр, скопления
Лейкоциты	незнач. кол-во	50-100 в п/зр
Эритроциты	единич.	Единичные
Флора, КОЕ/мл	отрицат.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 10*5 <i>Staphylococcus aureus</i> 10*3

По данным компьютерной томографии органов грудной полости - КТ-признаки смешанных бронхоэктазов (В4,5,7 справа); проявления обструктивного бронхита с вероятным бронхиолитом на базальном уровне (Рисунок 18).

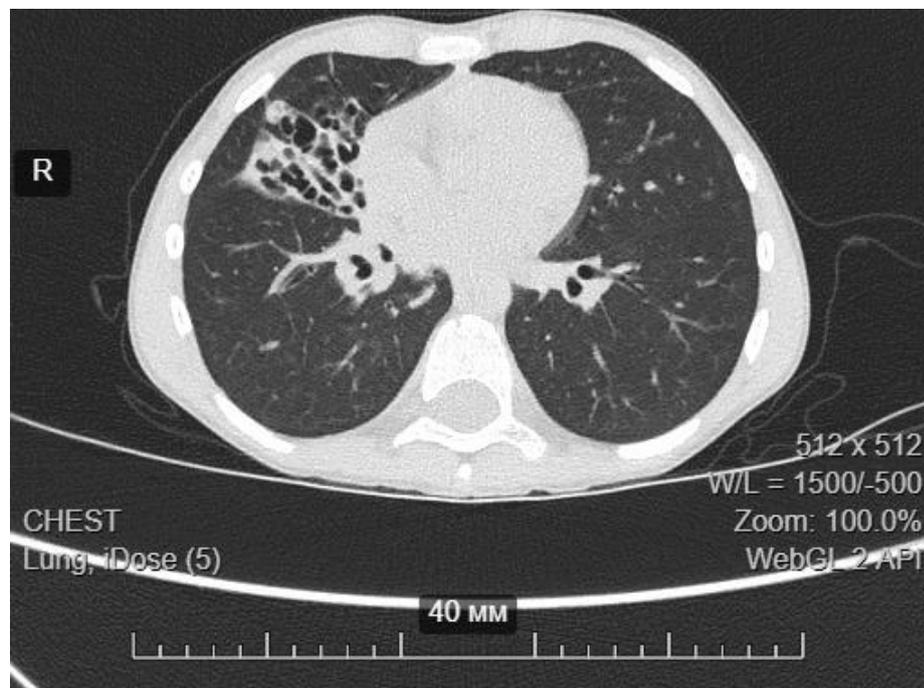


Рисунок 18 – КТ органов грудной полости девочки Я., 9 лет.

По данным компьютерной томографии придаточных пазух носа - признаки риносинусита. Невыраженное смещение носовой перегородки (Рисунок 19).

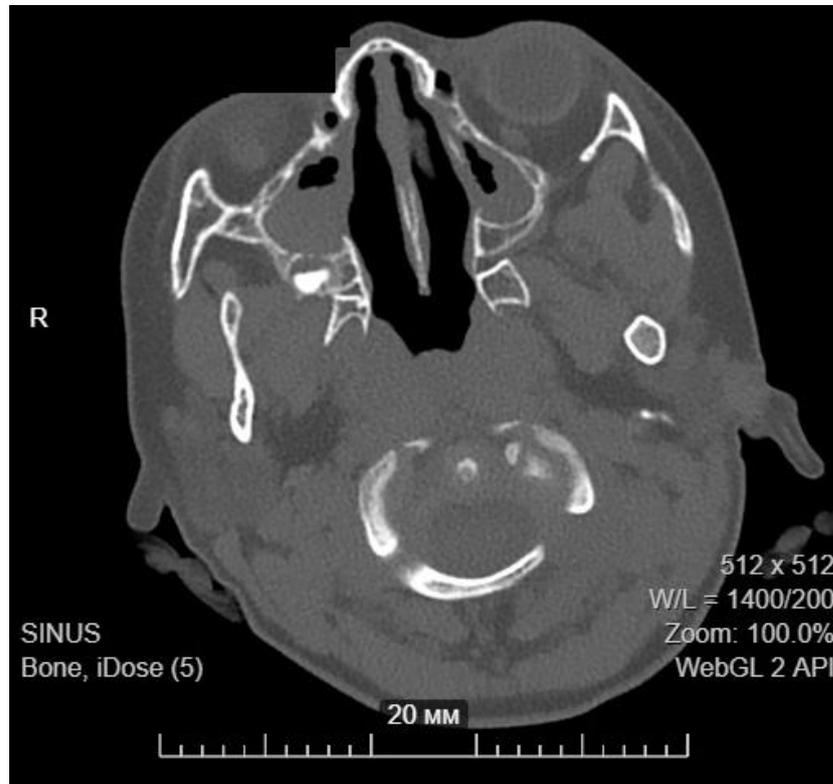


Рисунок 19 – КТ придаточных пазух носа девочки Я., 9 лет.

С целью оценки состояния сердца проведено ультразвуковое исследование с доплерографией, по результатам которого ЭХОКГ-признаков пороков сердца не выявлено, пролапс митрального клапана, диагональные трабекулы в левом желудочке, размеры полостей в норме, сократимость миокарда в норме.

По результатам функциональной оценки состояния органов дыхания - Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе 14 ppb (N 10-20ppb). По данным пульсоксиметрии признаков гипоксемии в покое не выявлено: SpO₂=96% при ЧСС 112 уд/мин. Спирометрия: исходно выраженные смешанные нарушения вентиляции, с преобладанием рестриктивного компонента (ЖЕЛ - 62,1%, ФЖЕЛ - 65,4%, ОФВ₁ - 72,8%, ПОС - 68,1%, МОС25 - 73,9%, МОС50 - 83,4%, МОС75 - 102,0%). Проба с бронхолитиком положительная ОФВ₁ +20% (180мл).

Ребенок консультирован ЛОР-врачом, которым верифицирован

хронический риносинусит и рекомендовано консервативное лечение патологии ЛОР-органов. По результатам консультации врача-сурдолога, диагностировано течение двустороннего среднего отита, рекомендовано наблюдение в динамике.

С целью исключения муковисцидоза проведен анализ на хлориды пота на аппарате «Макродакт». По результатам данного анализа уровень хлоридов пота составил 21 ммоль/л, что позволило исключить данный диагноз.

С целью определения подвижности цилиарного эпителия была повторно проведена браш-биопсия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, по результатам которой выявлены атипичные нарушение функции реснитчатого эпителия, в виде активного биения ресничек цилиарного эпителия, с измененным характером и повышенным уровнем частоты их движения (Таблица 12).

Таблица 12 – Исследование функции цилиарного эпителия слизистой оболочки носа девочки Я.

Показатель (норма)	Результат
Двигательная активность ресничек при увеличении x100 (норма – активное движение ресничек)	Активное движение ресничек на поверхности
Двигательная активность ресничек при увеличении x400	Активное движение ресничек на поверхности
Двигательная активность ресничек при увеличении x1000	Активное движение ресничек на поверхности
% клеток с подвижными ресничками в цельных эпителиальных пластах (норма-более 90%)	Более 80%
Характер движений ресничек (норма-ундулирующий)	Хаотичный, «дрожание»
Частота движения ресничек, Гц	15
Морфологические особенности клеток цилиарного эпителия	Реснички укороченные
Заключение	Отмечается увеличение частоты биения, изменение характера и формы реснички.

С целью генетического подтверждения заболевания проведено полное секвенирование генома, с последующим секвенированием по Сенгеру. В результате обнаружен ранее описанный в литературе вариант rs142371860 в гомозиготном состоянии в экзоне 3 из 17 гена *DRC1*, приводящий к формированию стоп-кодона и преждевременной трансляции p.Gln118Ter. Патогенные биаллельные варианты в гене *DRC1*, приводят к развитию первичной цилиарной дискинезии, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу.

Таким образом, учитывая клиничко-анамнестические данные, результаты проведенного обследования, у ребенка имеет место врожденный порок развития - вариант первичной цилиарной дискинезии, характеризующийся учащенным и несостоятельным биением ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей. Данный клинический вариант иллюстрирует особенности течения первичной цилиарной дискинезии, характерные для данной клиничко-генетической группы, а именно отягощенный, но относительно благоприятный неонатальный период, преобладание жалоб со стороны нижних дыхательных путей, над жалобами со стороны ЛОР-органов.

3.2.4. Общая характеристика недифференцированной группы пациентов, у которых не выявлены дефекты в генах, обуславливающих заболевание

Выборка детей с первичной цилиарной дискинезией, у которых не выявлены дефекты в генах, обуславливающих ПЦД, но у которых диагноз был подтвержден специфическими методами диагностики, составила 23 ребенка. Среди детей данной группы 6 (26%) человек имели обратное расположение внутренних органов, что позволило расценить их, как больных с синдромом Картагенера. Доношенными родились все 23 (100%) ребенка.

В перинатальном периоде изменения зарегистрированы у 12 (52,1%) детей. В анализируемой группе ринит новорожденных отмечен у 9 (39,1%) детей. Врожденная пневмония задокументирована у 6 (26%) детей. Признаки ОРДС, зарегистрированы у 3 (13%) новорожденных.

В данной группе детей дебют заболевания зарегистрирован в среднем в возрасте 10,7 месяца жизни [ДИ 1,6; 19,9], а диагноз верифицирован в среднем в возрасте 60 месяцев жизни [ДИ 38,17; 81,9].

При анамнестической оценке течения заболевания стойкий продуктивный кашель беспокоил детей в среднем с возраста 9,8 месяцев [ДИ 3,76; 15,9]. Стойкое затруднение носового дыхания отмечено у всех детей данной группы, и в среднем дебютировало с 19,27 месяцев жизни [ДИ 4,76; 33,78]. Рецидивирующие респираторные инфекционные заболевания в среднем дебютировали с возраста 7,8 месяцев [ДИ 3,6; 12,0].

Со стороны ЛОР-органов у 15 (65,21%) детей отмечались рецидивирующие риносинуситы, дебют которых регистрировался с возраста 30 месяцев [ДИ 15,4; 44,6]. Со стороны органов слуха хронические средние отиты задокументированы у 15 (65,21%) детей, с возраста 22 месяцев [ДИ 4,99; 39,13].

При оценке физического развития по перцентильным таблицам дети были представлены во всех коридорах от 3 до 90 центиля, однако медиана массы и роста соответствовала 50 центиллю.

По данным перкутанной пульсоксиметрии в четвертой группе детей с первичной цилиарной дискинезией отмечен нормальный уровень сатурации кислорода в крови, составивший 97,78% [ДИ 97,14; 98,42].

По результатам КТ органов дыхания у 16 (69,56%) определялись структурные изменения легких в виде ателектазов в области средней и нижних долей. Самой распространенной локализацией поражения являлась средняя доля легкого (S4, S5), изменения в которой определялись у 13 (81,25%) больных.

Оценка функции внешнего дыхания осуществлялась ежегодно всем детям, которые могли качественно выполнить дыхательные маневры и были комплаентны исследованию. Значение форсированной жизненной емкости легких в четвертой группе детей составило в среднем 82,67% [ДИ 78,76; 86,58]. Показатели $ОФВ_1$ у детей четвертой группы соответствовали нижней границе нормы и составили 83,07% [ДИ 78,31; 87,83]. По результатам бодиплетизмографии бронхиальное сопротивление составило в среднем 129,5%

[ДИ 116,47; 142,54], показатели остаточного объема легких - 179,4% [ДИ 165,0; 193,8], что свидетельствовало о значимых обструктивных нарушениях и формировании «воздушных ловушек». Показатели ОЕЛ были сопоставимы с общей группой и составили 108,97% [ДИ 104,3; 113,63].

По результатам осмотра ЛОР-врача и сурдолога определялись явления хронического риносинусита, хронического среднего отита и кондуктивная тугоухость. Признаки хронического риносинусита верифицированы у 15 (65,2%) детей. Хронический средний отит диагностирован у 11 (47,8%) детей, среди которых у 2 (8,6%) выявлена кондуктивная тугоухость различной степени.

Клинический пример №4.

Мальчик Д., 10 лет, наблюдается в институте Вельтищева с 2019 года, в связи с жалобами на стойкий кашель, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, периодическое затруднение носового дыхания.

Из анамнеза известно, что мальчик родился здоровым. В возрасте 6 месяцев диагностировано обратное расположение внутренних органов. В возрасте 12 месяцев отмечался эпизод подъема температуры тела, с малопродуктивным кашлем, что было расценено как явления острого бронхита. После проведенной антибактериальной терапии ребенок выздоровел. С 2-х лет отмечаются жалобы на стойкое затруднение носового дыхания. ЛОР-врачами данное состояние расценивалось как явления круглогодичного аллергического ринита. С 3-х лет появились жалобы на ежедневный малопродуктивный кашель. В возрасте 5х лет эпизод внебольничной двусторонней пневмонии. В рамках госпитализации родителям порекомендовали обратиться в институт Вельтищева с целью исключения синдрома Картагенера, учитывая инверсию внутренних органов и жалобы со стороны респираторного тракта. В возрасте 6 лет мальчик госпитализирован в отделение пульмонологии института Вельтищева.

При поступлении состояние средней тяжести, температура тела 36,6°С, ЧСС 103 уд.в мин., АД 110/64мм.рт.ст. ЧД 22 в мин. Мальчик активен, аппетит и сон сохранены. Кожа чистая, свободная от инфекционной и аллергической сыпи. Видимые слизистые влажные, чистые. Зев не гиперемирован, наложений нет.

Носовое дыхание затруднено, выделений нет. Кашель продуктивный с выделением прозрачной мокроты. В легких дыхание проводится во все отделы равномерно, выслушиваются единичные средне-пузырчатые хрипы преимущественно в среднем отделе справа. Одышки нет при физической нагрузке. Тоны сердца ясные, ритмичные, верхушечный толчок определяется справа. Живот обычной формы, мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и мочеиспускание в норме.

В рамках госпитализации проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование. В общем анализе крови и биохимическом анализе признаков воспалительного процесса не выявлялось, однако при оценке гуморального звена иммунитета обращает внимание повышение уровня IgE общий, МЕ/мл 0,0 – 48,0 253,2 (Таблица 13).

Таблица 13 – Лабораторные показатели гемограммы мальчика Д.

Показатель	Норма	Результат
Лейкоциты(WBC), 10 ⁹ /л	4,50 - 11,50	7,25
Гемоглобин(HGB), г/л	110 - 140	133
Нейтрофилы(NEU), 10 ⁹ /л	1,50 - 8,50	2,89
Лимфоциты (LYM), 10 ⁹ /л	2,00 - 10,50	2,75
Моноциты (MONO), 10 ⁹ /л	0,24 - 0,60	0,97
Эозинофилы (EOS), 10 ⁹ /л	0,000 - 0,300	0,61
Скорость оседания эритроцитов по Вестергрену, мм/час	2 - 15	6
IgE общий, МЕ/мл	0,0 – 48,0	253,2
Иммуноглобулин А, г/л	0,180 - 1,500	0,97
Иммуноглобулин G, г/л	4,20 - 12,00	7,96
Иммуноглобулин М, г/л	0,45 - 2,10	1,11
С-реактивный белок, мг/л	0,0 - 5,0	0,8

По данным морфологического и микробиологического анализа мокроты определяется измененный характер – гнойная, умеренное повышение уровня

лейкоцитов и альвеолярных макрофагов, как проявление хронического воспаления дыхательных путей, при микробиологическом обследовании выявлен рост *Haemophilus influenzae* 10^3 КОЕ/мл (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели морфологического и микробиологического анализа мокроты мальчика Д.

Показатель	Норма	Результат
Консистенция		Вязкая
Характер		Гнойная
Эпителий плоский	единич.	Единичные в препарате
Альвеолярные макрофаги, в п/зр	единич.	2-3 в п/зр, скопления
Лейкоциты	незнач. кол-во	5-7 в п/зр
Флора, КОЕ/мл	отрицат.	<i>Haemophilus influenzae</i> 10^3

По данным КТ органов грудной полости - картина может соответствовать синдрому Картагенера. Признаки фиброателектаза средней доли, S4,5 справа; проявления обструктивного бронхита (Рисунок 20).

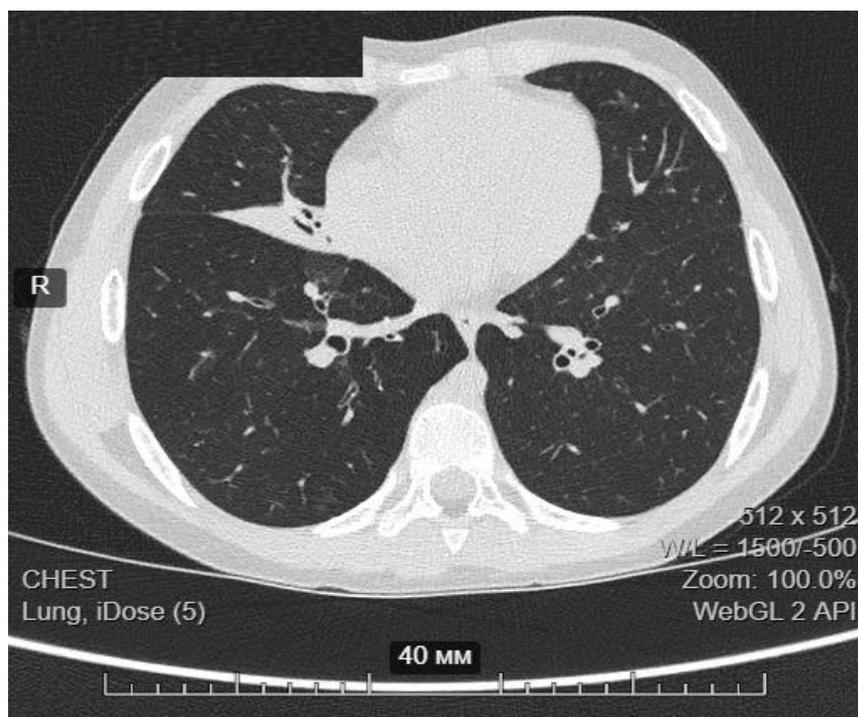


Рисунок 20 – Компьютерная томограмма органов грудной полости больного Д.

По данным компьютерной томографии придаточных пазух носа - КТ-признаки проявлений этмоидита, двустороннего гайморита, ринита, двустороннего среднего отита (Рисунок 21).

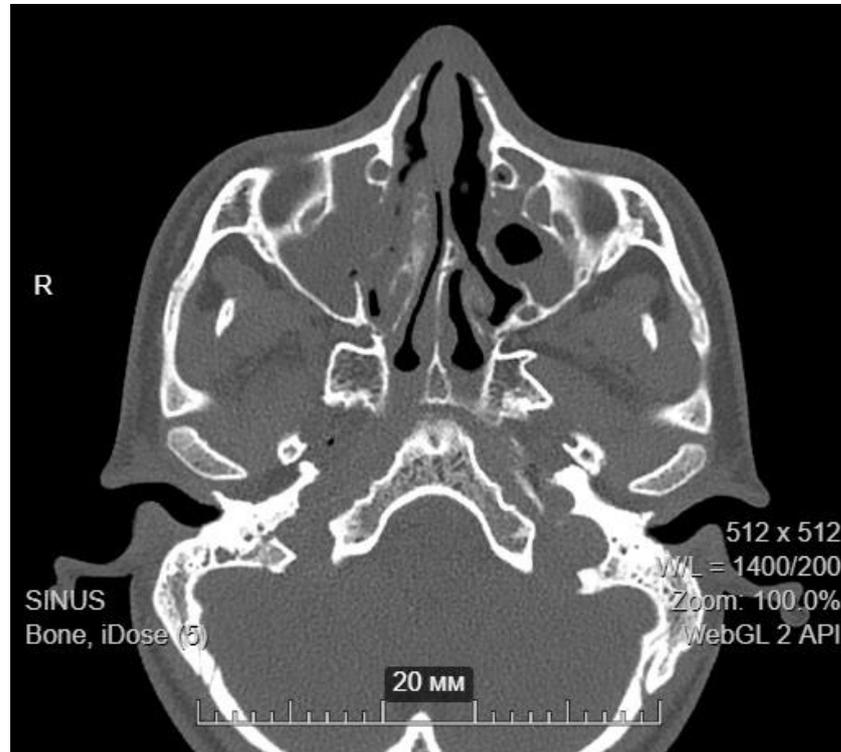


Рисунок 21 – Компьютерная томограмма придаточных пазух носа больного Д.

С целью оценки состояния сердца проведено ультразвуковое исследование с доплерографией, по результатам которого выявлены ЭХОКГ-признаки декстрокардии: левосформированное праворасположенное сердце с "зеркальной" инверсией камер. Размеры полостей в норме.

По результатам функциональной оценки состояния органов дыхания - Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе 7,3 ppb (N 10-20ppb). По данным пульсоксиметрии признаков гипоксемии в покое не выявлено: SpO₂=98% при ЧСС 110 уд/мин. Спирометрия: Исходно - легкое снижение вентиляции дистальных бронхов, проба с базисной терапией положительная. (ЖЕЛ - 93,7%, ФЖЕЛ - 94,3%, ОФВ₁ - 94,6%, МОС₂₅ - 89,9%, МОС₅₀ - 91,4%, МОС₇₅ - 64,0%).

Ребенок консультирован ЛОР-врачом, которым верифицирован хронический риносинусит, вне обострения и рекомендовано консервативное

лечение. По результатам консультации врача-сурдолога, диагностирована дисфункция слуховых труб, рекомендовано наблюдение в динамике.

С целью исключения муковисцидоза проведен анализ на хлориды пота на аппарате «Макродакт». По результатам данного анализа уровень хлоридов пота составил 40 ммоль/л (0-60 ммоль/л – отрицательный), что позволило исключить у пациента муковисцидоз.

С целью определения подвижности цилиарного эпителия проведена браш-биопсия слизистой оболочки верхних дыхательных путей (Таблица 15)

Таблица 15 – Исследование функции цилиарного эпителия слизистой оболочки носа мальчика Д.

Показатель (норма)	Результат
Двигательная активность ресничек при увеличении x100 (норма – активное движение ресничек)	Дифференцируется слабое биение ресничек
Двигательная активность ресничек при увеличении x400	Дифференцируется слабое биение ресничек
Двигательная активность ресничек при увеличении x1000	Достаточно активное биение ресничек
% клеток с подвижными ресничками в цельных эпителиальных пластах (норма-более 90%)	Более 90%
Характер движений ресничек (нормо-ундулирующий)	Местами пульсирующее, наблюдается асинхронность движения ресничек
Частота движения ресничек Гц (норма 6,0-8,0 Гц)	Частота движения ресничек от 3,5 до 5
Морфологические особенности клеток цилиарного эпителия	Без существенных особенностей
Заключение	Снижение функции цилиарного эпителия за счет снижения частоты и измененного характера движений

По результатам которой выявлены атипичные нарушение функции реснитчатого эпителия, в виде снижения частоты и характера движения цилий

Таким образом, с учётом клинико-анамнестических данных, результатов проведенного обследования у ребенка был установлен врожденный порок развития: первичная цилиарная дискинезия – синдром Картагенера.

С целью генетического подтверждения заболевания проведено полное секвенирование генома. По результатам которого вариантов генов, обуславливающих течение основного заболевания не выявлено.

Данный клинический вариант иллюстрирует особенности течения первичной цилиарной дискинезии, характерные для всей данной клинико-генетической группы, а именно вялотекущий, скрытый вариант клинического течения, при котором отмечается относительно благоприятный неонатальный период, не выраженная картина поражения верхних дыхательных путей, однако несмотря на это, при обследовании отмечаются все значимые признаки хронического воспаления дыхательных путей.

3.3. Алгоритм диагностики пациентов с первичной цилиарной дискинезией

Первичная цилиарная дискинезия - заболевание с широким спектром фенотипических проявлений, характеризующихся клинической гетерогенностью. В настоящий момент не существует «золотого» метода диагностики и, что важнее, маршрутизации диагностического пути пациентов с подозрением на данное заболевание. Спорным и сомнительным, так же является отправная точка инициации диагностических мероприятий. Вопрос верификации ПЦД, является актуальной проблемой современной педиатрии и детской пульмонологии.

Пульмонологические сообщества едины во мнении, что инициальным для проведения специфических диагностических мероприятий являются клиничко-анамнестические характеристики пациентов. С данной целью под эгидой европейского респираторного общества в 2016г разработана шкала диагностики ПЦД (PICADAR), применяемая у пациентов с подозрением на течение ПЦД и апробированная на 93 пациентах, с данным заболеванием. Шкала включает в себя описанные ранее критерии (Таблица 1).

Учитывая тот факт, что среди нашей когорты пациентов только у 36,25% пациентов выявлялась инверсия внутренних органов, 63,75% пациентов могут быть пропущены в процессе анализа по шкале PICADAR. Дополнительно необходимо отметить третью группу пациентов, среди которых инверсия внутренних органов встречалась у 7,14% пациентов, таким образом, подавляющее большинство пациентов данной клиничко-генетической группы не могут получить при оценке больше 10 баллов. Помимо чувствительности, важным является отметить недостаточные показатели специфичности, в связи с сильной зависимостью всей шкалы от наличия инверсии внутренних органов, которая встречается в меньшем проценте случаев среди пациентов с первичной цилиарной дискинезией.

Анализ показателей данной шкалы у пациентов с муковисцидозом также ставит ряд вопросов. Для пациентов с муковисцидозом характерны респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде, вовлечение верхних

дыхательных путей, в виде рецидивирующих ринитов, а также у детей, страдающих данным заболеванием, регулярно отмечаются явления среднего отита, нередко сопровождающиеся отореей [90]. При оценке по шкале PICADAR у пациентов с муковисцидозом и третьей клинико-генетической группой первичной цилиарной дискинезии значимых отклонений не определяется.

Таким образом, с целью инициации диагностического процесса потребовалась модификация шкалы, что и было предложено нами по результатам проведенного анализа клинико-anamnestических данных (Таблица 16).

Таблица 16 – Модифицированная шкала PICADAR.

Вопрос	Балл
Родился ли ребенок доношенным?	6
Отягощён ли у ребенка неонатальный период?	10
Были ли у ребенка в раннем неонатальном периоде пневмонии?	6
Были ли у ребенка в раннем неонатальном периоде состояния, требующие кислородной поддержки?	3
Были ли у ребенка в неонатальном периоде проявления ринита новорожденных?	7
Имеется ли у ребенка аномальное расположение внутренних органов?	18
Имеется ли у ребенка ежедневный продуктивный кашель к возрасту 1 года жизни?	10
Были ли госпитализации в стационар в связи с обострениями бронхолегочных заболеваний на 1-м году жизни?	10
Имеется ли стойкое затруднение носового дыхания к возрасту 1 года?	10
Отмечались ли эпизоды среднего отита в возрасте до 2-х лет?	8
Регистрируются ли рентгенологические признаки ателектаза средней доли?	6
Отягощён ли семейный анамнез по хроническим бронхолегочным, либо оториноларингологическим заболеваниям?	6

Учитывая закономерности развития заболевания, шкала PICADAR была модифицирована, в виде дополнения ряда вопросов, касающихся: проявлений заболевания в неонатальном периоде; дебюта симптомов и сочетанных патологических состояний; степени вовлечения легочной ткани в патологический процесс; поражения со стороны придаточных пазух носа и органов слуха.

Применение модифицированной шкалы, адаптированной для лиц старше 2-х лет, позволяет повысить качество медицинской помощи, и эффективность диагностических мероприятий.

В ходе разработки шкалы, были собраны неонатальные данные, включающие в себя патологические состояния и изменения характерные для ПЦД, были сопоставлены клиничко-анамнестические данные, а также изменения со стороны ЛОР-органов. Включен семейный анамнез, а именно: наличие у родственников бронхоэктазов, рецидивирующих бронхолегочных инфекционных заболеваний, хронических патологических состояний со стороны ЛОР-органов. Таким образом, было выделено 12 переменных, упоминаемых в шкале. Опытная группа состояла из 80 пациентов с подтвержденным диагнозом ПЦД. Средний возраст на момент включения в анализ составлял 8 лет 5 месяцев (1-16 лет). На основе этого, с учётом частоты встречаемости признака, каждая переменная была стратифицирована соответствующим баллом.

Модифицированная шкала предиктивной диагностики ПЦД включает основные клиничко-анамнестические критерии, с целью ориентации медицинского персонала в необходимости инициировать специфические методы диагностики, а также продолжения диагностического поиска при получении отрицательного результата, по данным отдельно взятого специфического метода.

При оценке чувствительности и специфичности, модифицированной нами шкалы, чувствительность составила 96,25%, а специфичность 97,5%, что позволяет рекомендовать её к применению врачам педиатрам и пульмонологам. При получении ≥ 75 баллов вероятность ПЦД составляет 90,25%, при получении ≥ 80 баллов вероятность составляет более 95%

Для проверки модифицированной шкалы PICADAR использовались данные независимой выборки из 100 детей с диагнозом первичная цилиарная дискинезия (ПЦД+) и 100 детей без диагноза первичная цилиарная дискинезия (ПЦД-). Данные для анализа были доступны у всех 100% (n=200) человек. В группе ПЦД+ 45% пациентов составляли лица мужского пола, а группе ПЦД- распределение по полу было равномерным: по 50% составляли представители мужского и женского

пола. Средний возраст в группе ПЦД+ на момент оценки составлял 9,5 лет [ДИ95 8,23; 10,87], а в группе ПЦД- на момент оценки - 9 лет 10 месяцев [ДИ95 8,51; 11,25]. При оценке распределения пациентов и приверженности контрольной группе ПЦД+/ПЦД-, выявлялась достоверность данной шкалы (Рисунок 22).

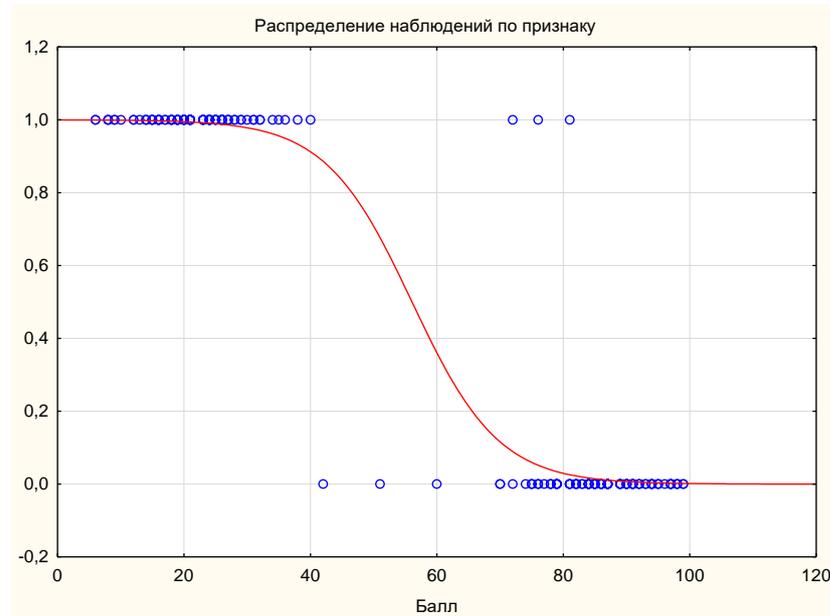


Рисунок 22 – Распределение пациентов контрольной группы по количеству баллов, полученных в модифицированной шкале PICADAR.

Для повышения эффективности диагностических мероприятий, нами предложен алгоритм ведения пациентов с подозрением на ПЦД, учитывая возрастные особенности течения заболевания.

При осмотре пациента с рядом признаков хронического заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов, рекомендовано включать в дифференциально диагностический алгоритм первичную цилиарную дискинезию. К признакам, характерным для пациентов с ПЦД относится:

- Ежедневный кашель, сопровождающийся продуктивным компонентом;
- Ежедневное затруднение носового дыхания, сопровождающееся отделяемым из носовых ходов, вне зависимости от сезона, времени суток и контакта с определенными поллютантами, либо аллергенами;

- Рецидивирующий характер респираторных инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей;
- Рецидивирующий характер инфекционных заболеваний ЛОР-органов, сопровождающийся гиперплазией лимфоидной ткани в носоглотке, либо продуктивными компонентами в полостях среднего уха.

Пациенты с выявленными изменениями должны быть обследованы на наличие, либо отсутствие хронического прогрессирующего заболевания – первичной цилиарной дискинезии. Инициальным этапом диагностических мероприятий является анкетирование пациентов с применением предиктивных шкал, а именно PICADAR для детей до 2-х лет (Таблица 1), и модифицированной шкалы PICADAR для лиц старше 2-х лет (Таблица 16). При получении положительного результата путем анкетирования пациента рекомендовано продолжить диагностический поиск для подтверждения гипотезы о наличии у пациента первичной цилиарной дискинезии.

Последующие этапы диагностических мероприятий рекомендовано проводить в специализированных отделениях, имеющих соответствующий клинический опыт.

С целью оценки цилиарной дискинезии, функционального нарушения реснитчатого эпителия проводится непосредственная оценка биения цилии с последующей её характеристикой. Оценка биения в настоящий момент проводится методами высокоскоростного видеоассистированного анализа, либо компьютеризированной световой микроскопии биоптатов слизистой оболочки носа или бронхов. Проведение данного исследования требует строгой приверженности правилам забора, транспортировки и подготовки анализируемого материала в максимально короткие сроки. Щеточный биоптат слизистой оболочки носа или бронха непосредственно после забора помещают в подогретый до 37°C изотонический раствор натрия хлорида, с последующей немедленной транспортировкой материала специалисту для анализа, в течение 15-20 минут с момента забора. При заборе в изотонический раствор меньшей температуры, либо доставке материала более чем через 20 минут с момента забора, закономерно

наблюдается снижение частоты биения цилиарного эпителия и нарушение характера биения, что может привести к ошибочному заключению. В ходе оценки биения специалист характеризует функциональное состояние цилиарного эпителия по степени визуализации движения при различных степенях увеличения, оценивает процент подвижных ресничек, характер биения и морфологические особенности анализируемых цилий. Необходимость во всеобъемлющей характеристике биения обусловлена различными вариантами нарушения функции цилии, от снижения частоты и отсутствия биения, до уменьшения числа клеток с нормально функционирующими ресничками. Важно отметить, что оценка подвижности цилиарного эпителия проводится только при наличии характерной клинической картины. Изолированная оценка подвижности цилиарного эпителия, несмотря на свою высокую чувствительность, характеризуется несколько более низкой специфичностью, что обусловлено трудностью дифференцировки первичной и вторичной цилиарной дискинезии, однако характерная клинико-анамнестическая картина, оцениваемая с помощью предиктивных шкал, позволяет повысить точность дифференциации вида цилиарной дискинезии. При выявлении нормального функционирования цилиарного эпителия не рекомендовано отвергать гипотезу о наличии первичной цилиарной дискинезии. Следует прибегнуть к структурной оценке реснитчатого эпителия. При выявлении аномального функционирования цилиарного эпителия, по совокупности данных, может быть установлен диагноз первичной цилиарной дискинезии.

Структурная оценка реснитчатого эпителия проводится методом просвечивающей/трансмиссионной электронной микроскопии.

Забор цилиарного эпителия допустимо осуществлять аналогичным способом, как и при оценке функции реснитчатого эпителия, однако с целью эффективной транспортировки материала, биоптат первично фиксируют в 2,5% растворе глутарового альдегида и при необходимости отсроченного анализа (не более 2-х недель), хранят в холодильной камере при температуре + 4-6°C.

В ходе оценки ультраструктуры цилиарного эпителия дают характеристику следующим структурным элементам:

- Наружные динеиновые ручки;
- Стыковочные белки наружных динеиновых ручек;
- Внутренние динеиновые ручки;
- Дуплеты микротрубочек;
- Центральная пара;
- Радиальные спицы;
- Нексиновые связки.

Ключевым при оценке ультраструктуры цилиарного эпителия является тотальность выявленных нарушений. Выявляемые нарушения в отдельных цилиях не являются основанием для заключения в пользу гипотезы о наличии первичной цилиарной дискинезии. При выявлении однотипных структурных нарушений ультраструктуры цилии в широкой массе биоптатов и характерной клиничко-анамнестической картине, диагноз: Первичной цилиарной дискинезии, может считаться обоснованным и корректным.

При отрицательном результате анализа структурных нарушений реснитчатого эпителия, рекомендуется повторное проведение оценки функции цилиарного эпителия. Получение двух отрицательных результатов подвижности цилиарного эпителия, отрицательного результата по данным электронной микроскопии цилиарного эпителия, и отсутствие выявленных генетических вариантов, ответственных за развитие первичной цилиарной дискинезии, является основанием для исключения ПЦД из дифференциально диагностического поиска.

Описанный диагностический путь характеризуется высокой суммарной чувствительностью и специфичностью, что позволяет достоверно подтвердить, либо исключить наличие характерных для ПЦД изменений (Рисунок 23).

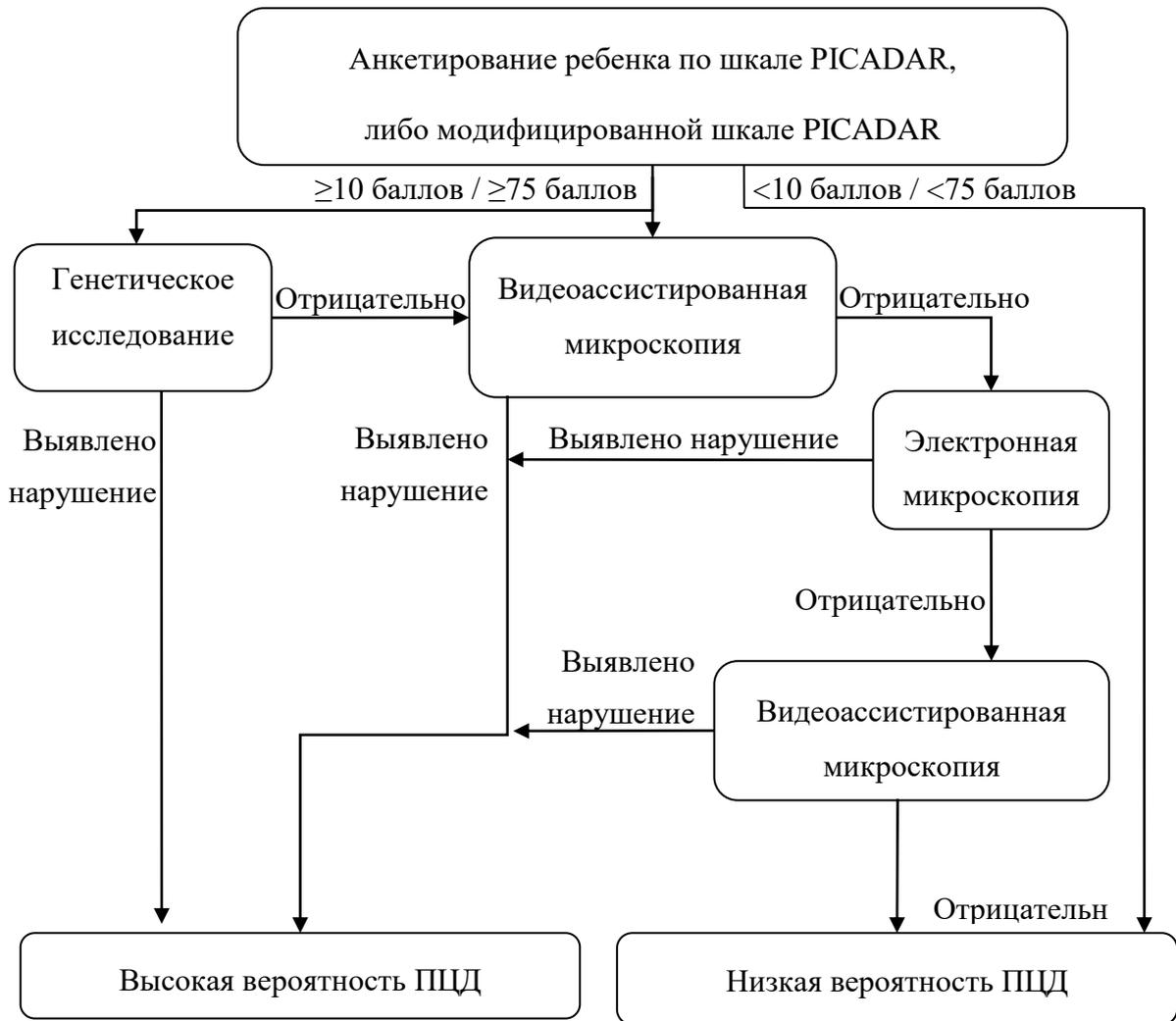


Рисунок 23 – Алгоритм верификации первичной цилиарной дискинезии.

При соблюдении данного алгоритма, проводимая оценка ультраструктурных нарушений мерцательного эпителия, оценка функциональных нарушений и выявление генетического субстрата заболевания, позволяет не только верифицировать заболевание, но и дать всестороннюю характеристику состояния мерцательного эпителия, вплоть до молекулярной основы патологии.

3.4. Закономерности развития первичной цилиарной дискинезии в зависимости от клинико-генетического варианта

В настоящее время первичная цилиарная дискинезия врачами клиницистами и медицинскими генетиками рассматривается по-разному. Медицинскими генетиками первичная цилиарная дискинезия расценивается в соответствии с классификацией в зависимости от генотипа. Таким образом, выделяют 47 типов заболевания, однако они изолированы от фенотипа. Фенотипические особенности, оцениваемые врачами клиницистами, характеризуют ПЦД, как гомогенное заболевание с незначительными различиями среди пациентов. Однако, несмотря на выявляемые различия в семиотике заболевания, определенные в ходе данной работы, важно отметить и существующие различия в хронологической эволюции патологического процесса. Таким образом, представляется важным доказать фенотипическую неоднородность детей с ПЦД.

В ходе исследования была дана хронологическая характеристика дебюта основных клинических проявлений заболевания, как для общей группы детей, так и для каждой из анализируемых клинико-генетических групп по отдельности. Знание о хронологических различиях течения заболевания позволяет не только сегрегировать группы ПЦД, но и сформировать дифференцированный подход к ведению детей, а также попытаться спрогнозировать течение заболевания.

Были выделены хронологически важные этапы течения ПЦД, а именно:

- Дебют ежедневного продуктивного кашля;
- Первый эпизод респираторного заболевания;
- Дебют развития стойкого затруднения носового дыхания;
- Первый эпизод острого риносинусита;
- Первый эпизод острого среднего отита;
- Возраст верификации диагноза ПЦД.

В ходе исследования были получены данные, позволяющие охарактеризовать в отношении этих признаков каждую группу в отдельности.

Для выявления закономерностей развития и групповых различий,

изначально нами была дана хронологическая характеристика в целом для общей группы обследованных детей (n=80). Для общей группы был определен средний возраст дебюта ежедневного кашля - 6 месяцев 4 дня жизни [ДИ 3,03; 8,94]. Дебют ежедневного кашля играет ключевую роль для врачей педиатров и пульмонологов для включения пациентов в дифференциально диагностический поиск и исключения ПЦД, для которой характерен ежедневный продуктивный кашель уже с первых дней жизни.

Необходимым для корректного понимания заболевания и особенностей его течения, является знание среднего возраста первого эпизода респираторного заболевания. В общей группе детей в среднем первый эпизод респираторного заболевания, зарегистрированный по данным медицинской документации, составил 5,9 месяцев [ДИ 2,87; 8,99]. Генез кашля может быть обусловлен, как декомпенсацией механизмов эвакуации мокроты из нижних дыхательных путей, так и раздражением кашлевых рецепторов верхних дыхательных путей, за счет нарушения оттока слизи из полостей носа.

Возраст дебюта стойкого затруднения носового дыхания, после которого родители стали отмечать ежедневное затруднение носового дыхания, а не кратковременные эпизоды, продолжительностью в несколько минут/часов, в общей группе детей составил 9,6 месяца [ДИ 4,71; 14,55]. Данный показатель позволяет усомниться в главенствующей роли генеза кашля, как проявления раздражения верхних дыхательных путей, у детей с ПЦД.

Несмотря на манифестацию стойкого затруднения носового дыхания в течение первого года жизни, обращала на себя внимание условная доброкачественность жалобы, что характеризовалось длительным промежутком времени, при котором затруднение носового дыхания сопровождалось слизистым отделяемым, без признаков присоединения инфекции. Средний возраст первого эпизода острого риносинусита, потребовавшего назначения специализированного лечения, в общей группе детей составил 32 месяца [ДИ 25,09; 38,90]. Вовлечение в процесс придаточных пазух носа, связано с патологическим состоянием органов слуха в целом, учитывая существующие анатомические коммуникаций.

Средний возраст первого эпизода среднего отита у детей общей группы составил 25 месяца 12 дней жизни [ДИ 15,83; 35,04]. Несмотря на кажущееся наличие взаимосвязи со стойким затруднением носового дыхания и острым риносинуситом, более ранний возраст манифестации острого среднего отита может быть обусловлен более чёткой его диагностикой ввиду яркой клинической картины и выраженного болевого синдрома.

Возраст верификации заболевания связан с широким спектром переменных, таких как осведомленность врачей, выраженность клинических проявлений, наличие анатомических аномалий, позволяющих заподозрить течение ПЦД в ранние сроки. Однако, несмотря на значимость данных переменных, влияние их на срок верификации заболевания было распределено равномерно среди анализируемых детей, как в каждой отдельной, так и в общей группе. Средний возраст верификации диагноза ПЦД составил 70 месяцев и 22 дня жизни [ДИ 57,91; 83,53]. В итоге, с момента появления стойких жалоб на ежедневный кашель, до верификации диагноза заболевания, в среднем проходило более, чем 5 лет и 2 мес, в течение которых, диагноз не устанавливался. Ребенок неоднократно госпитализировался, находился под наблюдением врачей, его заболевание эволюционировало и прогрессировало, а в органах дыхания формировались необратимые структурные изменения.

С целью определения различий между каждой из групп пациентов с ПЦД, нами была дана хронологическая характеристика показателей у детей из клинико-генетических групп.

Оценивая все группы в целом и обращая внимание на конкретные хронологические признаки заболевания, а не групповую принадлежность изменений, были выявлены особенности в каждом анализируемом признаке. При оценке показателей возраста дебюта ежедневного кашля, обращает на себя внимание третья группа детей, в которых данный показатель составил 0,8 месяцев жизни [ДИ 0,35; 1,35], что значительно отличается от показателей среди других групп: в 1 группе - 5,8 месяцев [ДИ 1,2; 10,46]; 2 группе - 5,9 месяца [ДИ 1,3; 9,2], 4 группе - 9,8 месяцев [ДИ 3,76; 15,9], и общей группе - 6,12 месяца [ДИ 3,03;

8,94]. Таким образом, среди данных детей можно предположить ранние изменения со стороны дыхательной системы, провоцирующие избыточную выработку муцина, приводящего к раздражению кашлевых рецепторов.

При оценке возраста дебюта стойкого затруднения носового дыхания на первый план выступает вторая группа детей, в которой средний возраст этого проявления составил 1,2 месяца [ДИ 0,2; 2,1], и значимо опережал показатели среди детей других групп: в 1 группе – 6,0 месяцев [ДИ 0,6; 11,4], в 3 группе - 9,45 месяцев [ДИ 0,89; 18,0], в 4 группе - 19,27 месяцев [ДИ 4,76; 33,78], в общей группе - 9,6 месяцев [ДИ 4,71; 14,55]. Таким образом, среди детей второй группы можно ожидать более выраженные проявления со стороны ЛОР-органов, однако возраст манифестации описанных жалоб характеризует непосредственно сроки декомпенсации механизмов мукоцилиарного клиренса верхних дыхательных путей. Необходимо дополнительно отметить, что нормальный мукоцилиарный клиренс верхних дыхательных путей является одним из элементов противомикробного барьера с их стороны. На дополнительное раздражение данными агентами организм компенсаторно повышает выработку слизистого секрета, что усиливает непроходимость верхних дыхательных путей, преимущественно обусловленную отеком слизистой оболочки и формированием слизистых «пробок».

При оценке показателей возраста дебюта острых респираторных инфекционных заболеваний выделяется вторая группа детей, среди которых данный показатель составил 2,15 месяца [ДИ 0,18; 4,12], дополнительно стоит отметить третью группу, в которой средний возраст данного показателя составил 3,25 месяца [ДИ 0,24; 6,25]. Первая и четвертая группы характеризуются более поздним «стартом» острых респираторных заболеваний, а именно в возрасте 7,36 месяца [ДИ 2,4; 9,92] и 7,8 месяца [ДИ 3,6; 12,0] соответственно, что соотносится с показателем общей группы - 5,9 месяцев [ДИ 2,87; 8,99]. Показатель дебюта острого респираторного заболевания характеризует временной промежуток, в котором произошла декомпенсация механизмов, направленных на удаление слизистого секрета из нижних дыхательных путей, функционирующих в

дополнение к биению ресничек цилиарного эпителия. Некоторая близость данного показателя среди детей второй и третьей группы, возможно, отражает различный генез острых респираторных заболеваний. Для пациентов третьей группы характерными являются ранние проявления застоя муцина в нижних дыхательных путях, в связи с чем, предположительно, происходила экспансия патогенной микрофлоры на «питательную среду» (гликопротеиды муцина дыхательных путей). В случае же со второй группой, первичной по отношению к респираторным инфекциям, является избыточная выработка слизи верхними дыхательными путями, которая в последующем приводит к избыточному раздражению нижних дыхательных путей и обсеменению их патогенной микрофлорой, изначально локализуемой в верхних дыхательных путях.

При оценке показателей дебюта поражения ЛОР-органов, на первый план выступает возраст манифестации острого среднего отита, опережающий диагностику, и возраст регистрации явлений острого риносинусита. В общей группе детей острый средний отит регистрировался в среднем в возрасте 25,4 месяца [ДИ 15,83; 35,04], а первый зарегистрированный эпизод острого риносинусита - в возрасте 32,0 месяцев [ДИ 25,09; 38,90]. Данные возрастные показатели, вероятно, обусловлены степенью проявлений и выраженностью жалоб. Эпизоды отитов у детей раннего возраста сопровождаются сильным болевым синдромом и, в ряде случаев сопровождаются перфорацией барабанной перепонки и отореей. Выраженность проявлений может обуславливать скорость оказания медицинской помощи и чёткость регистрации данных эпизодов, лечение которых, в подавляющем большинстве случаев, проводилось под контролем ЛОР-врачей. Эпизоды риносинуситов в ряде случаев диагностировались без участия оториноларингологов и, соответственно лечение проводилось исключительно врачами-педиатрами, что уменьшало чёткость в регистрации этих эпизодов.

При оценке возраста дебюта острого среднего отита, обращали на себя внимание третья и четвертая группы, в которых данные показатели составили 22,69 месяца [ДИ 15,45; 29,9] и 22,0 месяца [ДИ 4,99; 39,13] соответственно. Среди других групп отмечался более поздний дебют острого среднего отита, а

именно – в 1 группе 29,2 месяца [ДИ 4,9; 53,5], во 2 группе - 34,1 месяца [ДИ 2,2; 70,45], в общей группе - 25,4 месяца [ДИ 15,83; 35,04].

При оценке возраста дебюта острого риносинусита, обращает внимание третья группа пациентов, в которой он составил 25,0 месяца [ДИ 20,59; 31,07], тогда как в других группах он стартовал в более позднем возрасте, а именно среди детей 2 группы – в 30,0 месяцев [ДИ 19,46; 40,53], 4 группы – также в 30,0 месяцев [ДИ 15,4; 44,6], в 1 группе – в 38,7 месяцев [ДИ 22,2; 55,3], в общей группе – 32,0 месяцев [ДИ 25,09; 38,90].

Несмотря на ранний дебют симптомов и заболеваний со стороны органов-мишеней, возраст верификации заболевания значительно не различался между анализируемыми четырьмя группами. У пациентов 1 группы - 68,7 месяца [ДИ 45,3; 92,0], 2 группы - 73,7 месяца [ДИ 39,3; 108,2], 3 группы - 89,7 месяца [ДИ 55,8; 123,75], 4 группы – 60,0 месяцев [ДИ 38,17; 81,9] (Таблица 17).

Таблица 17 – Средний возраст дебюта проявлений ПЦД у детей (n=80), мес, Me [Q5; Q95].

Показатель	Общая группа (n=80)	1 группа (n=30)	2 группа (n=13)	3 группа (n=14)	4 группа (n=24)
Ежедневный продуктивный кашель	6,12 [3,03; 8,94]	5,8* [1,20; 10,46]	5,9 [1,30; 9,20]	0,8* [0,35; 1,35]	9,8* [3,76; 15,90]
Респираторное заболевание	5,9 [2,87; 8,99]	7,36 [2,40; 9,92]	2,15* [0,18; 4,12]	3,25* [0,24; 6,25]	7,8* [3,60; 12,00]
Стойкое затруднение носового дыхания	9,6 [4,71; 14,55]	6,0 [0,60; 11,40]	1,2 [0,20; 2,10]	9,45 [0,89; 18,00]	19,27 [4,76; 33,78]
Острый средний отит	25,4 [15,83; 35,04]	29,2 [4,90; 53,50]	34,1* [2,2; 70,45]	22,69 [15,45; 29,90]	22 [4,99; 39,13]
Острый риносинусит	32,0 [25,09; 38,90]	38,7* [22,20; 55,30]	30,0* [19,46; 40,53]	25,0* [20,59; 31,07]	30,0 [15,40; 44,60]
Верификация заболевания	70,72 [57,91; 83,53]	68,7 [45,30; 92,00]	73,7 [39,30; 108,20]	89,7 [55,80; 123,75]	60,0* [38,17; 81,90]

Примечание: достоверности различий в столбцах указаны по U-критерию Манна — Уитни.

* - статистически значимые различия в отношении общей группы

В ходе исследования были выявлены значимые различия в течение ПЦД у детей в зависимости от их клинико-генетической группы. Дети, имеющие дефекты в генах, кодирующих белки центральной пары микротрубочек, характеризовались более ранним началом ежедневного продуктивного кашля, ранним началом рецидивирующих респираторных инфекционных заболеваний, а также более ранним началом поражения придаточных пазух носа, что значимо различалось при сравнении с показателями детей, имевших дефект в генах, кодирующих процесс сборки цилии и детей, у которых не были выявлены генетические дефекты, обуславливающие течение ПЦД. Аналогичные показатели были характерны для пациентов, имеющих дефекты в генах, кодирующих белки процесса сборки цилии, для них так же был характерен более ранний возраст первого эпизода острого респираторного заболевания и развития стойкого затруднения носового дыхания. Преимущественное вовлечение в процесс придаточных пазух носа и органов слуха вуалирует клиническую картину и ориентирует детей на лечение ЛОР-патологии, что приводит к более поздней верификации диагноза ПЦД. Для детей данной группы характерно значимое различие с детьми, у которых не выявлены генетические дефекты, обуславливающие ПЦД, по показателям первого эпизода респираторной инфекции, а также по возрасту вовлечения в патологический процесс придаточных пазух носа. Для детей, имеющих дефекты в генах, кодирующих белки динеиновых ручек, были характерны несколько более поздний возраст дебюта первого эпизода острой респираторной инфекции, первого эпизода острого среднего отита, а также острого риносинусита, однако широкая представленность в данной группе детей инверсии внутренних органов, обуславливала раннюю верификацию диагноза, в возрасте, сопоставимом с таковым в общей группе. Для детей с ПЦД, у которых не были идентифицированы дефекты в генах, обуславливающих заболевание, был характерен более поздний дебют ежедневного продуктивного кашля, респираторных заболеваний и более поздний возраст развития стойкого

затруднения носового дыхания, однако выраженность клинической картины обуславливала более ранний, в сравнении с другими группами, возраст верификации заболевания ПЦД.

Знание закономерностей развития первичной цилиарной дискинезии в когорте анализируемых детей и, в частности, развития заболевания в каждой клинико-генетической группе, позволяет усилить медицинский контроль с целью предотвращения неконтролируемого течения болезни.

Определение закономерностей развития первичной цилиарной дискинезии среди детей различных клинико-генетических групп, является перспективным направлением в исследовании закономерностей развития патологического процесса. Понимание хронологических особенностей развития заболевания в зависимости от клинико-генетического варианта позволит персонализировать диагностические мероприятия, направленные на раннее выявление структурных нарушений со стороны органов-мишеней, и последующую коррекцию проводимой терапии. В настоящий момент недостатком существующей системы прогнозирования является возраст диагностирования заболевания. Поздний возраст верификации заболевания характерен для всех клинико-генетических групп, что не позволяет полностью предупредить и отсрочить ожидаемые изменения со стороны органов-мишеней.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Первичная цилиарная дискинезия является редким прогрессирующим заболеванием с преимущественным поражением респираторного тракта. В связи с трудностью идентификации этого редкого заболевания, мимикрией клинических проявлений под недифференцированное хроническое воспаление, исследования, включавшие в себя достаточное количество пациентов, в России не осуществлялись. Однако попытки формирования центров первичной цилиарной дискинезии и кумуляции пациентов в специализированном отделении всё же позволили нам провести анализ, как значительного числа пациентов с первичной цилиарной дискинезией, так стратифицировать их в различные группы.

Исторически принято считать, что первичная цилиарная дискинезия, наравне с муковисцидозом, представлена тяжелым, неуклонно прогрессирующим вариантом течения, в сочетании с формированием необратимых структурных изменений со стороны органов, вовлеченных в патологический процесс. Формирование центров, аккумулирующих пациентов с данным заболеванием, расширило клиническое понимание гетерогенности проявлений, что повлекло за собой потребность научно-обоснованной характеристики этих больных.

Учитывая малое количество публикаций с достаточным числом больных, нами была поставлена задача на основе обследования существенной по числу группы больных в нашем Центре, дать не только детальную их характеристику, но и определить клиничко-генетические варианты заболевания, с целью повышения эффективности диагностики, раннего выявления и лечения. Помимо этого, в ходе исследования была дана, ранее не описанная, генетическая характеристика популяции пациентов из Российской Федерации. Учитывая генетически детерминированный характер заболевания и выявленные особенности течения ПЦД, был модифицирован алгоритм верификации заболевания. Таким образом, проведенное нами исследование представляет собой интегративную работу, включающую в себя основные данные о первичной

цилиарной дискинезии, которые ранее не были изучены, позволившие расширить понимание фено-генотипических взаимоотношений.

Работ, посвященных исследованию клинико-генетических взаимосвязей, с последующим выделением клинико-генетических групп, в отечественной и зарубежной литературе глубиной исследования за 15 лет нам не встретилось.

Для достижения поставленных целей и задач было досконально обследовано 80 детей с редким заболеванием (частота 1:10 000 - 60 000 родившихся живыми), первичной цилиарной дискинезией, верифицированным в рамках госпитализации в отделение пульмонологии НИКИ педиатрии и детской хирургии имени акад. Ю.Е. Вельтищева. Всем им было проведено комплексное обследование с всеобъемлющей характеристикой состояния органов дыхания и ЛОР-органов. Для динамической оценки состояния пациентов проводился ретроспективный анализ предыдущих госпитализаций в отделение пульмонологии НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, что позволило охватить 14-летние сроки наблюдений за отдельно анализируемыми пациентами, в рамках стационарной помощи, и дать им детальную клинико-инструментальную характеристику.

По результатам нашего обследования, выявлена широкая распространенность отягощенного неонатального анамнеза, которая зарегистрирована у 62 (77,5%) детей, однако после выписки из отделений патологии новорожденных, подавляющее большинство пациентов расценивались как реконвалесценты, либо здоровые дети. На самом деле, клинические проявления первичной цилиарной дискинезии, как показал наш анализ, дебютировали с возраста 3,8 месяцев жизни [ДИ 1,06; 6,62], в то время как, например, в работе В. Peng и соавт (2022) сообщается о более поздней (с 3х лет) манифестации признаков этого заболевания в китайской популяции.

Несмотря на ранний дебют ПЦД, с учётом существующих трудностей в верификации окончательного диагноза, средний возраст установления диагноза ПЦД у наших пациентов составил 5 лет 10 месяцев, что согласуется с данными европейских центров. Так, по данным Ferraro V.A. и соавт. (2023) средний возраст

установления диагноза составляет 5,5 лет, однако это значительно опережает приводимый в работе Peng B. и соавт. (2022) из Китая возраст 13,1 года.

Аномалии латерализации являются специфическим признаком, встречающимся у значительной части пациентов с первичной цилиарной дискинезией. В среднем по данным литературы обратное расположение внутренних органов у пациентов с ПЦД отмечается в 40-60% случаев, высказывается предположение, что частота варьирует от настороженности медицинских работников. Так, по данным Best S. и соавт. (2019), в европейском регионе 50% пациентов имеют дефекты латерализации, что совпадает с данными китайских ученых, где *situs viscerum inversus* по данным Peng B. и соавт. (2022) встречается в 49,2%. По нашим данным инверсия внутренних органов верифицирована у 29 (36,25%) детей.

Учитывая нарушение функции цилиарного эпителия уже с рождения, нами было проанализировано течение неонатального периода жизни пациентов с ПЦД. Так, по данным, полученным в ходе исследования, большинство детей - 72 (90%), родились доношенными. Однако несмотря на своевременные роды, для новорожденных с ПЦД был характерен высокий процент патологических состояний неонатального периода, в частности, ринит новорожденных, врожденная пневмония, ОРДС, ателектазы. Состояния, отягчающие неонатальный период, зарегистрированы у 62 (77,5%) детей с первичной цилиарной дискинезией. Детальный анализ показал, что ринит новорожденных был задокументирован у 41(51,25%) детей, а врожденная пневмония - у 34(42,5%), в связи с чем дети длительно получали антибактериальную и ингаляционную терапию. Помимо данных патологических состояний, у 19(23,7%) детей с ПЦД в неонатальном периоде имели место эпизоды острых респираторных дистресс-синдромов, требующих терапии кислородом.

При изучении процесса развития заболевания нами были выделены основные клиничко-anamнестические этапы в эволюции проявлений болезни. Так, для пациентов с ПЦД характерными являются рецидивирующие респираторные инфекционные заболевания, которые впервые документируются с возраста 5,9

месяцев [ДИ 2,87; 8,99], в последующем отмечают появление ежедневного кашля различного характера, который в среднем регистрируется в возрасте 6,12 месяца [ДИ 3,03; 8,94]. С возраста 9,6 месяцев [ДИ 4,71; 14,55] регистрируется появление стойкого затруднения носового дыхания, с последующим вовлечением органов слуха, в виде острого среднего отита, по поводу которого родители обращаются за медицинской помощью в среднем уже в возрасте 25,4 месяцев [ДИ 15,83; 35,04]. Данные хронологические характеристики заболевания позволяют лучше понять закономерности развития первичной цилиарной дискинезии в целом.

Для оценки состояния органов дыхания нами дана их структурно-функциональная характеристика. При анализе показателей ФВД, основные показатели регистрировались на уровне нижней границы нормы. Показатели ФЖЕЛ в среднем составляли 79,94%, ОФВ₁ составляли 78,69%, а при оценке основных показателей бодиплетизмографии ОЕЛ в среднем составляла 107,6%. Данные результаты свидетельствуют о достаточно сохранном функциональном состоянии легких у детей с ПЦД, что подтверждается и нормальным уровнем сатурации кислорода в крови, составившим по данным пульсоксиметрии в среднем 97,42%. Результаты показателей ФВД нашей когорты пациентов были сопоставимы с таковыми, приводимыми по данным метаанализа Bequignon E. и соавт. (2019), где средние значения ФЖЕЛ варьировали в диапазоне от 70% до 94% [ДИ 70; 88], и в среднем составляли 83%, а показатели ОФВ₁ - в диапазоне от 51% до 96% [ДИ 69; 80], и в среднем составляли 75%.

При анализе структурного состояния легочной ткани, отмечается высокий общий уровень детекции необратимых изменений вследствие перенесенных ранее бронхолегочных инфекционных заболеваний. Среди всех пациентов структурные изменения легочной ткани определялись в 83,1% случаев. Отдельно стоит отметить самую распространённую локализацию данных изменений, а именно среднюю долю легких. В средней доле легких фиброз, фиброателектаз выявлялись в среднем у 94,7% пациентов с элементами фиброза легочной ткани. Рядом авторов поражение средней доли даже выделяется, как патогномичный рентгенологический симптом первичной цилиарной дискинезии [77, 78].

С целью выделения клинико-генетических групп первичной цилиарной дискинезии, всем пациентам проведено молекулярно-генетическое обследование, по результатам которого были определены наиболее вовлекаемые в патогенез варианты в генах *DNAH5*, *DNAH11*, *HYDIN*, *DRC1*, *DNAAF6*, *DNAAF1*, *CCNO*. Варианты данных генов, обуславливающие течение первичной цилиарной дискинезии, составили 68,25% всех случаев. Таким образом, дефекты в 7 описанных выше генах покрывают большую часть пациентов с первичной цилиарной дискинезией, несмотря на известные в настоящее время 49 генов, кодирующих белки, обеспечивающие нормальное функционирование реснитчатого эпителия. Применяемые в мире генетические панели диагностики ПЦД (рекомендуемые ATS, ERS) включают оценку данных генов. Палитра генетических вариантов первичной цилиарной дискинезии пациентов Российской Федерации сопоставима с общеевропейской и североамериканской популяцией.

В последующем нами были выделены клинико-генетические группы в соответствии с вовлекаемыми в патологический процесс генами, что позволило определить 3 основных группы и 1 группу без выявленного генетического субстрата заболевания, в которой, однако, выявлено значимое нарушение функции цилиарного эпителия в сочетании с характерной клинической картиной, обуславливающей течение первичной цилиарной дискинезии. Объединение пациентов в 3 основные клинико-генетические группы проводилось с учетом морфогенетических взаимосвязей белков цилиарного эпителия, а также аппарата предварительной сборки цилии. Таким образом, выделены группы детей, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки динеиновых ручек; имеющие дефекты в генах, кодирующих белки процесса сборки цилии; имеющих дефекты в генах, кодирующих белки центральной пары микротрубочек и детей, у которых не был выявлен генетический субстрат заболевания, но верифицировано значимое нарушение функции цилиарного эпителия, обуславливающее течение заболевания и позволявшее верифицировать диагноз.

Для пациентов группы с аномалиями в генах, кодирующих динеиновые ручки, в сравнении с другими группами, характерна высокая представленность

пациентов с инверсией внутренних органов (синдром Картагенера), что встречалось у 17 (56,6%) детей, в сочетании со средней степенью снижения показателей функционального состояния органов дыхания. Аналогичные данные, о высокой представленности пациентов с синдромом Картагенера, получены зарубежными авторами, проводившими изучения пациентов, с соответствующими первой группе, генетическими вариантами [40,65]. При оценке детей с аномалиями в генах, кодирующих комплекс предварительной сборки ресничек, характерен, в сравнении с другими группами, отягощенный неонатальный анамнез описанный у 11 (84,6%) детей, риниты новорожденных у 10 (76,9%) детей, врожденные пневмонии у 8 (61,5%) детей, а также острый респираторный дистресс-синдром у 6(46%) детей. В последующем для детей данной группы характерна наибольшая представленность нарушений со стороны органов слуха в виде рецидивирующих средних отитов у 10 (76,9%) детей и кондуктивной тугоухости у 5 (38,5%) детей. По данным зарубежных авторов, анализирующих пациентов с патогенными вариантами генов, отнесенных к данной клинико-генетической группе, также характерен отягощённый неонатальный анамнез, более высокий уровень хронических заболеваний органов слуха и широкая распространенность кондуктивной тугоухости в сравнении с пациентами, которые имели генетические варианты, относимые к другим группам [90, 166, 195]. При оценке детей с аномалиями в генах, кодирующих центральный комплекс ресничек, характерны, в сравнении с другими группами, более выраженные нарушения со стороны нижних дыхательных путей, проявляющиеся высокой частотой структурных нарушений со стороны легких у 8 (64,3%) детей, а также наиболее низкими значениями функции внешнего дыхания, ФЖЕЛ - в среднем 74,8% [ДИ 67,6; 81,9], ОФВ₁ – в среднем 76,3% [ДИ 67,14; 85,52], ООЛ - в среднем 158,4% [ДИ 127,2; 189,69], что свидетельствовало о более выраженной обструкции дыхательных путей. Для детей с патогенными вариантами генов *CCDC39*, *CCDC40*, *RSPH1*, *RSPH9*, *HYDIN*, относящихся к третьей клинико-генетической группе, по данным литературы, характерным является прогрессирование признаков дыхательной недостаточности и более высокая

скорость снижения показателей функции внешнего дыхания, в сравнении с пациентами других клинико-генетических вариантов [49, 68]. Для пациентов с недифференцированным генетическим вариантом, однако наличием значимого нарушения функции цилиарного эпителия в сочетании с фенотипом заболевания, характерен, в сравнении с другими группами, более поздний дебют заболевания – в среднем в возрасте 10,7 месяца [ДИ 1,6; 19,9], в сочетании с яркой клинической картиной, в связи с чем дети раньше попадали в поле зрения пульмонологов, им, раньше других групп, было верифицировано заболевание, в среднем в возрасте 60 месяцев [ДИ 38,17; 81,9], а также сочетание с наименее выраженными изменениями со стороны органов слуха, отиты верифицированы у 11 (47,8%) детей, а кондуктивная тугоухость – у 2 (8,6%) детей.

Учитывая особенности ПЦД, инициальным в процессе верификации заболевания является применение шкалы PICADAR. В ходе исследования нами были продемонстрированы недостатки данной шкалы, при использовании ее у лиц старше 2х летнего возраста, и предложена модификация данной шкалы, включающая в себя критерии заболевания, манифестирующие в более позднем возрасте, в связи с эволюцией патологического процесса. Шкала была валидирована на контрольной группе детей с подтвержденным диагнозом ПЦД и без него, и показала высокие значения чувствительности и специфичности, что позволяет ее рекомендовать к применению.

В ходе исследования определены анамнестические, клинические и инструментальные особенности каждой из групп, позволяющие сделать заключение о целесообразности выделения клинико-генетических групп. Однако, важным направлением дальнейших исследований является расширение групп с учетом привлечения детей, у которых впервые выявлена ПЦД. Это важно для уточнения данных по клинической гетерогенности, и закономерностям развития заболевания, с целью совершенствования медицинской помощи, направленной на предотвращение инвалидизации детей и минимизации степени выраженности у них необратимых изменений внутренних органов.

ВЫВОДЫ

1. ПЦД является гетерогенным заболеванием, представленным 4 клинико-генетическими группами в зависимости от генетических дефектов.
2. Инверсия внутренних органов выявлялась в 56,6% случаев среди детей с дефектами в генах, ответственных за процесс формирования динеиновых ручек - *DNAH3, DNAH5, DNAH11*. ПЦД дебютировала в первом полугодии жизни.
3. Поражение органов слуха, в виде кондуктивной тугоухости, отмечалось в 38,5% случаев среди детей с дефектами в генах, ответственных за предварительный комплекс сборки – *CCNO, CFAP300, DNAAF1, MSIDAS, DNAAF6, ZMYND10*. ПЦД у этих детей дебютировала с первых месяцев жизни.
4. Преимущественное поражение придаточных пазух носа, при отсутствии снижения слуха, регистрировалось в 85,7% случаев среди детей с дефектами в генах, ответственных за формирование белков центрального комплекса – *HYDIN, CCDC39, CCDC40, DRC1, RSPH4A, RSPH1*. ПЦД у них дебютировала уже в течение первого месяца жизни.
5. Необратимое изменение легочной паренхимы в виде элементов фиброза, отмечалось в 69,5% случаев среди детей с ПЦД, у которых не были выявлены дефекты в генах, обуславливающих течение заболевания. Первичная цилиарная дискинезия у этих детей дебютировала во втором полугодии жизни.
6. Наиболее частые мутации, приводящие к ПЦД, у детей Российской популяции представлены генами *DNAH5, DNAH11, DNAAF1, DNAAF6, CCNO, HYDIN, DRC1*, мутации в которых определяются в 68,2% случаев заболевания.
7. Разработана модификация шкалы PICADAR, направленная на обследование детей старше 2х лет, чувствительность которой составляет 96,25%, а специфичность 97,5%, интегрирована в алгоритм диагностики ПЦД.
8. Выделение клинико-генетических вариантов ПЦД позволяет осуществлять дифференцированный подход к наблюдению за детьми, улучшить качество их жизни, прогноз заболевания и минимизировать инвалидизацию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для пациентов с подозрением на течение первичной цилиарной дискинезии показано применение шкалы PICADAR для детей до 2х лет и, модифицированной нами шкалы PICADAR, для детей старше 2х лет, с последующим проведением специфических методов диагностики.
2. Разработанный алгоритм диагностики, должен быть использован в практике педиатра и пульмонолога с целью повышения эффективности мероприятий, направленных на верификацию первичной цилиарной дискинезии.
3. Пациентам с хроническими бронхолегочными и ЛОР-заболеваниями показано молекулярно-генетическое обследование, с целью возможного выявления того или иного варианта первичной цилиарной дискинезии.
4. Детей с первичной цилиарной дискинезией и определенным генетическим вариантом необходимо стратифицировать в соответствии с клинико-генетической группой заболевания, с целью дифференцированного подхода к наблюдению. Своевременно осуществляемый комплекс дифференцированных лечебно-реабилитационных мероприятий может существенно повысить качество жизни пациентов, улучшить прогноз и снизить инвалидизацию больных.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение №1. Спектр обнаруженных генетических вариантов у пациентов с ПЦД.

№	Ген 1 (ПЦД)	Замена	Зиготность	Класс патогенности	Ген 2 (ПЦД)	Замена	Зиготность	Класс патогенности
1	<i>CFAP300</i>	c.195_200delinsTTTC С р.Phe67Profs*10	Гомо- или гемизигота (АР)	Вероятно патогенный	-	-	-	-
2	<i>MCIDAS</i>	c.218-2A>T	Гомозигота (АР)	Вероятно патогенный	-	-	-	-
3	<i>DNAH5</i>	c.12762_12763del р.Arg4254SerfsTer3	Гетерозигота (АР)	Патогенный	<i>DNAH5</i>	c.1089+1G>A	Гетерозигота (АР)	Патогенный
4	<i>DNAAF6</i>	c.127G>T р.Glu43Ter	Гемизигота (X- сцепленный)	Вероятно патогенный	-	-	-	-
5	<i>CCNO</i>	c.248_252dup р.Gly85CysfsTer11	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
6	<i>CFAP300</i>	c.200del р.Phe67SerfsTer10	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
7	<i>ZMYND10</i>	c.-38+2T>G	Гомозигота (АР)	Патогенный				
8	<i>HYDIN</i>	c.5855G>T р.Arg1952Leu	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ	<i>HYDIN</i>	c.1327+125T>C	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ

9	<i>DNAH5</i>	c.12850dup p.Tyr4284LeufsTer14	Гетерозигота (AP)	Вероятно патогенный	<i>DNAH5</i>	c.9961_9969del p.Arg3321_Met 3323del	Гетерозигота (AP)	ВНКЗ
10	<i>DNAH5</i>	c.10815del p.Pro3606HisfsTer23	Гетерозигота (AP)	Патогенный	<i>DNAH5</i>	c.5563dup p.Ile1855AsnfsT er6	Гетерозигота (AP)	Патогенный
11	<i>DNAH5</i>	c.1326C>A p.Tyr442Ter	Гетерозигота (AP)	Патогенный	<i>DNAH5</i>	c.1207C>T p.Gln403Ter	Гетерозигота (AP)	Патогенный
12	<i>DNAH11</i>	c.5845C>T p.Arg1949Ter	Гетерозигота (AP)	Патогенный	<i>DNAH11</i>	c.10264G>A p.Gly3422Arg	Гетерозигота (AP)	Патогенный
13	<i>DNAH11</i>	c.992A>G p.Glu331Gly	Гетерозигота (AP)	ВНКЗ	<i>DNAH11</i>	c.12889C>T p.Arg4297Trp	Гетерозигота (AP)	ВНКЗ
14	<i>CCDC39</i>	c.2492_2496del p.Met831ThrfsTer7	Гомо- /гемизигота (AP)	Вероятно патогенный	-	-	-	-
15	<i>RSPH4A</i>	c.1068G>A p.Trp356Ter	Гетерозигота (AP)	Патогенный	<i>RSPH4A</i>	c.1505_1506del GGA p.Phe502TrpfsT er6	Гетерозигота (AP)	Вероятно патогенный
16	<i>RSPH4A</i>	c.1068G>A p.Trp356Ter	Гетерозигота (AP)	Патогенный	<i>RSPH4A</i>	c.1505_1506del GGA p.Phe502TrTer6	Гетерозигота (AP)	Вероятно патогенный

17	<i>DNAH3</i>	c.3070A>G p.Lys1024Glu	Гомозигота (АР)	ВНКЗ	-	-	-	-
18	<i>DRC1</i>	c.352C>T p.Gln118Ter	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
19	<i>ODAD1</i>	c.413del p.Pro138ArgfsTer18	Гомо- /гемизигота (АР)	Вероятно патогенный	-	-	-	-
20	<i>DNAH5</i>	c.1089+1G>A	Гетерозигота (АР)	Патогенный	<i>DNAH5</i>	c.670C>T p.Arg224Ter	Гетерозигота (АР)	Патогенный
21	<i>RSPH1</i>	c.365del p.Arg122GlefsTer21	Гомо- /гемизигота (АР)	Вероятно патогенный	-	-	-	-
22	<i>DNAI2</i>	C516+60G>T	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
23	<i>HYDIN</i>	c.8795C>T p.Pro2932Ley	Гетерозигота (АР)	Патогенный	<i>HYDIN</i>	c.7483G>A p.Asp2495Asn	Гетерозигота (АР)	Патогенный
24	<i>DNAH5</i>	c.5563dupA/N	Гетерозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-

25	<i>RSPH1</i>	c.1A>C p.M1L start loss	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
26	<i>DNAH5</i>	c.1715T>G p.Leu572Trp	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ	-	-	-	-
27	<i>CCNA</i>	c.5452C>T p.Gly85fs	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
28	<i>DNAH5</i>	c.5563dupA p.Ile1855fs*6	Гетерозигота (АР)	Вероятно патогенный	<i>DNAH5</i>	c.T>A p.Leu815Met	Гетерозигота (АР)	Вероятно патогенный
29	<i>DNAAF1</i>	c.1349dup p.Pro451AlafsTer6	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
30	<i>DNAAF1</i>	c.1349dup p.Pro451AlafsTer6	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
31	<i>ARMC4</i>	c.2935G>A p.Val979Met	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ	<i>CCDC114</i>	c.1279T>C p.Phe427Leu	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ
32	<i>DNAAF6</i>	c.429+7C>T p.Leu572Trp	Гемизигота (X-сцеп)	Патогенный	-	-	-	-

33	<i>DNAH5</i>	c.10420-2A>G нарушение сайта сплайсинга	Гетерозигота (AP)	Вероятно патогенный	<i>DNAH5</i>	c.5563dupA p.L1855fs*6	Гетерозигота (AP)	Вероятно патогенный
34	<i>ODAD3</i>	c.526A>G p.Arg176Gly	Гетерозигота (AP)	ВНКЗ	<i>ODAD3</i>	C532C>G p.Leu178Val	Гетерозигота (AP)	ВНКЗ
35	<i>DNAH11</i>	c.5237C>G p.Ser1746Ter	Гетерозигота (AP)	Вероятно патогенный	<i>DNAH11</i>	c.6273+1G>T -	Гетерозигота (AP)	Вероятно патогенный
36	<i>DNAH11</i>	c.5845C>T p.Arg1949Ter	Гетерозигота (AP)	Патогенный	<i>DNAH11</i>	c.10264G>A p.Gly3422Arg	Гетерозигота (AP)	Патогенный
37	<i>DNAH11</i>	c.5845C>T p.Arg1949Ter	Гетерозигота (AP)	Патогенный	<i>DNAH11</i>	c.10264G>A p.Gly3422Arg	Гетерозигота (AP)	Патогенный
38	<i>DNAH11</i>	c.5845C>T p.Arg1949Ter	Гетерозигота (AP)	Патогенный	<i>DNAH11</i>	c.10264G>A p.Gly3422Arg	Гетерозигота (AP)	Патогенный
39	<i>DNAH11</i>	c.5328G>C p.Gln1776His	Гетерозигота (AP)	ВНКЗ	<i>DNAH11</i>	c.13439_13444d up p.Tyr4481_Arg4 482insMetTyr	Гетерозигота (AP)	ВНКЗ
40	<i>HTDIN</i>	c.1443T>G p.Tyr481Ter	Гомозигота (AP)	Вероятно патогенный	-	-	-	-

41	<i>ZMYND10</i>	c.721G>A p.Gly241Ser	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ	<i>DNAH5</i>	c.5438A>C p.Glu1813Gly	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ
42	<i>DNAH9</i>	c.7349G>A p.Cys2450Tyr	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ	-	-	-	-
43	<i>DRC1</i>	c.352C>T p.Gln118Ter	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
44	<i>DRC1</i>	c.352C>T p.Gln118Ter	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
45	<i>DNAH5</i>	c.9692_9694delinsCA CTTGT p.Gln3232ProfsTer8	Гетерозигота (АР)	Патогенный	<i>DNAH5</i>	c.1089+1G>A	Гетерозигота (АР)	Патогенный
46	<i>DNAH5</i>	c.545_5457del p.Thr1819AsnfsTer13	Гетерозигота (АР)	Патогенный	<i>DNAH5</i>	c.5666T>C p.Leu1889Pro	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ
47	<i>DNAAF6</i>	G107119894_107264 895del	Гемизигота (Х-сцеп)	Вероятно патогенный	-	-	-	-
48	<i>CFAP221</i>	c.1588C>G p.Pro530Ala	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ	<i>DNAH5</i>	c.5698T>C p.Phe1900Leu	Гетерозигота (Рецессивный)	ВНКЗ

49	<i>DNAH11</i>	c.5168T>A p.Ile1723Lys	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ	<i>DNAH11</i>	C.12283C>T p.His4095Tyr	Гетерозигота (АР)	ВНКЗ
50	<i>DNAH5</i>	c.10853_10857delAA AG/N	Гетерозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
51	<i>DNAH5</i>	c.10815delT/N	Гетерозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
52	<i>DNAH11</i>	c.5316G>C p.Val408Mets	Гетерозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
53	<i>ARMC4</i>	c.1669G>A p.Glu557Lys	Гетерозигота (АР)	Вероятно патогенный	-	-	-	-
54	<i>DNAH5</i>	c.8440-8447del p.Arg4184SerfsTer	Гетерозигота (АР)	Патогенный	<i>DNAH5</i>	c.10815 delT	Гетерозигота (АР)	Патогенный
55	<i>DNAH5</i>	c.517T>C p.Leu1726Pro	Гетерозигота (АР)	Патогенный	<i>DNAH5</i>	C2880_2881del T p.His961fs	Гетерозигота (АР)	Патогенный
56	<i>ODAD1</i>	c.1502+5G>A	Гетерозигота (АР)	Вероятно патогенный	<i>ODAD1</i>	c.413del p.Pro138ArgfsTer18	Гетерозигота (АР)	Вероятно патогенный

57	<i>DNALI</i>	c.23_24del p.Lys8Argfs*16	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
58	<i>DNALI</i>	c.23_24del p.Lys8Argfs*16	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
59	<i>CCNO</i>	c.248_252dup p.Gly85CysfsTer11	Гетерозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
60	<i>DNAH6</i>	c.1075C>T p.Arg359Cys	Гомозигота (АР)	ВНКЗ	-	-	-	-
61	<i>HYDIN</i>	c.7483G>A p.Asp2495Asn	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
62	<i>DNAH11</i>	c.10393A>G p.Ile3465Val	Гомо- /гемизигота (АР)	ВНКЗ	-	-	-	-
63	<i>CCDC40</i>	c.2065_2068dup, p.Ala690Glyfs*67	Гомозигота (АР)	Вероятно патогенный	-	-	-	-
64	<i>DNAAF1</i>	c.571C>T p.Leu191Phe	Гомозигота (АР)	Вероятно патогенный	-	-	-	-

65	<i>HYDIN</i>	c.9507C>G p. Asn3169Lys	Гетерозигота (АР)	Вероятно патогенный	<i>HYDIN</i>	c.14081G>A p. Arg4694His	Гетерозигота (АР)	Вероятно патогенный
66	<i>CCNO</i>	c.638T>C, p.Leu213Pro	Гетерозигота (АР)	Вероятно патогенный	-	-	-	-
67	<i>HYDIN</i>	c.6140C>G p.Ser 2047*	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
68	<i>DNAH5</i>	c.7915C > T p.Arg2639*	Гомозигота (АР)	Патогенный	-	-	-	-
69	<i>DNAAF2</i>	c.278G>A p.Cys93Tyr	Гемизигота (Х-сцеп)	ВНКЗ	-	-	-	-
70- 80	-	-	-	-	-	-	-	-

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БС	Бронхиальное сопротивление
ВНКЗ	Вариант с неизвестным клиническим значением
ПЦД	Первичная цилиарная дискинезия
СК	Синдром Картагенера
ФВД	Функция внешнего дыхания
КТ	Компьютерная томография
ОЕЛ	Общая емкость легких
ООЛ	Остаточный объем легких
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за первую секунду
ФЖЕЛ	Формированная жизненная емкость легких
ACMG	American College of Medical Genetics
ATS	Американское торакальное общество (American Thoracic Society)
<i>CCDC39</i>	Coiled-coil domain-containing protein 39
<i>CCDC40</i>	Coiled-coil domain-containing protein 40
<i>CCDC114</i>	Coiled-coil domain-containing protein 114
<i>CCNO</i>	Cyclin O
<i>CFAP300</i>	cilia and flagella associated protein 300
<i>DNAAF1</i>	Dynein axonemal assembly factor 1
<i>DNAAF3</i>	Dynein axonemal assembly factor 3
<i>DNAAF6</i>	Dynein axonemal assembly factor 6
<i>DNAI 1</i>	Dynein axonemal intermediate chain 1
<i>DNAI 2</i>	Dynein axonemal intermediate chain 2
<i>DNAH3</i>	Dynein axonemal heavy chain 3
<i>DNAH5</i>	Dynein axonemal heavy chain 5
<i>DNAH11</i>	Dynein axonemal heavy chain 11
ДНС	Тяжелая цепь динеина (Dynein heavy chein)

<i>ERS</i>	Европейское респираторное общество (European Respiratory Society)
<i>HYDIN</i>	Axonemal central pair apparatus protein
<i>IDA</i>	Внутренние динеиновые ручки
<i>MCIDAS</i>	Multiciliate differentiation and deoxyribonucleic acid synthesis associated cell cycle protein
<i>ODA</i>	Наружные динеиновые ручки
<i>ODAD1</i>	Outer dynein arm docking complex subunit 1
<i>ODAD3</i>	Outer dynein arm docking complex subunit 3
<i>RSPH4A</i>	Radial spoke head component 4A
<i>RSPH1</i>	Radial spoke head 1 homolog
<i>ZMYND10</i>	Zinc finger MYND domain containing protein 10

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Резолюция совета экспертов по вопросу использования тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в лечении внебольничных респираторных инфекций / Авдеев С.Н., Гаращенко Т.И., Геппе Н.А. [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 195-196.
2. Авдеев, С.Н. Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики / Авдеев С.Н., Кондратьева Е.И., Намазова-Баранова Л.С., Куцеев С.И. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 151-170.
3. Богорад, А.Е. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии / Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 123–133.
4. Богорад, А.Е. Особенности генотипа у детей с первичной цилиарной дискинезией / А.Е. Богорад, Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Дьякова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. –Т.63, № 4. – С. 241.
5. Богорад, А.Е. Редкая мутация гена CCNO у пациента с первичной цилиарной дискинезией / А.Е. Богорад, С.Э. Дьякова, Ю.Л. Мизерницкий [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. –Т.63, № 6. –С. 83-87.
6. Геппе, Н.А. Резолюция консенсуса по назальной обструкции у детей от 0 до 3 лет / Геппе Н.А., Карпова Е.П., Тулупов Д.А. [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т.18, № 1. – С. 144-152.
7. Геппе, Н.А. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике / Геппе Н.А., Малахов А.Б., Зайцева О.В. [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 61.
8. Зайцева, О.В. От простых симптомов к сложному диагнозу / Зайцева О.В., Беседина М.В., Стрига Е.В. [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2020. – №2. – С. 17-20.
9. Зиверт, А.К. Случай врожденной бронхоэктазии у больного с обратным

расположением внутренних органов / Зиверт А.К. // СПб.: Русский врач. – 1902. – Т.38, №1. – С 131-132.

10. Карпищенко, С.А. Аспекты дифференциальной диагностики и лечения ринитов у детей до 2 лет / Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Теплова Е.О. // Медицинский совет. – 2021. – №17. – С. 72-77.

11. Колганова, Н.И. Пластический бронхит у детей: результаты многоцентрового исследования / Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю., Малахов А.Б. [и др.] // Практика педиатра. – 2023. – № 2. – С. 35-41.

12. Кондратьева, Е.И. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года / Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т.32, №4. – С. 517-538.

13. Кондратьева, Е.И. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы / Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 171-181.

14. Кондратьева, Е.И. Роль гена VDR в формировании клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при бронхиальной астме / Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Ильенкова Н.А. [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т.18, №1. – С. 43–54.

15. Кондратьева, Е.И. Классификация первичной цилиарной дискинезии / Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. // Пульмонология. – 2023. – Т.33, № 6. – С. 731–738.

16. Кондратьева, Е.И. Оценка переносимости применения лекарственного препарата тигераза® (дорназа альфа) по результатам многоцентровой научной программы постмаркетингового применения препарата / Кондратьева Е.И., Шадрин В.В., Фурман Е.Г. [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 3. – С. 218-226.

17. Локшина, Э.Э. Ингаляционная терапия у детей: новые возможности / Локшина Э.Э., Зайцева О.В. // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 499-507.

18. Локшина, Э.Э. Рекуррентные (повторные) эпизоды бронхиальной обструкции у детей: дебют хронических заболеваний органов дыхания у

взрослых? / Локшина Э.Э., Зайцева О.В. // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 6. – С. 79-89.

19. Малахов, А.Б. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии / Малахов А.Б., Зинкевич А.П., Алискандиев А.М. [и др.] // Практическая пульмонология. – 2019. – № 2. – С. 18-27.

20. Малахов, А.Б. Кашель у детей: тактика педиатра в отношении диагностики и лечения / Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Гребенева И.В. // Новости клинической фармакологии и фармацевтики. – 2021. – №3. – С. 46-52.

21. Николаева, Е.Д. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией / Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А. [и др.] // Пульмонология. – 2023. –Т.33, №2. – С. 198–209.

22. Овсянников, Д.Ю. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста / Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И. [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. –Т. 98, № 1. – С. 186-192.

23. Овсянников, Д.Ю. Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования / Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., [и др.] // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 22-31.

24. Петрайкина, Е.С. Современные представления об облитерирующем бронхолите у детей / Петрайкина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 255-262.

25. Раджабова, Г.М. Клиническая значимость молекулярно-генетических подходов на основе технологий NGS в выборке пациентов с первичной цилиарной дискинезией / Раджабова Г.М., Смирнова А.В., Князева А.А. [и др.] // Медицинская генетика. – 2022. –Т.21, №10. –С. 38-42.

26. Розина, Н.Н. Орфанные заболевания легких у детей / Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. - М.: Издательство: «Медпрактика-М», 2015. – 14-28 с.

27. Розина, Н.Н. Врожденная патология в детской пульмонологической клинике / Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., Богорад А.Е. [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. –Т.61, № 4. –С. 247.

28. Розина, Н.Н. Синдром Картагенера у детей / Н.Н. Розина, А.Е. Богорад. – М.:Издательство «Династия». –2007. – С. 80.
29. Савенко, И.В. Экссудативный средний отит у детей: роль недоношенности и сопутствующей патологии в его формировании. Часть II / Савенко И.В., Бобошко М.Ю. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. –Т.66, №5.– С. 21-27.
30. Сиянова, Е.А. Антибиотикочувствительность изолятов *pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом при хронической инфекции легких, на современном этапе / Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, №1. – С. 53.
31. Стрельникова, В.А. Первичная цилиарная дискинезия у ребенка с синдромом симпсона-голаби-бемеля ii типа вследствие мутации гена *ofd1* / Стрельникова В.А., Цварава А.Г., Овсянников Д.Ю. [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 259-265.
32. Фролов, П.А. Бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом, у детей: этиологическая структура, клиничко-лабораторная и компьютерно-томографическая характеристика / Фролов П.А., Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. –Т. 2. – С.166-173.
33. Фролов, П.А. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии / Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю. [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 1. – С. 107-114.
34. Фролов, П.А. Современные представления о бронхоэктазах у детей / Фролов П.А., Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 7. – С. 59-66.
35. Abu, H.F. Intrafamilial Phenotypic Variability in Two Siblings with Primary Ciliary Dyskinesia Due to Homozygous Loss of Function Mutation in the *CCDC151* Gene / Abu H.F., Prais D., Zehavi Y. [et al.] // Isr Med Assoc J. – 2020. – Vol.22, №4.– P.260-262.
36. Adaikalam, S. Mucus Plugging in Primary Ciliary Dyskinesia / Adaikalam S.,

Gaston B. // *Ann Am Thorac Soc.* – 2023. – Vol.20, №4. P. 514-515.

37. Afzelius, B.A. Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa / Afzelius B.A., Eliasson R., Johnsen O., Lindholmer C. J. // *Cell Biol.* – 1975. – Vol.66, №2. – P.225-232.

38. Al Adawi, K. Cilia Ultrastructure Associated with Primary Ciliary Dyskinesia in Omani Patients / Al Adawi K., Baomar T., Al Riyami M. [et al.] // *Sultan Qaboos Univ Med J.* – 2023. – Vol.23, №1. –P. 76-80.

39. Alallah, J.S. An Unusual Cause of Respiratory Distress in Term Neonate / Alallah J.S., Makki R., Saber A.A. [et al.] // *Cureus.* – 2022. –Vol. 14, № 8. – P.110-112.

40. Alasmari, B.G. Primary Ciliary Dyskinesia:Phenotype Resulting From a Novel Variant of LRRC56 Gene / Alasmari B.G., Saeed M., Alomari M.A. [et al.] // *Cureus.* – 2022. –Vol.14, №8. –P. 141-143.

41. Alduihi, F. Delayed Diagnosis of Kartagener Syndrome in a Fertile Young Man – An Unusual Case / Alduihi. F. // *European Respiratory & Pulmonary Diseases.* – 2019. –Vol.5, №1. – P. 25-27.

42. Alexandru, M. Otological Manifestations in Adults with Primary Ciliary Dyskinesia: A Controlled Radio-Clinical Study / Alexandru M., de Boissieu P., Benoudiba F. [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol.11, №17. – P. 5163.

43. Alexandru, M. Ear and upper airway clinical outcome measures for use in primary ciliary dyskinesia research: a scoping review / Alexandru M., Veil R., Rubbo B.[et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2023. –Vol.32, №169. – P.220200.

44. Alsamri, M.T. A Study on the Genetics of Primary Ciliary Dyskinesia / Alsamri M.T., Alabdouli A., Iram D. [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. –Vol.10, №21. – P.5102.

45. Alzaid, M. Clinical and molecular characteristics of primary ciliary dyskinesia: A tertiary care centre experience / Alzaid M., Al-Mobaireek K., Almannai M. [et al.] // *Int J Pediatr Adolesc Med.* – 2021. – Vol.8, №4. – P.258-263.

46. Aprea, I. Pathogenic gene variants in CCDC39, CCDC40, RSPH1, RSPH9, HYDIN, and SPEF2 cause defects of sperm flagella composition and male infertility / Aprea I., Wilken A., Krallmann C. [et al.] // *Front Genet.* – 2023. –Vol.14. –P.111.

47. Ardura-Garcia, C. Registries and collaborative studies for primary ciliary

dyskinesia in Europe / Ardura-Garcia C., Goutaki M., Carr S.B. [et al.] // ERJ Open Res. – 2020. – Vol.6, №2. – P. 5-7.

48. Arndal, E. Primary ciliary dyskinesia patients have the same *P. aeruginosa* clone in sinuses and lungs / Arndal E., Johansen H.K., Haagensen J.A.J. [et al.] // Eur Respir J. – 2020. – Vol.55, №1. P. 190-194.

49. Barber, A.T. Laterality Defects in Primary Ciliary Dyskinesia:Relationship to Ultrastructural Defect or Genotype / Barber A.T., Shapiro A.J., Davis S.D. [et al.] // Ann Am Thorac Soc. – 2023. – Vol.20, №3. – P. 397-405.

50. Benjamin, A.T. Primary ciliary dyskinesia due to DRC1/ CCDC164 gene mutation / Benjamin A.T., Ganesh R., Chinnappa J. [et al.] // Lung India. – 2020. – Vol.37, №2. – P. 179-180.

51. Bequignon, E. Follow-Up and Management of Chronic Rhinosinusitis in Adults with Primary Ciliary Dyskinesia:Review and Experience of Our Reference Centers / Bequignon E., Dupuy L., Escabasse V. [et al.] // J Clin Med. – 2019. Vol.8, №9. – P. 149-152.

52. Blanter, M. Sputum from patients with primary ciliary dyskinesia contains high numbers of dysfunctional neutrophils and inhibits efferocytosis / Blanter M., Cockx M., Wittebols L. [et al.] // Respir Res. – 2022. – Vol.23, №1. – P. 359.

53. Bower, R. DRC2/ CCDC65 is a central hub for assembly of the nexin-dynein regulatory complex and other regulators of ciliary and flagellar motility / Bower R., Tritschler D., Mills K.V. [et al.] // Mol Biol Cell. – 2018. – Vol.29, №2. – P. 137-153.

54. Brennan, S.K. Emerging Genotype-Phenotype Relationships in Primary Ciliary Dyskinesia / Brennan S.K., Ferkol T.W., Davis S.D. // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 15. – P. 72-76.

55. Brennan, S.K. Implementation of a screening tool for primary ciliary dyskinesia (PCD) in a pediatric otolaryngology clinic / Brennan S.K., Molter D., Menezes M. [et al.] // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2021. – Vol.142. – P. 110-114.

56. Bricmont, N. Ciliary Videomicroscopy:A Long Beat from the European Respiratory Society Guidelines to the Recognition as a Confirmatory Test for Primary Ciliary Dyskinesia. Diagnostics (Basel) / Bricmont N., Alexandru M., Louis B. [et al.] //

Respir Res. – 2021. – Vol.11, №9. –170-173.

57. Bustamante-Marin, X.M. Cilia and Mucociliary Clearance / Bustamante-Marin X.M., Ostrowski L.E. // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2017. –Vol.9, №4. – P.83-86.

58. Bustamante-Marin, X.M. Identification of genetic variants in CFAP221 as a cause of primary ciliary dyskinesia / Bustamante-Marin X.M., Shapiro A., Sears P.R. [et al.] // J Hum Genet. – 2020. –Vol.65, № 2. – P. 175-180.

59. Castillo, M. Primary ciliary dyskinesia diagnosis and management and its implications in America:a mini review / Castillo M., Freire E., Romero VI. // Front Pediatr. – 2023. –Vol.11. – P.109-117.

60. Cheng, X.D. Novel homozygous mutations of DNAH5 in Kartagener syndrome / Cheng X.D., Ni F., Lu Y. // QJM. – 2022. –Vol.115, №5. – P.319-320.

61. Cheong, A. A null allele of Dnaaf2 displays embryonic lethality and mimics human ciliary dyskinesia / Cheong A., Degani R., Tremblay K.D., Mager J. // Hum Mol Genet. – 2019. – Vol.28, №16. – P.2775-2784.

62. Chilvers, M.A. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia / Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. J. // Allergy Clin Immunol. – 2003. – Vol.112, №3. – P.518-524.

63. 'Connor, M.G. Summary for Clinicians:Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia / 'Connor M.G., Griffiths A., Iyer N.P. [et al.] // Ann Am Thorac Soc. – 2019. – Vol.16, № 2. – P. 171-174.

64. Crowley, S. Variation in treatment strategies for the eradication of Pseudomonas aeruginosa in primary ciliary dyskinesia across European centers / Crowley S., Holgersen M.G., Nielsen K.G. // Chron Respir Dis. – 2019. – Vol.16. – P.147-150.

65. Dahlmann, J. Generation of two hiPSC lines (MHHi016-A, MHHi016-B) from a primary ciliary dyskinesia patient carrying a homozygous 5 bp duplication (c.248_252dup (p.Gly85Cysfs*11)) in exon 1 of the CCNO gene / Dahlmann J., Sahabian A., Drick N. [et al.] // Stem Cell Res. – 2020. – Vol.46. – P.101-110.

66. Davis, S.D. Primary Ciliary Dyskinesia:Longitudinal Study of Lung Disease by Ultrastructure Defect and Genotype / Davis S.D., Rosenfeld M., Lee H.S. [et al.]// Am J

Respir Crit Care Med. – 2019. –Vol.199, №2. – P.190-198.

67. De Jesús-Rojas, W. Nasal Nitric Oxide Levels:Improving the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia in Puerto Rico / De Jesús-Rojas W., Alvarado-Huerta F., Meléndez-Montañez J.M. [et al.]// Adv Respir Med. – 2022. –Vol.90, №5. – P.399-406.

68. De Jesús-Rojas, W. The RSPH4A Gene in Primary Ciliary Dyskinesia / De Jesús-Rojas W., Meléndez-Montañez J., Muñiz-Hernández J,[et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol.24, №3. P.193.

69. De Jesús-Rojas, W. The Genetics of Primary Ciliary Dyskinesia in Puerto Rico / De Jesús-Rojas W., Muñiz-Hernández J., Alvarado-Huerta F. [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2022. –Vol.12, № 5. – P.112.

70. Deng, S. Identification of a frame shift mutation in the CCDC151 gene in a Han-Chinese family with Kartagener syndrome / Deng S., Wu S., Xia H. [et al.] // Biosci Rep. – 2020. –Vol.40, №6. – P. 192-198.

71. Duy, P.Q. Rethinking the cilia hypothesis of hydrocephalus / Duy P.Q., Greenberg A.B.W., Butler W.E., Kahle K.T. // Neurobiol Dis. – 2022. –Vol.175. – P.105-108.

72. ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine / Ernst Eber,Fabio Midulla. // European Respiratory Society. – 2021. – P. 112.

73. Faschwerk, N. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia:an iPCD Cohort study / Faschwerk N., Thouvenin G., Yiallourous P. [et al.] // Eur Respir J. – 2018. –Vol.52, № 2. P. 180-184.

74. Faruqi, M.A. Bilateral Lung Transplantation in Kartagener's Syndrome and Situs Inversus / Faruqi M.A., Keshavamurthy S., Hillenbrand K.D. [et al.] // Cureus. – 2023. –Vol.15, №3. – e35785.

75. Feng, J. Case Report:Rare Dynein Axonemal Heavy Chain 9 Mutations in a Han-Chinese Patient With Kartagener Syndrome / Feng J., Li J., Du Y. [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2022. –Vol.9. – 893968.

76. Feng, M. Novel mutations in RSPH4A and TTN genes lead to primary ciliary dyskinesia-hereditary myopathy with early respiratory failure overlap syndrome / Feng M., Yu X., Yue Y. [et al.] // Genes Dis. – 2022. –Vol.10, №3. – P.743-745.

77. Fischer, A.J. Sustained Coinfections with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis / Fischer A.J., Singh S.B., LaMarche M.M. [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. –Vol.203, №3. – P.328-338.
78. Gagliardo, C. Microbiology of cystic fibrosis:epidemiology of cystic fibrosis pathogens and clinical microbiology laboratory methods / Gagliardo C. Saiman L. Bush A. [et al.] // *Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis.* – CRC Press. – 2015. – P. 174-185.
79. Gao, S. A novel heterozygous variant of FOXJ1 in a Chinese female with primary ciliary dyskinesia and hydrocephalus:A case report and literature review / Gao S., Zhang Q., Feng B. [et al.] // *Mol Genet Genomic Med.* – 2023. –Vol.11, №9. – e2235.
80. Gao, Y. Case Report:Novel Biallelic Mutations in ARMC4 Cause Primary Ciliary Dyskinesia and Male Infertility in a Chinese Family / Gao Y., Xu C., Tan Q. [et al.] // *Front Genet.* – 2021. –Vol.12. – 715339.
81. Gong, D. Case Report:A Novel Homozygous Mutation of Cyclin O Gene Mutation in Primary Ciliary Dyskinesia with Short Stature / Gong D., Tang Q., Yan L.J. [et al.] // *Pharmgenomics Pers Med.* – 2023. –Vol.16. – P. 443-448.
82. Goutaki, M. EPIC-PCD team; Papon JF. Study protocol:the ear-nose-throat (ENT) prospective international cohort of patients with primary ciliary dyskinesia (EPIC-PCD) / Goutaki M., Lam Y.T., Alexandru M. [et al.] // *SM BMJ Open.* – 2021. – Vol.11, №10. – e051433.
83. Goutaki, M. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia:systematic review and meta-analysis / Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S. [et al.] // *Eur Respir J.* – 2016. –Vol.48, №4. –P.1081-1095.
84. Goutaki, M. BEAT-PCD Clinical Research / Goutaki M., Crowley S., Dehlink E. [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2021. –Vol.57. – 2004601.
85. Guan, Y. Clinical and Genetic Spectrum of Children With Primary Ciliary Dyskinesia in China / Guan Y., Yang H., Yao X. [et al.] // *Chest.* – 2021. –Vol.159, № 5. – P.1768-1781.
86. Halbeisen, F.S.Growth and nutritional status, and their association with lung function:a study from the international Primary Ciliary Dyskinesia Cohort / Halbeisen F.S., Spycher B.D., Maurer E. [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. –Vol.50, №6. – 1701659.

87. Halbeisen, F.S. Spirometric indices in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis / Halbeisen F.S., Jose A., de Jong C. [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2019. – Vol.5, №2. – 00231-2018.
88. Halbeisen, F.S. Lung function from school age to adulthood in primary ciliary dyskinesia / Halbeisen F.S., Pedersen E.S.L., Goutaki M. [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol.60, № 4. – 2101918.
89. Halbeisen, F.S. Time trends in diagnostic testing for primary ciliary dyskinesia in Europe / Halbeisen F.S., Shoemark A., Barbato A. [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 54, № 4. – 1900528.
90. Henriques, A.R. Primary ciliary dyskinesia due to CCNO mutations-A genotype-phenotype correlation contribution / Henriques A.R., Constant C., Descalço A. [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2021. – Vol.56, № 8. – 2776-2779.
91. Hildebrandt, F. Ciliopathies / Hildebrandt F., Benzing T.N. // *Engl J Med.* – 2011. – Vol.364, №16. – P. 1533–1543.
92. Hill, D.B. Physiology and pathophysiology of human airway mucus / Hill D.B., Button B., Rubinstein M., Boucher R.C. // *Physiol Rev.* – 2022. – Vol.102, №4. – P.1757-1836.
93. Holgersen, M.G. A retrospective review of *Achromobacter* species and antibiotic treatments in patients with primary ciliary dyskinesia / Holgersen M.G., Marthin J.K., Johansen H.K., Nielsen K.G. // *Chron Respir Dis.* – 2021. – Vol.18. – 14799731211061600.
94. Horani, A. Understanding Primary Ciliary Dyskinesia and Other Ciliopathies / Horani A., Ferkol T.W.J. // *Pediatr.* – 2021. – Vol.230. – P.15-22.
95. Hyland, R.M. Impact of Motile Ciliopathies on Human Development and Clinical Consequences in the Newborn / Hyland R.M., Brody S.L. // *Cells.* – 2021. – Vol.11, №1. – P.125.
96. Ito, M. FOXP1 Variants Causing Primary Ciliary Dyskinesia with Hydrocephalus: A Case Report from Japan / Ito M., Morimoto K., Ohfuji T. [et al.] // *Intern Med.* – 2023. – Vol.23. – 2565-23.
97. Jayasena, C.N. Diagnostics and Management of Male Infertility in Primary

Ciliary Dyskinesia / Jayasena C.N., Sironen A. // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. –Vol. 11, №9. – 1550.

98. Kapania, E.M. Ciliary Dysfunction / Kapania E.M., Stern B.M., Sharma G. // *Treasure Island (FL):StatPearls Publishing*. – 2024. – P. 117-119.

99. Kartagener, M. Kasuistischer Beitrag zur Frage der Extrarenalen Azotämie / Kartagener, M. // *Klinische Wochenschrift*. – 1933. – Vol. 12. – P. 1028–1029.

100. Kempeneers, C. Ciliary functional analysis:Beating a path towards standardization / Kempeneers C., Seaton C., Garcia Espinosa B., Chilvers M.A. // *Pediatr Pulmonol*. – 2019. –Vol.54, №10. –P.1627-1638.

101. Kilinc, A.A. The Relationship between Genotype and Phenotype in Primary Ciliary Dyskinesia Patients / Kilinc A.A., Cebi M.N., Ocak Z., Cokugras H.C. // *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. – 2021. –Vol.55, №2. – P.188-192.

102. Knowles, M.R. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease / Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. –Vol. 188, №8. – P. 913–922.

103. Knowles, M.R. Primary Ciliary Dyskinesia / Knowles M.R., Zariwala M., Leigh M. // *Clin Chest Med*. – 2016. –Vol.37, №3. – P. 449-461.

104. Kos, R. Amsterdam Mucociliary Clearance Disease (AMCD) Research Group. Primary ciliary dyskinesia in Volendam:Diagnostic and phenotypic features in patients with a CCDC114 mutation / Kos R., Israëls J., van Gogh C.D.L. [et al.] // *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. – 2022. –Vol.190, №1. –P.89-101.

105. Kouis, P. Observational study of health utilities in adult primary ciliary dyskinesia patients:preliminary data on associations with molecular diagnosis, clinical phenotype and HRQOL measures / Kouis P., Kakkoura M.G., Elia S.A. [et al.] // *Multidiscip Respir Med*. – 2022. –Vol.17. – P.881.

106. Kouis, P. Cost-effectiveness analysis of three algorithms for diagnosing primary ciliary dyskinesia:a simulation study / Orphanet Kouis P., Papatheodorou S.I., Middleton N. [et al.] // *J Rare Dis*. – 2019. –Vol.14, №1. – P.142.

107. Kurkowiak, M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics / Kurkowiak M., Ziętkiewicz E., Witt M.J. // *Med Genet*. – 2015. –Vol.52, №1. – P.1-9.

108. Lai, M. Gene editing of DNAH11 restores normal cilia motility in primary ciliary dyskinesia / Lai M., Pifferi M., Bush A. [et al.] // *J Med Genet.* – 2016. –Vol.53, №4. – 242-9.
109. Lee, L. Motile cilia genetics and cell biology:big results from little mice / Lee L., Ostrowski L.E. // *Cell Mol Life Sci.* – 2021. – Vol.78, №3. – P. 769-797.
110. Legebeke, J. Temporal Whole-Transcriptomic Analysis of Characterized In Vitro and Ex Vivo Primary Nasal Epithelia / Legebeke J., Horton K.L., Jackson C.L. [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2022. –Vol.10. – 907511.
111. Lei, C. Clinical phenotypes of primary ciliary dyskinesia / Lei C., Wang R., Yang D., Guo T. [et al.] // *Xue Ban.* – 2022. –Vol.47, №1. – P. 116-122.
112. Leigh, M.W. Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents / Leigh M.W., Ferkol T.W., Davis S.D. [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2016. –Vol.13. –P.1305–1313.
113. Leigh, M.W. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/ Kartagener syndrome / Leigh M.W., Pittman J.E., Carson J.L. [et al.] // *Genet Med.* – 2009. –Vol.11, №7. – P. 473-487.
114. Li, A.H. Genetic architecture of laterality defects revealed by whole exome sequencing / Li A.H., Hanchard N.A., Azamian M. [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2019. – Vol.27, №4. –P.563-573.
115. Li, M.M. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer:A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists / Li M.M., Datto M., Duncavage E.J. [et al.] // *J Mol Diagn.* – 2017. –Vol.19, №1. –P.4-23.
116. Loges, N.T. Recessive DNAH9 Loss-of-Function Mutations Cause Laterality Defects and Subtle Respiratory Ciliary-Beating Defects / Loges N.T., Antony D., Maver A. [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2018. –Vol.103, №6. – P.995-1008.
117. Long, K. Light-sheet laser speckle imaging for cilia motility assessment / Long K., Liu J., Shen S. [et al.] // *Comput Struct Biotechnol J.* – 2023. –Vol.21. –P.1661-1669.

118. Lu, H. Mcidas mutant mice reveal a two-step process for the specification and differentiation of multiciliated cells in mammals / Lu H., Anujan P., Zhou F. [et al.] // *Development*. – 2019. – Vol.146, №6. – dev172643.
119. Lucas, J.S. European respiratory society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia / Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. [et al.] // *Eur Respir J*. – 2017. – Vol.49, №1. – 1601090.
120. Lucas, J.S. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia / Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. [et al.] // *Eur Respir J*. – 2017. – Vol.49, №1. – 1601090.
121. Lucas, J.S. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age / Lucas J.S., Davis S.D., Omran H., Shoemark A. // *Lancet Respir Med*. – 2020. – Vol.8, №2. – P.202-216.
122. Lucas, J.S. Primary ciliary dyskinesia. / Lucas J.S., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. // *Orphan Lung Diseases*. – 2011. – Vol.54. – P. 201–217.
123. Machogu, E. Respiratory Distress in the Newborn with Primary Ciliary Dyskinesia / Machogu E., Gaston B. // *Children (Basel)*. – 2021. – Vol.8, №2. –P. 153.
124. Magnin, M.L. Longitudinal lung function and structural changes in children with primary ciliary dyskinesia / Magnin M.L., Cros P., Beydon N. [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2012. – Vol.47, №8. –P.816-825.
125. Maisetta, G. Targeting *Pseudomonas aeruginosa* in the Sputum of Primary Ciliary Dyskinesia Patients with a Combinatorial Strategy Having Antibacterial and Anti-Virulence Potential / Maisetta G., Grassi L., Esin S. [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol.21, №1. – P.69.
126. Marro, M. Lung Transplantation for Primary Ciliary Dyskinesia and Kartagener Syndrome:A Multicenter Study / Marro M., Leiva-Juárez M.M., D'Ovidio F. [et al.] // *Transpl Int*. – 2023. – Vol.36. – 10819.
127. Marthin, J.K. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia:a cross-sectional and 3-decade longitudinal study / Marthin J.K., Petersen N., Skovgaard L.T., Nielsen K.G. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2010. – Vol.181, №11. – P.1262-1268.
128. McCormick, J.P. Prevalence of chronic rhinosinusitis in bronchiectasis patients suspected of ciliary dyskinesia / McCormick J.P., Weeks C.G., Rivers N.J. [et al.] // *Int*

Forum Allergy Rhinol. – 2019. –Vol. 9, №12. – P. 1430-1435.

129. McCoy, J.L. Otitis media prone children with cystic fibrosis:A new normal / McCoy JL, Kaffenberger T.M., Yang T.S., Dohar J.E. // Am J Otolaryngol. – 2021. – Vol.42, №5. – 103137.

130. McKenzie, C.W. Genetic interaction between central pair apparatus genes CFAP221, CFAP54, and SPEF2 in mouse models of primary ciliary dyskinesia / McKenzie CW, Lee L. // Sci Rep. – 2020. –Vol.10, №1. – 12337.

131. Mill, P. Primary cilia as dynamic and diverse signalling hubs in development and disease / Mill P., Christensen S.T., Pedersen L.B. // Nat Rev Genet. – 2023. –Vol.24, №7. – P. 421-441.

132. Müller, L. On Behalf Of the Swiss Pcd Research Group. A Comprehensive Approach for the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia-Experiences from the First 100 Patients of the PCD-UNIBE Diagnostic Center / Müller L., Savas S.T., Tschanz S.A. [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2021. –Vol.11, №9. – 1540.

133. Murray, M.P. Sputum colour:a useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis / Murray MP, Pentland JL, Turnbull K [et al.] // Eur Respir J. 2009 Aug; 34(2):361-364. doi:10.1183/ 09031936.00163208.

134. Nielsen, K.G. Chronic airway disease in primary ciliary dyskinesia-spiced with geno-phenotype associations / Nielsen K.G., Holgersen M.G., Crowley S., Marthin J.K. // Am J Med Genet C Semin Med Genet. – 2022. –Vol. 190, № 1. – P.20-35.

135. Niziolek, M. PCD Genes-From Patients to Model Organisms and Back to Humans / Niziolek M., Bicka M., Osinka A. [et al.] // Int J Mol Sci. – 2022. –Vol.23, №3. – 1749.

136. Nussbaumer, M. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia:discrepancy according to different algorithms / Nussbaumer M., Kieninger E., Tschanz S.A. [et al.] // ERJ Open Res. – 2021. – Vol.7, №4. – 23120541.00353-2021

137. Nussbaumer, M. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia:discrepancy according to different algorithms / Nussbaumer M., Kieninger E., Tschanz S.A. [et al.] // ERJ Open Res. – 2021. –Vol.7, №4. – 00353-2021.

138. O'Connor, M.G. Progress in Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia / O'Connor

M.G., Horani A., Shapiro A.J. // The North American Perspective. *Diagnostics* (Basel). – 2021. –Vol. 11, №7. – 1278.

139. Odeifian, F. DNAH11 and a Novel Genetic Variant Associated with Situs Inversus / Odeifian F., Samieefar N., Shahkarami S. [et al.] // A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med.* – 2023. –Vol.25. – P.136-139.

140. Olm, M.A. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia / Olm M.A., Caldini E.G., Mauad T. // *J Bras Pneumol.* – 2015. –Vol.41, №3. – P.251-263.

141. Pappa, A.K. Sinus Development and Pneumatization in a Primary Ciliary Dyskinesia Cohort / Pappa A.K., Sullivan K.M., Lopez E.M. [et al.] // *Am J Rhinol Allergy.* – 2021. –Vol.35, №1. – P.72-76.

142. Pedersen, E.S.L. Covid-Pcd Patient Advisory Group. COVID-19 Vaccinations:Perceptions and Behaviours in People with Primary Ciliary Dyskinesia / Pedersen E.S.L., Mallet M.C., Lam Y.T. [et al.] // *Vaccines* (Basel). – 2021. –Vol.9, №12. – 1496.

143. Peng, B. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients:a systematic review / Peng B., Gao Y.H., Xie J.Q. [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2022. –Vol.17, №1. – 283.

144. Pereira, R. Cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia:Similarities and differences / Pereira R., Barbosa T., Cardoso A.L. [et al.] // *Respir Med.* – 2023. – Vol.31. – 209:107169.

145. Pereira, R. Clinical and Genetic Analysis of Children with Kartagener Syndrome / Pereira R., Barbosa T., Gales L. [et al.] // *Cells.* – 2019. –Vol.8, №8. –P.172-180.

146. Pereira, R. Characterization of a DRC1 null variant associated with primary ciliary dyskinesia and female infertility / Pereira R., Carvalho V., Dias C. [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* – 2023. –Vol.40, №4. – P. 765-778.

147. Pezzella, N. OFD1:One gene, several disorders / Pezzella N., Bove G., Tammaro R., Franco B. // *J Med Genet C Semin Med Genet.* – 2022. –Vol.190, №1. –P. 57-71.

148. Piatti, G. Exacerbations and *Pseudomonas aeruginosa* colonization are associated with altered lung structure and function in primary ciliary dyskinesia / Piatti G., De Santi M.M., Farolfi A. [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2020. –Vol.20, №1. – P.158.

149. Plantier, D.B. Outcomes of Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis in Adults with Primary Ciliary Dyskinesia / Plantier D.B., Pinna F.R., Olm M.A.K. [et al.] // *Int Arch Otorhinolaryngol.* – 2023. –Vol.27, №3. –P. 423- 427.
150. Poprzeczko, M. Rare Human Diseases:Model Organisms in Deciphering the Molecular Basis of Primary Ciliary Dyskinesia / Poprzeczko M., Bicka M., Farahat H [et al.] // *Cell.* – 2019. –Vol.8, №12. – 1614.
151. Postema, M.C. The genetics of situs inversus without primary ciliary dyskinesia / Postema M.C., Carrion-Castillo A., Fisher S.E. [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. –Vol. 10, №1. – 3677.
152. Raidt, J. The disease-specific clinical trial network for primary ciliary dyskinesia:PCD-CTN / Raidt J., Maitre B., Pennekamp P. [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2022. –Vol.8, №3. – 00139-2022.
153. Rezaei, M. Transmission electron microscopy study of suspected primary ciliary dyskinesia patients / Rezaei M., Soheili A., Ziai S.A. [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol.12, №1. – 237-243.
154. Robson, E.A. Hydrocephalus and diffuse choroid plexus hyperplasia in primary ciliary dyskinesia-related MCIDAS mutation / Robson E.A., Dixon L., Causon L. [et al.] // *Neurol Genet.* – 2020. –Vol.6, №4. – P. 482.
155. Rubbo, B. English National Children’s PCD Management Service. Clinical features and management of children with primary ciliary dyskinesia in England / Rubbo B., Best S., Hirst R.A. [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2020. –Vol. 105, №8. – P. 724-729.
156. Rubbo, B. National PCD Service, UK. Accuracy of High-Speed Video Analysis to Diagnose Primary Ciliary Dyskinesia / Rubbo B., Shoemark A., Jackson C.L. [et al.] // *Chest.* – 2019. –Vol.155, №5. – P.1008-1017.
157. Sakamoto, K. Ependymal ciliary motion and their role in congenital hydrocephalus / Sakamoto K., Nakajima M., Kawamura K. [et al.] // *Childs Nerv Syst.* – 2021. –Vol.37, №11. –P. 3355-3364.
158. Sakato-Antoku, M. Outer-arm dynein light chain LC1 is required for normal motor assembly kinetics, ciliary stability, and motility / Sakato-Antoku M., King S.M. //

Mol Biol Cell. – 2023. –Vol.34, №7. – P. 75-81.

159. Sampaio, P. CiliarMove:new software for evaluating ciliary beat frequency helps find novel mutations by a Portuguese multidisciplinary team on primary ciliary dyskinesia / Sampaio P., da Silva M.F., Vale I. [et al.] // ERJ Open Res. – 2021. –Vol.7, №1. – 00792-2020.

160. Sampaio, P. Left-right organizer flow dynamics:how much cilia activity reliably yields laterality? / Sampaio P., Ferreira R.R., Guerrero A. [et al.] // Dev Cell. – 2014. – Vol.29, №6. – P. 716-728.

161. Saravanan, S. In vivo imaging reveals independent intraflagellar transport of the nexin-dynein regulatory complex subunits DRC2 and DRC4 / Saravanan S., Trischler D., Bower R. [et al.] // Mol Biol Cell. – 2023. –Vol. 34, №2. – P. 1091-1097.

162. Schneider, M. The Ciliaryzer - A freely available open-source software for the analysis of mucociliary activity in respiratory cells / Schneider M., Tschanz S.A., Escher A. [et al.] // Comput Methods Programs Biomed. – 2023. –Vol23. – P. 241-243.

163. Schreck, L.D. COVID-PCD patient advisory group; Kuehni CE. Diagnostic testing in people with primary ciliary dyskinesia / Schreck L.D., Pedersen E.S.L., Cizeau I. [et al.] // An international participatory study. PLOS Glob Public Health. – 2023. –Vol.3, №9. – e0001522.

164. Scoffone, V.C. Burkholderia cenocepacia Infections in Cystic Fibrosis Patients:Drug Resistance and Therapeutic Approaches / Scoffone V.C., Chiarelli L.R., Trespidi G. [et al.] // Front Microbiol. – 2017. –Vol.8. – P. 1592.

165. Scopulovic, L. Quantifying cilia beat frequency using high-speed video microscopy:Assessing frame rate requirements when imaging different ciliated tissues / Scopulovic L., Francis D., Pandzic E., Francis R. // Physiol Rep. – 2022. – Vol.10, №11. – e15349.

166. Shapiro, A.J. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia:insights into situs ambiguus and heterotaxy / Shapiro A.J., Davis S.D., Ferkol T. [et al.] // Chest. – 2014. – Vol.146, №5. – P.1176-1186.

167. Shapiro, A.J. American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of

Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline / Shapiro A.J., Davis S.D., Polineni D. [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. –Vol.197, №12. – P.24-39.

168. Shapiro, A.J. High-Speed Videomicroscopy Analysis Presents Limitations in Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia / Shapiro A.J., Ferkol T.W., Manion M. [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. –Vol.201, №1. – P. 122-123.

169. Shapiro, A.J. A Deep Intronic, Pathogenic Variant in DNAH11 Causes Primary Ciliary Dyskinesia / Shapiro A.J., Stonebraker J.R., Knowles M.R., Zariwala M.A. // *J Respir Cell Mol Biol.* – 2022. –Vol.67, №4. – P. 511-514.

170. Shapiro, A.J. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia:PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review / Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2016. –Vol.51, №2. – P.115-132.

171. Shi, X. Biallelic Variants in CCDC39 Gene Lead to Primary Ciliary Dyskinesia and Kartagener Syndrome / Shi X., Geng H., Yu H. [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2022. – Vol.26. – P. 113-117.

172. Shin, J.H. Whole-genome Sequencing Reveals a Novel Structural Variant of CCDC39 in a Term Neonate with Primary Ciliary Dyskinesia / Shin J.H., Lee S.M., Kim H.H., Kim J.K. // *Ann Lab Med.* – 2022. –Vol.42, №4. – P.500-503.

173. Shoemark, A. ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia:similarities and differences in approach to diagnosis / Shoemark A., Dell S., Shapiro A., Lucas J.S. // *Eur Respir J.* – 2019. –Vol.54, №3. – 1901066.

174. Shoemark, A. The Controversies and Difficulties of Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia / Shoemark A., Rubbo B., Haarman E. [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. –Vol.201, №1. – P.120-122.

175. Siewert, A.K. Ueber einen Fall von Bronchiectasie bei einem Patienten mit Situs inversus viscerum / Siewert A.K. // *Berliner klinische Wochenschrift*, 1904; 41:139–41.

176. Sironen, A. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility / Sironen A., Shoemark A., Patel M. [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2020. –Vol.77, №11. – P.2029-2048.

177. Takeuchi, K. Copy number variation in DRC1 is the major cause of primary ciliary dyskinesia in the Japanese population / Takeuchi K., Xu Y., Kitano M. [et al.] // *Mol Genet Genomic Med.* – 2020. –Vol.8, № 3. – P. e1137.
178. Toda, A. The complex of outer-arm dynein light chain-1 and the microtubule-binding domain of the γ heavy chain shows how axonemal dynein tunes ciliary beating / Toda A., Nishikawa Y., Tanaka H. [et al.] // *J Biol Chem.* – 2020. –Vol. 295, №12. – P. 3982-3989.
179. Toro, M.D.C. Cross-sectional evaluation of the saccharin transit time test for primary ciliary dyskinesia:did we discard this tool too soon? / Toro M.D.C, Ortiz E., Marson F.A.L. [et al.] // *Sao Paulo Med J.* – 2023. –Vol.141, №6. – e2022508.
180. Toro, M.D.C. Challenges in Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia in a Brazilian Tertiary Hospital / Toro M.D.C., Ribeiro J.D., Marson F.A.L. [et al.] // *Genes (Basel).* – 2022. –Vol. 13, №7. –P. 1252-1254.
181. Van der Vaart, J. Modelling of primary ciliary dyskinesia using patient-derived airway organoids / Van der Vaart J., Böttinger L., Geurts M.H. [et al.] // *EMBO Rep.* – 2021. –Vol.22, №12. – e52058.
182. Wallmeier, J. Mutations in TP73 cause impaired mucociliary clearance and lissencephaly / Wallmeier J., Bracht D., Alsaif H.S. [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2021. – Vol.108, №7. – P. 1318-1329.
183. Walton, T. Axonemal structures reveal mechanoregulatory and disease mechanisms / Walton T., Gui M., Velkova S. [et al.] // *Nature.* – 2023. –Vol.618, №5. – P.625-633.
184. Wang, K. Cilia ultrastructural and gene variation of primary ciliary dyskinesia:report of three cases and literatures review / Wang K., Chen X., Guo C.Y. [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2018. –Vol.56, №2. –P.134-137.
185. Wang, L. FBB18 participates in preassembly of almost all axonemal dyneins independent of R2TP complex / Wang L., Li X., Liu G., Pan J.// *PLoS Genet.* – 2022. – Vol.18, №8. – P. 101-108.
186. Werner, C. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia / Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. // *Cilia.* – 2015. –Vol.4, №1. – P. 102-110.

187. Wheway, G, Whole genome sequencing in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia / Wheway G., Thomas N.S., Carroll M. [et al] // BMC Med Genomics. – 2021. –Vol.14, №1. – P. 234.
188. Wolter, N.E. Middle ear ventilation in children with primary ciliary dyskinesia / Wolter N.E., Dell S.D., James A.L., Campisi P. // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2012. – Vol.76, №11. – P.1565-1568.
189. Xia, H. DNAH11 compound heterozygous variants cause heterotaxy and congenital heart disease / Xia H., Huang X., Deng S., Xu H. [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol.16, №6. – e0252786.
190. Xiong, Y. Identification of compound heterozygous DNAH11 variants in a Han-Chinese family with primary ciliary dyskinesia / Xiong Y., Xia H., Yuan L. [et al.] // J Cell Mol Med. – 2021. –Vol. 25, №18. – P. 9028-9037.
191. Yoke, H. Rsp4a is essential for the triplet radial spoke head assembly of the mouse motile cilia / Yoke H., Ueno H., Narita A. [et al.] // PLoS Genet. – 2020. – Vol.16, №3. – e1008664.
192. Zawawi, F. Olfaction and Gustation in Children With Primary Ciliary Dyskinesia / Zawawi F., Dell S., Wolter N.E. [et al.] // OTO Open. – 2023. –Vol.7, №1. – P. 28-30.
193. Zawawi, F. Otolaryngology Manifestations of Primary Ciliary Dyskinesia:A Multicenter Study / Zawawi F., Shapiro A.J., Dell S. [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2022. –Vol.166, №3. – P. 540-547.
194. Zhang, J. Loss of DRC1 function leads to multiple morphological abnormalities of the sperm flagella and male infertility in human and mouse / Zhang J., He X., Wu H. [et al.] // Hum Mol Genet. – 2021. –Vol.30, №21. – P. 1996-2011.
195. Zhang, Y.Y. CCNO mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia:A case report / Zhang Y.Y., Lou Y., Yan H., Tang H. // World J Clin Cases.– 2022. –Vol.10, №25. – P. 9148-9155.
196. Zhao, Y. Structural insights into the cause of human RSPH4A primary ciliary dyskinesia / Zhao Y., Pinsky J., Lin J. [et al.] // Mol Biol Cell. – 2021. –Vol.32, №12. – P.1202-1209.
197. Zheng, R. Dnah9 mutant mice and organoid models recapitulate the clinical

features of patients with PCD and provide an excellent platform for drug screening / Zheng R., Yang W., Wen Y. [et al.] // Cell Death Dis. – 2022. –Vol.13, №6. – P. 559-562.

198. Zhuang, B.J. Novel DNAH1 Mutation Loci Lead to Multiple Morphological Abnormalities of the Sperm Flagella and Literature Review / Zhuang B.J., Xu S.Y., Dong L. [et al.] // World J Mens Health. – 2022. –Vol.40, №4. – P. 551-560.

199. Zi, X. An Integrated Analysis Reveals Ciliary Abnormalities in Antrochoanal Polyps / Zi X., Peng Y., Zang Y. [et al.] // J Inflamm Res. – 2023. –Vol.16. – P. 605-615.