

Клинико-генетические параллели у детей с первичной цилиарной дискинезией

А.А.Новак¹ ✉, Ю.Л.Мизерницкий^{1, 2}

¹ Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — это редкая генетически детерминированная патология, приводящая к хроническому воспалительному поражению респираторного тракта и органов слуха. В работе представлены актуальные сведения, а также результаты исследования хронологических параллелей течения ПЦД в зависимости от клинико-генетического варианта заболевания, что способствует своевременной диагностике и позволяет персонализировать подход к лечению. **Целью** исследования явилось выявление фенотипических особенностей и хронологических закономерностей течения ПЦД в зависимости от генотипа заболевания. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе отдела хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование включены дети с ПЦД, у которых проведено исследование экзосом с помощью технологии секвенирования нового поколения (*Next Generation Sequencing* — NGS). **Результаты.** Выявлены значимые различия в течении ПЦД в исследуемых клинико-генетических группах. Для детей, имеющих дефекты в генах, кодирующие белки центральной пары, характерно более раннее начало ежедневного продуктивного кашля и рецидивирующих респираторных инфекционных заболеваний. Аналогичные показатели характерны для пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки процесса сборки цилии. У пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки динеиновых ручек, наблюдается более поздний дебют 1-го эпизода респираторной инфекции. Для пациентов, у которых не выявлены дефекты в генах, обуславливающих течение ПЦД, характерен поздний дебют стойкого затруднения носового дыхания, продуктивного кашля и респираторных инфекционных заболеваний. **Заключение.** Выделение клинико-генетических вариантов ПЦД позволяет прогнозировать хронологические особенности течения заболевания.

Ключевые слова: дети, диагностика, первичная цилиарная дискинезия, полное секвенирование экзосом.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Данное исследование выполнено в рамках госзадания № 200079056 «Разработка программного конвейера для специализированной биоинформатической обработки сложных регионов генома при анализе данных секвенирования NGS пациентов с редкими наследственными заболеваниями и оценка эффективности его применения» (регистрационный номер научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы 121040600401-5).

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и одобрено Этическим комитетом Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 34 от 03.12.21). От всех законных представителей пациентов или пациентов старше 14 лет получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

© Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л., 2024

Для цитирования: Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические параллели у детей с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 176–183. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-176-183

Parallels between clinical and genetic characteristics in children with primary ciliary dyskinesia

Andry A. Novak¹ ✉, Yuri L. Mizernitskiy^{1, 2}

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Taldomskaia 2, Moscow, 125412, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disorder that leads to chronic inflammatory damage to the airways and auditory organs. This article presents current information and a study aimed at investigating parallels between the course of PCD and clinical and genetic variant of the disease,

which contributes to a timely diagnosis and enables personalized treatment approach. **The aim** of the study was to identify phenotypic characteristics and chronological patterns of PCD course depending on the genotype. **Methods.** The study was conducted at the Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of Russia. The study included children with PCD who underwent next generation sequencing (NGS) of the exome. **Results.** Significant differences were found in the course of PCD based on clinical and genetic characteristics. Children with defects in the genes encoding central pair proteins are characterized by an earlier onset of daily productive cough and recurrent respiratory infections. A similar pattern is typical for patients with defects in the genes encoding the cilia assembly proteins. The first episode of respiratory infection occurs later in patients with defects in the genes encoding dynein handle proteins. Patients who do not have defects in PCD-associated genes are characterized by a late onset of persistent difficulty in nasal breathing, productive cough and respiratory diseases. **Conclusion.** Identification of clinical and genetic variants of PCD allows prediction of chronological features of the course of the disease.

Key words: children, diagnosis, primary ciliary dyskinesia, whole exome sequencing.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. This study was carried out within the framework of state assignment No.200079056 “Development of a software pipeline for specialized bioinformatics processing of complex regions of the genome when analyzing NGS sequencing data of patients with rare hereditary diseases and evaluation of the effectiveness of its use” (registration number of research and development work 121040600401-5).

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia (protocol No.34 of 03.12.21) Voluntary informed consent to participate in the study was obtained from all legal representatives of patients or patients over 14 years of age.

© Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L., 2024

For citation: Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Parallels between clinical and genetic characteristics in children with primary ciliary dyskinesia. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 176–183 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-176-183

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически детерминированное заболевание из группы цилиопатий, обусловленное дефектами ультраструктуры ресничек и аналогичных им структур, характеризующее клинической и генетической гетерогенностью, поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе, полостях носа, среднего уха и нарушением фертильности [1, 2]. Выделяется частный вариант ПЦД — синдром Картагенера (СК), представленный триадой признаков: инверсия внутренних органов, бронхоэктазы, хронический синусит. Пациенты с СК составляют 40–60 % всей когорты больных ПЦД [3, 4].

ПЦД считается редким заболеванием, частота которого составляет 1 : 10 000–60 000 [5, 6], а распространенность СК — 1 : 30 000–80 000 родившихся живыми младенцев [3, 7]. Широкая вариабельность частоты в разных исследованиях обусловлена как различиями в критериях диагностики, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т. д.). Среди стран европейского региона самая высокая распространенность выявлена на Кипре (1 : 9 000), а самая низкая — в Эстонии и Болгарии (1 : 60 000) [1, 2, 8]. 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 новорожденных [9–11]. Данные по распространенности как ПЦД, так и СК в Российской Федерации отсутствуют.

ПЦД характеризуется клинической гетерогенностью, несмотря на четко прослеживаемый определенный паттерн проявлений [12]. Для пациентов с ПЦД характерны жалобы на ежедневный кашель, манифестирующий с раннего возраста, затруднение носового дыхания, яркая картина физикальных изменений в легких в виде множества рассеянных сухих и разнокалиберных влажных хрипов, рецидивирую-

щие боли в области органов слуха, прогрессирующая кондуктивная тугоухость [13–15].

В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» диагностики ПЦД, однако широкое применение молекулярно-генетических методов с целью верификации заболевания в дополнение к функциональной и структурной оценке цилиарного эпителия позволяет не только повысить качество диагностических мероприятий, но и персонализировать подход к каждому пациенту в соответствии с его клинико-генетической группой [16, 17].

Целью исследования явился анализ хронологических особенностей течения ПЦД в соответствии с клинико-генетическим вариантом заболевания [8].

Материалы и методы

В ретро- и проспективное исследование включены дети в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес. ($n = 80$: 47 девочек, 33 мальчика). У 29 (36,25 %) детей определялась инверсия внутренних органов, что в сочетании с другими признаками триады расценивалось как СК. У всех пациентов верифицирована ПЦД в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями «Первичная цилиарная дискинезия» [1]. У 100 % детей отмечены ≥ 2 госпитализаций в отделение пульмонологии Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ОСП «НИКИ ПДХ им. акад. Ю.Е.Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России), начиная с 2006 г.

Работа выполнена специалистами ОСП «НИКИ ПДХ им. акад. Ю.Е.Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 1 года до 17 лет 11 мес.;
- установленный диагноз ПЦД на основании клинико-анамнестических и инструментальных данных, регламентированных клиническими рекомендациями по диагностике ПЦД;
- наличие добровольного информированного согласия на проведение обследования, подписанное законным представителем или пациентом старше 14 лет.

Критерии исключения:

- возраст старше 18 лет;
- отсутствие добровольного информированного согласия на обследование, подписанного законным представителем или пациентом старше 14 лет.

В зависимости от генетических вариантов, выявленных у пациентов с ПЦД, сформированы следующие группы [8]:

- 1-я ($n = 30$) — дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки динеиновых ручек (*DNAH11*, *DNAH3*, *DNAH5*, *DNAI2*, *ODAD1*, *ODAD3*);
- 2-я ($n = 13$) — дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки процесса сборки цилии (*pre-assembly factor*) (*CCNO*, *CFAP300*, *DNAAF1*, *MSIDAS*, *PIH1D3*, *ZMYND10*);
- 3-я ($n = 14$) — дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки центральной пары микротрубочек (*central complex*) (*HYDIN*, *CCDC39*, *CCDC40*, *DRC1*, *RSPH4A*, *RSPH1*);
- 4-я ($n = 23$) — дети, у которых дефектов в генах, обуславливающих течение ПЦД, не выявлено, но установлены специфические мономорфные нарушения функции цилиарного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей по результатам компьютеризированной высокоскоростной видеоассистированной световой микроскопии, в сочетании с характерной клинической картиной.

При сборе анамнеза выполнялся анализ медицинской документации, проводилась беседа с законными представителями ребенка с целью выявления маркеров течения заболевания.

С целью молекулярно-генетического анализа проводилось исследование методом полногеномного секвенирования (*Whole Genome Sequencing*), средняя глубина прочтения генома после секвенирования составляла $\geq 30\times$. Количество прочитанных нуклеотидов составляло ≥ 90 млрд, тип прочтения — парно-концевой / одноконцевой. Обнаруженные генетические варианты были классифицированы в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (*American College of Medical Genetics and Genomics* — ACMG) [18]. В последующем пациентам проводилось секвенирование по Сенгеру с целью сегрегационного анализа для вариантов, выявленных при полногеномном секвенировании ДНК. Анализ полученных данных — установление нуклеотидных последовательностей проводился с использованием программного обеспечения *Variant Reporter™ Software v3.0* (*Applied Biosystems*, США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы *Statistica 10.0.1011*

(*Stat Soft Inc.*, США). Данные представлены в виде медианы (*Me*) ($Q1$; $Q2$) — 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Результаты

В ходе исследования в отдельных клинико-генетических группах проанализированы хронологические особенности течения ПЦД, связанные с дебютом основных клинических проявлений заболевания. Знание возрастных закономерностей течения заболевания позволяет не только сегрегировать группы больных ПЦД, но и сформировать дифференцированный подход к ведению пациентов.

Выделены следующие возрастные этапы течения ПЦД:

- возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля;
- возраст 1-го эпизода респираторного заболевания;
- возраст развития стойкого затруднения носового дыхания;
- возраст 1-го эпизода острого риносинусита (ОРС);
- возраст 1-го острого среднего отита (ОСО);
- возраст верификации ПЦД.

В ходе исследования получены данные, позволяющие охарактеризовать в отношении указанных признаков каждую группу больных в отдельности (см. таблицу).

Изначально дана возрастная характеристика в целом всей группы обследованных пациентов ($n = 80$). Для общей группы определен средний возраст 1-го эпизода респираторного заболевания, который составил 5,9 мес. (95%-ный ДИ — 2,87–8,99). Средний возраст дебюта ежедневного кашля составил 6 мес. 4 дня жизни (95%-ный ДИ — 3,03–8,94).

Генез кашля может быть обусловлен как декомпенсацией механизмов эвакуации мокроты из нижних дыхательных путей, так и раздражением рецепторов верхних дыхательных путей за счет нарушения оттока секрета из полостей носа [19, 20]. Манифестация ежедневного кашля играет ключевую роль для врачей-педиатров и пульмонологов для включения пациентов в дифференциально-диагностический поиск и исключения ПЦД [21, 22].

Средний возраст развития стойкого затруднения носового дыхания, после которого родители отмечают его перманентный характер, составил 9 мес. 18 дней жизни (95%-ный ДИ — 4,71–14,55). Обращала на себя внимание условная доброкачественность данной жалобы, ее продолжительность, при которой затруднение носового дыхания сопровождалось слизистым отделяемым без признаков присоединения инфекции. Так, средний возраст 1-го задокументированного эпизода ОРС, при котором потребовалось специализированное лечение, составил 32,0 мес. (95%-ный ДИ — 25,09–38,90). Вовлечение в процесс придаточных пазух носа, безусловно, связано с патологическим состоянием органов слуха в целом, с учетом анатомических коммуникаций между данными полостями [23–25].

Средний возраст 1-го задокументированного эпизода ОСО составил 25 мес. 12 дней жизни (95%-ный

ДИ — 15,83–35,04). Несмотря на кажущееся наличие взаимосвязи эпизодов ОСО со стойким затруднением носового дыхания и ОРС, более ранний возраст манифестации ОСО может быть обусловлен очерченностью диагностических критериев, яркой клинической картиной и выраженностью 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 обследуемых пациентов как в каждой отдельной, так и в общей группе. Средний возраст верификации ПЦД составил 70 мес. 22 дня жизни (95%-ный 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 2 мес., в течение которых диагноз не был установлен, ребенок неоднократно госпитализировался, находился под наблюдением врачей, его заболевание прогрессировало, а в органах дыхания формировались необратимые структурные изменения.

Также проанализированы хронологические этапы в течении ПЦД у пациентов различных клинико-генетических групп (см. таблицу).

У пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки динеиновых ручек, возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля составил в среднем 5,8 мес. (95%-ный ДИ — 1,2–10,46), что значимо не различалось по сравнению с возрастом дебюта в общей группе, так же, как возраст 1-го респираторного заболевания — 7,4 мес. (95%-ный ДИ — 2,4–9,92) vs 5,9 мес. (95%-ный ДИ — 2,87–8,99) в общей группе ($p > 0,05$). Однако возраст развития стойкого затруднения носового дыхания у детей данной группы составил 6,0 мес. (95%-ный ДИ — 0,6–11,4), что значимо ниже, чем

в общей группе. У детей с дефектами в генах, кодирующими белки динеиновых ручек, возраст впервые задокументированного ОСО составил 29,2 мес. (95%-ный ДИ — 4,9–53,5), что сопоставимо с таковым показателем у пациентов общей группы. Однако возраст 1-го эпизода ОРС у детей данной группы, задокументированный в среднем в 38,7 мес. (95%-ный ДИ — 22,2–55,3), был значимо выше показателей у пациентов общей группы. Возраст верификации диагноза у детей данной группы составил 68,7 мес. (95%-ный ДИ — 45,3–92,0), что сопоставимо с показателями в общей группе.

У пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки процесса сборки цилии, возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля составил в среднем 5,9 мес. (95%-ный ДИ — 1,3–9,2). Возраст 1-го респираторного заболевания — 2,1 мес. (95%-ный ДИ — 0,18–4,12), что значимо раньше по сравнению с таковым показателем у пациентов общей группы. Возраст развития стойкого затруднения носового дыхания у детей данной группы составил 1,2 мес. (95%-ный ДИ — 0,2–2,1) — намного раньше по сравнению с таковым показателем у пациентов общей группы.

У детей, имеющих дефекты в генах, кодирующие белки процесса сборки цилии, возраст впервые задокументированного ОСО составил 34,1 мес. (95%-ный ДИ — 2,2–70,45), что достоверно отличалось от показателей общей группы и характеризовалось более поздним дебютом. При оценке возраста 1-го эпизода ОРС у детей данной группы выявлено, что он задокументирован в среднем в 30 мес. (95%-ный ДИ — 19,46–40,53). Возраст верификации диагноза у детей данной группы составил 73,7 мес. (95%-ный ДИ — 39,3–108,2), что значимо не различалось по сравнению с таковым показателем у пациентов общей группы ($p > 0,05$).

Для пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки центральной пары микротрубочек, возраст

Таблица
Возраст основных проявлений первичной цилиарной дискинезии у детей; мес.

Table
Age of the main manifestations of primary ciliary dyskinesia in children; months

Показатель	Общая группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля	6,12 (3,03; 8,94)	5,8 (1,2; 10,46)*	5,9 (1,3; 9,2)	0,8 (0,35; 1,35)*	9,8 (3,76; 15,9)*
Возраст 1-го эпизода респираторного заболевания	5,9 (2,87; 8,99)	7,36 (2,4; 9,92)*	2,15 (0,18; 4,12)*	3,25 (0,24; 6,25)*	7,8 (3,6; 12,0)*
Возраст развития стойкого затруднения носового дыхания	9,6 (4,71; 14,55)	6,0 (0,6; 11,4)*	1,2 (0,2; 2,1)*	9,45 (0,89; 18,0)	19,27 (4,76; 33,78)
Возраст 1-го эпизода ОСО	25,4 (15,83; 35,04)	29,2 (4,9; 53,5)	34,1 (2,2; 70,45)*	22,69 (15,45; 29,9)	22 (4,99; 39,13)
Возраст 1-го эпизода ОРС	32,0 (25,09; 38,90)	38,7 (22,2; 55,3)*	30,0 (19,46; 40,53)*	25,0 (20,59; 31,07)*	30,0 (15,4; 44,6)
Возраст верификации заболевания	70,72 (57,91; 83,53)	68,7 (45,3; 92,0)	73,7 (39,3; 108,2)	89,7 (55,8; 123,75)	60,0 (38,17; 81,9)*

Примечание: ОСО — острый средний отит; ОРС — острый риносинусит; достоверности различий в столбцах указаны по U-критерию Манна-Уитни; * — статистически значимые различия в отношении общей группы.

Note: The significance of the differences in the columns were calculated using the Mann – Whitney U test; *, statistically significant differences in relation to the general group.

дебюта ежедневного продуктивного кашля в среднем составил 0,8 мес. (95%-ный ДИ — 0,35–1,35), что значительно раньше задокументированного в общей группе ($p < 0,05$). Возраст 1-го респираторного заболевания — 3,25 мес. (95%-ный ДИ — 0,24–6,25), что также значительно различалось с таковым показателем в общей группе ($p < 0,05$). Возраст развития стойкого затруднения носового дыхания у детей данной группы составил 9,5 мес. (95%-ный ДИ — 0,89–18,0), что сопоставимо с показателями общей группы ($p > 0,05$).

У детей, имеющих дефекты в генах, кодирующие белки центральной пары микротрубочек, возраст впервые задокументированного ОСО составил в среднем 22,7 мес. (95%-ный ДИ — 15,45–29,9), что сопоставимо с показателями общей группы ($p > 0,05$). При оценке возраста 1-го эпизода ОРС у детей данной группы отмечено, что ОРС задокументирован в среднем в возрасте 25,0 мес. (95%-ный ДИ — 20,59–31,07), это значительно отличалось от показателей общей группы детей и регистрировалось раньше. Средний возраст верификации диагноза у детей этой группы составил 89,7 мес. (95%-ный ДИ — 55,8–123,75), что также значительно отличалось от показателей общей группы и характеризовалось более поздним сроком (см. таблицу).

У пациентов, у которых не были дифференцированы дефекты в генах, обуславливающие ПЦД, но выявлены специфические нарушения функции цилиарного эпителия в сочетании с характерной клинической картиной, возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля составил в среднем 9,8 мес. (95%-ный ДИ — 3,76–15,9), что в сравнении с возрастом в общей группе достоверно выше ($p < 0,05$). Возраст 1-го респираторного заболевания — 7,8 мес. (95%-ный ДИ — 3,6–12,0), что значительно не различалось с показателями общей группы. Возраст развития стойкого затруднения носового дыхания у детей данной группы составил 19,3 мес. (95%-ный ДИ — 4,76–33,78) и значительно отличался от показателей общей группы ($p < 0,05$). Возраст впервые задокументированного ОСО составил 22 мес. (95%-ный ДИ — 4,99–39,13), что значительно не отличалось от показателей общей группы. Также возраст манифестации ОРС у детей данной группы, задокументированной в среднем в 30 мес. (95%-ный ДИ — 15,4–44,6), был сопоставим с показателями общей группы пациентов ($p > 0,05$). Возраст верификации диагноза у детей этой группы составил 60,0 мес. (95%-ный ДИ — 38,17–81,9), что значительно отличалось от показателей общей группы ($p < 0,05$) (см. таблицу).

Обсуждение

В ходе исследования выявлены основные хронологические характеристики течения ПЦД. Так, средний возраст дебюта ежедневного продуктивного кашля составил 6,1 мес. жизни, что соотносится с данными, полученными исследователями из Австралии, где данный показатель составлял $5,2 \pm 4,8$ мес. [26]. Средний возраст верификации диагноза является важным показателем эффективности системы здравоохранения в выявлении больных детей. Так, средний

возраст верификации заболевания составил 5,8 года (95%-ный ДИ — 57,91–83,53), по данным *P.H.Hosie*, в австралийской когорте больных диагноз устанавливался в возрасте $6,4 \pm 0,44$ года [26]. Исследователями из азиатского региона установлено, что полученные показатели значительно выше европейских. Так, в Китае возраст верификации составляет $8,2 \pm 4,1$ года, в Южной Корее — $11,8 \pm 5,4$ года [27, 24]. Однако несмотря на растущее число публикаций и исследований по ПЦД, дефицит актуальных клинических данных все-таки существует.

Данных о взаимосвязи причастности ребенка к клинико-генетической группе и хронологическими особенностями в опубликованной литературе не обнаружено. Однако проведенное исследование на когорте пациентов с ПЦД, проживающих на территории Российской Федерации, позволило выявить значимые различия в течении заболевания в зависимости от их клинико-генетической группы. Так, дети, имеющие дефекты в генах, кодирующие белки центральной пары микротрубочек, характеризовались более ранним началом ежедневного продуктивного кашля, рецидивирующих респираторных инфекционных заболеваний и поражения придаточных пазух носа, что значительно различалось по сравнению с таковыми показателями у детей с дефектом в генах, кодирующим процесс сборки цилии, и детей, у которых генетические дефекты, обуславливающие течение ПЦД, не выявлены. По данным литературы, для пациентов с патогенными генетическими вариантами в генах, обуславливающими течение заболевания, также характерно раннее начало рецидивирующих респираторных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей по сравнению с пациентами с другими клинико-генетическими вариантами [10, 28].

Для пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки процесса сборки цилии, так же, как и для лиц предыдущей группы, характерен более ранний возраст 1-го 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 пациентов на лечение ЛОР-патологии, что приводит к более поздней верификации заболевания. Для пациентов данной группы характерно значимое различие по сравнению с детьми, у которых генетические дефекты, обуславливающие течение ПЦД, не выявлены по показателям 1-го эпизода респираторной инфекции, а также по возрасту вовлечения в патологический процесс придаточных пазух носа. По данным зарубежных исследователей, для пациентов с патогенными вариантами генов, отнесенных к данной клинико-генетической группе, также характеренотягощенный неонатальный анамнез, высокая распространенность хронических заболеваний органов слуха и кондуктивной тугоухости в сравнении с лицами с генетическими вариантами, относящимися к другим клинико-генетическим группам [29–31].

Для пациентов с дефектами в генах, кодирующими белки динеиновых ручек, характерны несколько более поздние возраст дебюта 1-го эпизода острой респираторной

торной инфекции, 1-го эпизода ОСО, а также ОРС, однако ранняя верификация диагноза в возрасте, сопоставимом с таковым в общей группе, обусловлена широкой представленностью в данной группе пациентов (17 (56,6 %) детей) с инверсией внутренних органов. Аналогичные данные о высокой представленности в данной клинко-генетической группе пациентов с инверсией внутренних органов получены и зарубежными авторами [32, 33].

Для пациентов с ПЦД, у которых дефекты в генах, обуславливающие течение ПЦД, не выявлены, но детектированы специфические нарушения функции цилиарного эпителия, были характерны более поздний дебют ежедневного продуктивного кашля, респираторных заболеваний и возраст развития стойкого затруднения носового дыхания. Несмотря на поздний дебют, к 30-му месяцу жизни у пациентов развивалась полноценная клиническая картина заболевания, как и у детей из других групп. Однако выраженность данных проявлений и прогрессирующий характер заболевания способствовали повышению настороженности медицинского персонала.

Заключение

Определение хронологических закономерностей развития ПЦД в различных клинко-генетических группах больных является перспективным направлением в исследовании закономерностей развития патологического процесса. Понимание особенностей клинического развития заболевания в зависимости от его генетического варианта позволяет персонализировать диагностические мероприятия, направленные на раннее выявление структурных нарушений со стороны органов-мишеней, и последующую коррекцию проводимой терапии.

Литература

- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
- Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
- Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А. и др. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.
- Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю. и др. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (1): 107–114. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114.
- Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133.
- Poprzeczko M., Bicka M., Farahat H. et al. Rare human diseases: model organisms in deciphering the molecular basis of primary ciliary dyskinesia. *Cells*. 2019; 8 (12): 1614. DOI: 10.3390/cells8121614.
- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738.
- Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023; 68 (1): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-46.
- O'Connor M.G., Horani A., Shapiro A.J. Progress in diagnosing primary ciliary dyskinesia the North American perspective. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (7): 1278. DOI: 10.3390/diagnostics11071278.
- Barber A.T., Shapiro A.J., Davis S.D. et al. Laterality defects in primary ciliary dyskinesia: relationship to ultrastructural defect or genotype. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (3): 397–405. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202206-487OC.
- Kim K.W. Primary ciliary dyskinesia: a more prevalent disease than previously believed? *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2023; 15 (6): 699–701. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.6.699.
- Шатоха П.А., Новак А.А., Шудуева А.Р. и др. Редкий вариант первичной цилиарной дискинезии в сочетании с наследственной геморрагической телеангиэктазией 1-го типа: клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 251–258. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-251-258.
- Castillo M., Freire E., Romero V.I. Primary ciliary dyskinesia diagnosis and management and its implications in America: a mini review. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1091173. DOI: 10.3389/fped.2023.1091173.
- Асманов А.И., Злобина Н.В., Радциг Е.Ю. и др. Полипозный пансинусит с деформацией наружного носа у ребенка 8 лет с синдромом первичной цилиарной дискинезии. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82 (5): 61–63. DOI: 10.17116/otorino201782561-63.
- Alexandru M., Veil R., Rubbo B. et al. Ear and upper airway clinical outcome measures for use in primary ciliary dyskinesia research: a scoping review. *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32 (169): 220200. DOI: 10.1183/16000617.0200-2022.
- Раджабова Г.М., Смирнова А.В., Князева А.А. и др. Клиническая значимость молекулярно-генетических подходов на основе технологий NGS в выборке пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Медицинская генетика*. 2022; 21 (10): 38–42. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.10.38-42.
- Schreck L.D., Pedersen E.S.L., Cizeau I. et al. Diagnostic testing in people with primary ciliary dyskinesia: an international participatory study. *PLOS Glob. Public Health*. 2023; 3 (9): e0001522. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001522.
- Biesecker L.G., Harrison S.M., ClinGen sequence variant interpretation working group. The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants. *Genet. Med.* 2018; 20 (12): 1687–1688. DOI: 10.1038/gim.2018.42.
- Nielsen K.G., Holgersen M.G., Crowley S. et al. Chronic airway disease in primary ciliary dyskinesia-spiced with geno-phenotype associations. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2022; 190 (1): 20–35. DOI: 10.1002/ajmg.c.31967.
- Alexandru M., de Boissieu P., Benoudiba F. et al. Otolological manifestations in adults with primary ciliary dyskinesia: a controlled radio-clinical study. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (17): 5163. DOI: 10.3390/jcm11175163.
- Goutaki M., Shoemark A. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Clin. Chest Med.* 2022; 43 (1): 127–140. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.11.008.
- Plantier D.B., Pilon R.R.M., Athanazio R. et al. Computed tomography evaluation of the paranasal sinuses in adults with primary ciliary dyskinesia. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022; 27 (1): e130–137. DOI: 10.1055/s-0042-1749392.
- Zawawi F., Shapiro A.J., Dell S. et al. Otolaryngology manifestations of primary ciliary dyskinesia: a multicenter study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2022; 166 (3): 540–547. DOI: 10.1177/01945998211019320.
- Kim M., Lee M.H., Hong S.J. et al. Clinical manifestations and genotype of primary ciliary dyskinesia diagnosed in Korea: multicenter study. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2023; 15 (6): 757–766. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.6.757.
- Surdut S.P., van der Merwe E., Goussard P., Urban M.F. Which side are they on? Diagnosing primary ciliary dyskinesias in low- or middle-income countries: a review and case series. *Afr. J. Thorac. Crit. Care Med.* 2023; 29 (3): 10.7196/AJTCCM.2023.v29i3.425. DOI: 10.7196/AJTCCM.2023.v29i3.425.

26. Hosie P.H., Fitzgerald D.A., Jaffe A. et al. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J. Paediatr. Child Health*. 2015; 51 (7): 722–726. DOI: 10.1111/jpc.12791.
27. Peng B., Gao Y.H., Xie J.Q. et al. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: a systematic review. *Orphanet J. Rare Dis*. 2022; 17 (1): 283. DOI: 10.1186/s13023-022-02427-1.
28. De Jesús-Rojas W., Meléndez-Montañez J., Muñoz-Hernández J. et al. The RSPH4A gene in primary ciliary dyskinesia. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24 (3): 1936. DOI: 10.3390/ijms24031936.
29. Henriques A.R., Constant C., Descalço A. et al. Primary ciliary dyskinesia due to CCNO mutations-A genotype-phenotype correlation contribution. *Pediatr. Pulmonol*. 2021; 56 (8): 2776–2779. DOI: 10.1002/ppul.25440.
30. Shapiro A.J., Davis S.D., Ferkol T. et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest*. 2014; 146 (5): 1176–1186. DOI: 10.1378/chest.13-1704.
31. Zhang Y.Y., Lou Y., Yan H., Tang H. CCNO mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia: a case report. *World J. Clin. Cases*. 2022; 10 (25): 9148–9155. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i25.9148.
32. Cheng X.D., Ni F., Lu Y. Novel homozygous mutations of DNAH5 in Kartagener syndrome. *QJM*. 2022; 115 (5): 319–320. DOI: 10.1093/qjmed/hcab330.
33. Guan Y., Yang H., Yao X et al. Clinical and genetic spectrum of children with primary ciliary dyskinesia in China. *Chest*. 2021; 159 (5): 1768–1781. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.006.
- ic telangiectasia type 1: a case from practice]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 251–258. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-251-258 (in Russian).
13. Castillo M., Freire E., Romero V.I. Primary ciliary dyskinesia diagnosis and management and its implications in America: a mini review. *Front. Pediatr*. 2023; 11: 1091173. DOI: 10.3389/fped.2023.1091173.
14. Asmanov A.I., Zlobina N.V., Radtsig E.Y. et al. [Polypous pansinusitis with the deformation of the external nose in a 8 year-old child presenting with the primary ciliary dyskinesia syndrome]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017; 82 (5): 61–63. DOI: 10.17116/otorino201782561-63 (in Russian).
15. Alexandru M., Veil R., Rubbo B. et al. Ear and upper airway clinical outcome measures for use in primary ciliary dyskinesia research: a scoping review. *Eur. Respir. Rev*. 2023; 32 (169): 220200. DOI: 10.1183/16000617.0200-2022.
16. Radzhabova G.M., Smirnova A.V., Knyazeva A.A. et al. [Clinical significance of molecular genetic approaches based on NGS technologies in a sample of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Meditsinskaya genetika*. 2022; 21 (10): 38–42. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.10.38-42 (in Russian).
17. Schreck L.D., Pedersen E.S.L., Cizeau I. et al. Diagnostic testing in people with primary ciliary dyskinesia: an international participatory study. *PLOS Glob. Public Health*. 2023; 3 (9): e0001522. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001522.
18. Biesecker L.G., Harrison S.M., ClinGen sequence variant interpretation working group. The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants. *Genet. Med*. 2018; 20 (12): 1687–1688. DOI: 10.1038/gim.2018.42.
19. Nielsen K.G., Holgersen M.G., Crowley S. et al. Chronic airway disease in primary ciliary dyskinesia-spiced with geno-phenotype associations. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet*. 2022; 190 (1): 20–35. DOI: 10.1002/ajmg.c.31967.
20. Alexandru M., de Boissieu P., Benoudiba F. et al. Otolological manifestations in adults with primary ciliary dyskinesia: a controlled radio-clinical study. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (17): 5163. DOI: 10.3390/jcm11175163.
21. Goutaki M., Shoemark A. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Clin. Chest Med*. 2022; 43 (1): 127–140. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.11.008.
22. Plantier D.B., Pihan R.R.M., Athanazio R. et al. Computed tomography evaluation of the paranasal sinuses in adults with primary ciliary dyskinesia. *Int. Arch. Otorhinolaryngol*. 2022; 27 (1): e130–137. DOI: 10.1055/s-0042-1749392.
23. Zawawi F., Shapiro A.J., Dell S. et al. Otolaryngology manifestations of primary ciliary dyskinesia: a multicenter study. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2022; 166 (3): 540–547. DOI: 10.1177/01945998211019320.
24. Kim M., Lee M.H., Hong S.J. et al. Clinical manifestations and genotype of primary ciliary dyskinesia diagnosed in Korea: multicenter study. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2023; 15 (6): 757–766. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.6.757.
25. Surdut S.P., van der Merwe E., Goussard P., Urban M.F. Which side are they on? Diagnosing primary ciliary dyskinesias in low- or middle-income countries: a review and case series. *Afr. J. Thorac. Crit. Care Med*. 2023; 29 (3): 10.7196/AJTCCM.2023.v29i3.425. DOI: 10.7196/AJTCCM.2023.v29i3.425.
26. Hosie P.H., Fitzgerald D.A., Jaffe A. et al. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J. Paediatr. Child Health*. 2015; 51 (7): 722–726. DOI: 10.1111/jpc.12791.
27. Peng B., Gao Y.H., Xie J.Q. et al. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: a systematic review. *Orphanet J. Rare Dis*. 2022; 17 (1): 283. DOI: 10.1186/s13023-022-02427-1.
28. De Jesús-Rojas W., Meléndez-Montañez J., Muñoz-Hernández J. et al. The RSPH4A gene in primary ciliary dyskinesia. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24 (3): 1936. DOI: 10.3390/ijms24031936.
29. Henriques A.R., Constant C., Descalço A. et al. Primary ciliary dyskinesia due to CCNO mutations-A genotype-phenotype correlation contribution. *Pediatr. Pulmonol*. 2021; 56 (8): 2776–2779. DOI: 10.1002/ppul.25440.
30. Shapiro A.J., Davis S.D., Ferkol T. et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest*. 2014; 146 (5): 1176–1186. DOI: 10.1378/chest.13-1704.

Поступила: 10.01.24
Принята к печати: 11.03.24

References

1. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
2. Novak A.A., Mizernitskiy Y.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
3. Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strel'nikova V.A. et al. [Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209 (in Russian).
4. Frolov P. A., Kolganova N. I., Ovsyannikov D. Yu. [Possibilities of early diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2022; 101 (1): 107–114. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114 (in Russian).
5. Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to diagnosis and therapy]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133 (in Russian).
6. Poprzeczko M., Bicka M., Farahat H. et al. Rare human diseases: model organisms in deciphering the molecular basis of primary ciliary dyskinesia. *Cells*. 2019; 8 (12): 1614. DOI: 10.3390/cells8121614.
7. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Mizernitskiy Yu.L. [Classification of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 731–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-731-738 (in Russian).
8. Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2023; 68 (1): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-46 (in Russian).
9. O'Connor M.G., Horani A., Shapiro A.J. Progress in diagnosing primary ciliary dyskinesia the North American perspective. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (7): 1278. DOI: 10.3390/diagnostics11071278.
10. Barber A.T., Shapiro A.J., Davis S.D. et al. Laterality defects in primary ciliary dyskinesia: relationship to ultrastructural defect or genotype. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2023; 20 (3): 397–405. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202206-487OC.
11. Kim K.W. Primary ciliary dyskinesia: a more prevalent disease than previously believed? *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2023; 15 (6): 699–701. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.6.699.
12. Shatokha P.A., Novak A.A., Shudueva A.R. et al. [A rare variant of primary ciliary dyskinesia in combination with hereditary hemorrhag-

- ic telangiectasia type 1: a case from practice]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 251–258. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-251-258 (in Russian).
13. Castillo M., Freire E., Romero V.I. Primary ciliary dyskinesia diagnosis and management and its implications in America: a mini review. *Front. Pediatr*. 2023; 11: 1091173. DOI: 10.3389/fped.2023.1091173.
14. Asmanov A.I., Zlobina N.V., Radtsig E.Y. et al. [Polypous pansinusitis with the deformation of the external nose in a 8 year-old child presenting with the primary ciliary dyskinesia syndrome]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017; 82 (5): 61–63. DOI: 10.17116/otorino201782561-63 (in Russian).
15. Alexandru M., Veil R., Rubbo B. et al. Ear and upper airway clinical outcome measures for use in primary ciliary dyskinesia research: a scoping review. *Eur. Respir. Rev*. 2023; 32 (169): 220200. DOI: 10.1183/16000617.0200-2022.
16. Radzhabova G.M., Smirnova A.V., Knyazeva A.A. et al. [Clinical significance of molecular genetic approaches based on NGS technologies in a sample of patients with primary ciliary dyskinesia]. *Meditsinskaya genetika*. 2022; 21 (10): 38–42. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.10.38-42 (in Russian).
17. Schreck L.D., Pedersen E.S.L., Cizeau I. et al. Diagnostic testing in people with primary ciliary dyskinesia: an international participatory study. *PLOS Glob. Public Health*. 2023; 3 (9): e0001522. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001522.
18. Biesecker L.G., Harrison S.M., ClinGen sequence variant interpretation working group. The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants. *Genet. Med*. 2018; 20 (12): 1687–1688. DOI: 10.1038/gim.2018.42.
19. Nielsen K.G., Holgersen M.G., Crowley S. et al. Chronic airway disease in primary ciliary dyskinesia-spiced with geno-phenotype associations. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet*. 2022; 190 (1): 20–35. DOI: 10.1002/ajmg.c.31967.
20. Alexandru M., de Boissieu P., Benoudiba F. et al. Otolological manifestations in adults with primary ciliary dyskinesia: a controlled radio-clinical study. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (17): 5163. DOI: 10.3390/jcm11175163.
21. Goutaki M., Shoemark A. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Clin. Chest Med*. 2022; 43 (1): 127–140. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.11.008.
22. Plantier D.B., Pihan R.R.M., Athanazio R. et al. Computed tomography evaluation of the paranasal sinuses in adults with primary ciliary dyskinesia. *Int. Arch. Otorhinolaryngol*. 2022; 27 (1): e130–137. DOI: 10.1055/s-0042-1749392.
23. Zawawi F., Shapiro A.J., Dell S. et al. Otolaryngology manifestations of primary ciliary dyskinesia: a multicenter study. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2022; 166 (3): 540–547. DOI: 10.1177/01945998211019320.
24. Kim M., Lee M.H., Hong S.J. et al. Clinical manifestations and genotype of primary ciliary dyskinesia diagnosed in Korea: multicenter study. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2023; 15 (6): 757–766. DOI: 10.4168/aaair.2023.15.6.757.
25. Surdut S.P., van der Merwe E., Goussard P., Urban M.F. Which side are they on? Diagnosing primary ciliary dyskinesias in low- or middle-income countries: a review and case series. *Afr. J. Thorac. Crit. Care Med*. 2023; 29 (3): 10.7196/AJTCCM.2023.v29i3.425. DOI: 10.7196/AJTCCM.2023.v29i3.425.
26. Hosie P.H., Fitzgerald D.A., Jaffe A. et al. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J. Paediatr. Child Health*. 2015; 51 (7): 722–726. DOI: 10.1111/jpc.12791.
27. Peng B., Gao Y.H., Xie J.Q. et al. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: a systematic review. *Orphanet J. Rare Dis*. 2022; 17 (1): 283. DOI: 10.1186/s13023-022-02427-1.
28. De Jesús-Rojas W., Meléndez-Montañez J., Muñoz-Hernández J. et al. The RSPH4A gene in primary ciliary dyskinesia. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24 (3): 1936. DOI: 10.3390/ijms24031936.
29. Henriques A.R., Constant C., Descalço A. et al. Primary ciliary dyskinesia due to CCNO mutations-A genotype-phenotype correlation contribution. *Pediatr. Pulmonol*. 2021; 56 (8): 2776–2779. DOI: 10.1002/ppul.25440.
30. Shapiro A.J., Davis S.D., Ferkol T. et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest*. 2014; 146 (5): 1176–1186. DOI: 10.1378/chest.13-1704.

31. Zhang Y.Y, Lou Y, Yan H, Tang H. CCNO mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia: a case report. *World J. Clin. Cases.* 2022; 10 (25): 9148–9155. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i25.9148.
32. Cheng X.D., Ni F., Lu Y. Novel homozygous mutations of DNAH5 in Kartagener syndrome. *QJM.* 2022; 115 (5): 319–320. DOI: 10.1093/qjmed/hcab330.
33. Guan Y., Yang H., Yao X et al. Clinical and genetic spectrum of children with primary ciliary dyskinesia in China. *Chest.* 2021; 159 (5): 1768–1781. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.006.

Received: January 10, 2024

Accepted for publication: March 11, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Новак Андрей Александрович — научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел: (906) 725-70-57; e-mail: drnovakaa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>)

Andry A. Novak, Researcher, Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (906) 725-70-57; e-mail: drnovakaa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>)

Мизерницкий Юрий Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономно-

го образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел: (499) 488-44-73; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Yury L. Mizernitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 488-44-73; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>)

Участие авторов

Новак А.А. — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

Мизерницкий Ю.Л. — написание и редактирование текста

Оба автора внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Novak A.A. — idea of the article, collecting and processing the material, writing the text, editing the article.

Mizernitskiy Yu.L. — writing and editing the text

All authors made a significant contribution to the search, and analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.