

Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера

Е.И.Кондратьева^{1,2}, С.Н.Авдеев³, Т.А.Киян^{1,2} ✉, З.М.Мержоева^{3,4}, О.А.Карпова⁵, Е.Е.Брагина^{1,6},
О.П.Рыжкова¹, В.М.Попова¹, М.А.Старинова¹, В.Б.Черных^{1,7}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ⁵ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 140
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1
- ⁷ 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) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур. При этом поражаются все отделы респираторного тракта. Около 50 % пациентов с ПЦД имеют полное или неполное обратное расположение (транспозиция) внутренних органов (синдром Картагенера — СК). Целью исследования явилась оценка клинических и генетических особенностей пациентов с ПЦД с СК и без такового. **Материалы и методы.** На выборке пациентов с ПЦД ($n = 127$) проведена оценка клинических и генетических особенностей указанной патологии. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я ($n = 60$) — лица с транспозицией внутренних органов, 2-я ($n = 67$) — с нормальным расположением внутренних органов. Сравнительная характеристика групп проведена на основе анамнестических (по Предиктивной шкале для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии (*PrImary Ciliary Dyskinesia Rule* — PICADAR)), клинических и инструментально-лабораторных данных, в т. ч. результатов световой и видеомикроскопии, трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и молекулярно-генетического исследования. **Результаты.** По результатам сравнительной характеристики на выборке пациентов с ПЦД с СК и без СК выявлено сходство анамнестических данных (наличие синуситов, бронхитов, пневмоний, отитов), снижение показателей функции легких; по результатам видеомикроскопии — биение ресничатого эпителия < 6 Гц, ТЭМ — преобладание дефекта динеиновых ручек. В группе лиц с СК показатель по шкале PICADAR был выше по сравнению с пациентами без СК; у пациентов с транспозицией внутренних органов чаще отмечались врожденный порок сердца и патология почек, у лиц без СК — снижение слуха и назальный полипоз. При электронной микроскопии у 50 % пациентов обнаружены дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек ресничек эпителия носовой полости (в обеих группах) и тенденция к отсутствию центральной пары микротрубочек (у 18 % пациентов без СК). У пациентов обеих групп встречались патогенные варианты в генах *DNAH5*, *CFAP300*, *HYDIN*, ответственных за ПЦД. У пациентов с СК чаще (61,1 %) встречались варианты гена *DNAH5*, а варианты гена *HYDIN* обнаружены только у пациентов с ПЦД без транспозиции внутренних органов (15,8 %). **Заключение.** Выявленные различия могут помочь при проведении диагностики нарушений в изучаемых группах.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), синдром Картагенера, электронная микроскопия, генные варианты, аномалии аксономы, неподвижные реснички и жгутики, шкала PICADAR.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Научно-исследовательской работы «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (регистрационный номер 122032300396-1).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 4 от 19.04.21).

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2024

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мержоева З.М., Карпова О.А., Брагина Е.Е., Рыжкова О.П., Попова В.М., Старинова М.А., Черных В.Б. Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера. *Пульмонология*. 2024; 34 (2): 194–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205

Comparative characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia with or without Kartagener's syndrome

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Sergey N. Avdeev^{3,4}, Tatiana A. Kyian^{1,2} ✉, Zamira M. Merzhoeva^{3,4}, Olga A. Karpova⁵, Elizaveta E. Bragina^{1,6}, Oxana P. Ryzhkova¹, Veronika M. Popova¹, Marina A. Starinova¹, Vyacheslav B. Chernykh¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

⁵ The State Autonomous Healthcare Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan": ul. Orenburgskiy trakt 140, Republic of Tatarstan, Kazan', 420138, Russia

⁶ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: Leninskye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

⁷ 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 hereditary disease, a ciliopathy that is based on a defect in the ultrastructure of the cilia of the epithelium of the respiratory tract and similar structures. All parts of the respiratory tract are affected. About half of the patients with PCD have transposition of the internal organs (Kartagener syndrome – KS). **The aim** was to investigate the clinical and genetic characteristics of patients with PCD with and without KS. **Methods.** An assessment of clinical and genetic characteristics was performed in a sample of 127 patients with PCD, who were divided into 2 groups: patients with KS ($n = 60$) and without KS ($n = 67$). The groups were compared on the basis of their medical history (according to the PICADAR scale), clinical, instrumental and laboratory data, including the results of light and video microscopy, transmission electron microscopy (TEM) and genetic testing. **Results.** According to the results of comparative characterization of patients with PCD with and without KS, there were similarities in the medical history, decreased lung function indices, videomicroscopy results – ciliated epithelium beating below 6 Hz, TEM – predominance of dynein arm defect. The PICADAR score was higher in the group with KS than in the group without it; congenital heart defects and renal pathology were found more frequently in patients with KS, while hearing loss and nasal polyposis were found more frequently in patients without KS. Electron microscopy revealed defects in the outer and inner dynein arms of the cilia in 50% of patients in both groups, and a tendency to lack of the central pair of microtubules in 18% of patients without KS. The following genes responsible for PCD were found in both groups: DNAH5, CFAP300 and HYDIN. DNAH5 gene variants were more common for KS patients (61.1%), while HYDIN gene variants were only found in patients with PCD without KS (15.8%). **Conclusion.** The identified differences may help in the diagnosis of the groups studied.

Key words: primary ciliary dyskinesia (PCD), Kartagener syndrome, electron microscopy, gene variants, axonemal abnormalities, immotile cilia and flagella, PICADAR scale.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was carried out as part of the research project "Complex analysis of genophenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia" (registration number 122032300396-1).

Ethical review. The study was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (protocol No.4 dated April 19, 2021).

© Kondratyeva E.I. et al., 2024

For citation: Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A., Merzhoeva Z.M., Karpova O.A., Bragina E.E., Ryzhkova O.P., Popova V.M., Starinova M.A., Chernykh V.B. Comparative characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia with or without Kartagener's syndrome. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 194–205 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) (ОМIM #242650) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), что приводит к нарушению их двигательной функции. При этом поражаются все отделы респираторного тракта, нарушается мукоцилиарный клиренс, формируется хронический микробно-

воспалительный процесс и нарушается фертильность (бесплодие, преимущественно мужское, у лиц женского пола отмечается повышенная частота эктопических беременностей) [1, 2].

Из-за нарушения движения жидкости в брюшной полости у плода, осуществляемого биением ресничек, примерно у 50 % пациентов с ПЦД выявляется полное или неполное обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*, *situs inversus*) с различными вариантами гетеротаксии (ОМIM #244400) [3, 4].

У 12,1 % пациентов с ПЦД отмечается гетеротаксия, которая часто сопровождается врожденными пороками сердца (ВПС), диагностируемыми в среднем у 17 % детей в зависимости от принятой системы классификации [5, 6].

По данным *Orphanet*, частота всех дефектов латерализации в общей популяции составляет примерно 1 : 15 000. Транспозиция органов обнаруживается в среднем у 1 из 10 тыс. новорожденных. Частота самой транспозиции органов составляет от 1 : 6 500 до 1 : 25 000 [7, 8].

С дефектами латерализации связаны более 100 генов, включая гены ПЦД [9, 10]. Патогенез нарушения поворота внутренних органов и синдром Картагенера (СК) изучены недостаточно. Наиболее вероятное объяснение состоит в том, что нормальная двигательная активность ресничек в первично-кишечной полости зародыша определяет обычную лево-правую асимметрию внутренних органов (*situs solitus*), и наоборот, нарушение функции ресничек предположительно приводит к лево-правой асимметрии, которая может объяснить наличие транспозиции примерно в 50 % случаев гетеротаксии [7, 9, 10].

При сравнительном анализе параметров функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с ПЦД с транспозицией органов и без таковой выявлено, что при транспозиции внутренних органов наблюдаются более тяжелые легочные проявления по сравнению с пациентами с ПЦД без СК [11], однако требуется дальнейшее накопление данных.

Целью исследования явилась оценка клинических и генетических особенностей у пациентов с ПЦД с СК и без такового.

Материалы и методы

Проанализированы данные обследования пациентов с ПЦД ($n = 127$), распределенных на 2 группы:

- 1-я группа — 60 (47,2 %) пациентов с СК;
- 2-я группа — 67 (52,8 %) пациентов без СК.

Гендерное распределение в группах существенно не различалось (см. табл. 1).

На основе созданной базы данных и разработанной согласно международным требованиям индиви-

дуальной регистрационной карты, по результатам световой микроскопии, трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и молекулярно-генетического исследования проведен сравнительный анализ анамнестических (в т. ч. по Предиктивной шкале для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии (*PrImary CiliAry Dyskinesia Rule — PICADAR*)), клинических, инструментально-лабораторных данных.

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 108 (85,2 %) из 127 пациентов с ПЦД при использовании методов секвенирования экзома (63 (58,3 %)) и панели «Поиск мутаций в 17 генах, ответственных за муковисцидоз, ПЦД, бронхоэктазии и подобные состояния» (45 (41,6 %)). У 77 (71,3 %) пациентов обнаружены 1 или 2 генетических варианта.

У 37 (48,0 %) пациентов диагноз ПЦД установлен при помощи молекулярных методов, у 21 (27,3 %) планируется проведение секвенирования генома, у 14 (18,2 %) пациентов планируется проведение функционального анализа с целью подтверждения или опровержения патогенности генетического варианта. У 1 (1,3 %) пациента выявлен X-сцепленный рецессивный вариант (в гене *OFD1*), который не описан и является миссенс-вариантом неизвестного клинического значения.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие в анамнезе данных за ПЦД;
- комплекс жалоб и симптомов, характерных для ПЦД (ежедневный кашель, хронический риносинусит, бронхоэктазы, рецидивирующие отиты, подозрение на снижение слуха);
- результаты диагностических тестов (снижение функции легких при спирометрии, высеv патогенной микрофлоры по результатам бактериального посева мокроты или посева мазка с задней стенки глотки, бронхоэктазы по результатам компьютерной томографии легких);
- оценка по шкале PICADAR > 5 баллов [12];
- наличие лево-правой асимметрии внутренних органов;
- данные видеомикроскопии и / или ТЭМ реснитчатого эпителия носовой полости и молекулярно-генетического исследования генов, ответственных за ПЦД / СК, согласно европейским и российским клиническим рекомендациям (2021) [13, 14].

Критериями включения в группу ПЦД без СК являлись те же клинико-анамнестические показатели, и, кроме того, следующие:

- оценка по шкале PICADAR > 5 баллов;
- подтверждение диагноза методом ТЭМ и / или результатами видеомикроскопии и / или ДНК-диагностики;
- отсутствие лево-правой асимметрии внутренних органов.

Критерии исключения:

- оценка по шкале PICADAR < 5 баллов;
- отсутствие изменения при проведении ТЭМ.

Участниками многоцентрового исследования являлись Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный

Таблица 1
Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией ($n = 127$)

Table 1
Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia ($n = 127$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
	с СК	без СК
Число пациентов, n (%)	60 (47,2)	67 (52,8)
Пол, %:		
• женский	45	49
• мужской	55	51
Средний возраст, годы	14,9 ± 11,4	14,3 ± 10,3

Примечание: СК — синдром Картагенера.

центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России); Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

При проведении исследования применялись клинические, инструментальные и генетические методы, которые будут рассмотрены более подробно.

Клинические методы

Анализ анамнестических данных

Согласно международным рекомендациям, при подозрении на ПЦД у пациентов с постоянным влажным кашлем использовалась предиктивная шкала PICADAR, которая состоит из 7 прогностических параметров:

- доношенная беременность;
- респираторные проявления в неонатальном периоде;
- госпитализация новорожденных в реанимацию;
- хронический ринит;
- наличие отитов и кондуктивной тугоухости;
- СК;
- врожденный порок сердца.

Чувствительность и специфичность шкалы составляет 0,90 и 0,75 при пороговом показателе > 5 баллов. При наличии СК и суммарной оценки по шкале PICADAR ≥ 10 баллов диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов (табл. 2) [12].

Инструментальные методы

Спирометрия. В группе детей старше 5 лет, способных осуществить дыхательный маневр при проведении спирометрии, исследование ФВД проводилось по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) при соблюдении стандартов исследования Российского респираторного общества (2014) [15] и рекомендаций Американского торакального и Европейского респираторного обществ (2019) [16]. При анализе показателей, полученных при исследовании ФВД, использовались должные величины *G. Polgar et al.* (1971) для детей [17]; результаты выражались в процентах от должного значения (полученное значение / должное значение $\times 100$ %).

Браш-биопсия выполнялась для получения реснитчатого эпителия носовой полости в период ремиссии заболевания с использованием одноразового цитологического браша BC-202D-5010 (*Olympus Medical Systems Corp.*, Япония) длиной 1 150 мм, диаметром 5,0 мм — для взрослых и 2,0–3,0 мм — для детей.

Метод видеомикроскопического анализа функциональной активности реснитчатого эпителия щеточных биоптатов слизистой оболочки носа. Для оценки биоптатов цилиарного эпителия использовались нативные препараты реснитчатого эпителия. В качестве материала исследования использовались щеточные биоптаты слизистой оболочки носа и / или бронхов. Щеточные биоптаты получали с малоизмененной слизистой оболочки в период ремиссии заболевания. Биоптаты слизистой оболочки незамедлительно после забора помещались в подогретый до 37 °С забуференный изотонический раствор натрия хлорида и немедленно (не позднее чем через 30 мин) исследовались нативные препараты. Проводилась видеосъемка 2 полей зрения на объективе $\times 10$ для каждой вставки с применением видеокамеры 1.5MP 1/2.9 *Sony Exmor CMOS Sensor*

Таблица 2
Шкала PICADAR
Table 2
PICADAR score

Имеется ли у пациента ежедневный влажный кашель с раннего детского возраста	ДА – продолжить заполнение шкалы PICADAR	
	НЕТ – пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR	
Вопрос	Ответ	Оценка, баллы
Родился пациент доношенным или недоношенным?	Доношенным	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	Да	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде?	Да	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов?	Да	4
Имеется ли у пациента врожденный порок сердца?	Да	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	Да	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	Да	1
Сумма баллов		

Примечание: PICADAR (*Primary Ciliary Dyskinesia Rule*) – Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии; * – чувствительность и специфичность при сумме баллов > 5 – 0,90 и 0,75 соответственно.

Note: *, sensitivity and specificity for a score > 5 – 0.90 and 0.75, respectively.

(E3ISPM01500KPA, Sony, Япония) на инвертированном микроскопе Axio Vert A1 (Zeiss, Китай). При увеличении микроскопа $\times 100$, $\times 400$, $\times 1\,000$, скорость съемки составляла 20 кадров в секунду, время съемки — 5 с. Полученные видеоизображения анализировались при помощи компьютерной программы определения частоты биения реснитчатого эпителия при первичной цилиарной дискинезии (PCD *High-Speed Video Microscopy Analysis* — PCD HSVMA), созданной специалистами ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России для оптимизации диагностики ПЦД с помощью световой видеомикроскопии (регистрационный номер 2023687245). Частота биения ресничек более 6 Гц считалась нормальной.

Сперматологическое исследование проводилось согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2010).

Трансмиссионная электронная микроскопия. Браш-биоптаты фиксировались в 2,5%-ном растворе глutarового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере 24 ч, дофиксировались 1%-ным раствором четырехоксида осмия на дистиллированной воде в течение 2 ч, дегидратировались в серии спиртов восходящей концентрации и в ацетоне. После дегидратации проводилась пропитка жидкой эпоксидной смолой (Epon 812, DDSA, MNA и DMP, смешанные по прописи производителя) в смесях с ацетоном и заливка в жидкую эпоксидную смолу с катализатором. Полимеризация проходила 24 ч при 37 °C и 24 ч — при 60 °C.

Для проведения электронной микроскопии сперматозоидов образцы нативного эякулята после разжижения фиксировались 2,5%-ным раствором глutarового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере (pH 7,2), постфиксировались 1%-ной осмиевой кислотой и заливались в эпон.

Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Reichert Jung ultramicrotome, Ultracut E (Вена, Австрия) с помощью алмазного ножа (DiATOME Ultra 35deg Diamond Knife 1.5 mm, Швейцария), затем они монтировались на медные сетки (EMS, США), покрытые формваровой пленкой, и контрастировались 1%-ным водным раствором уранилацетата 15 мин и раствором цитрата свинца — 10 мин. Препараты исследовались в трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Акишима, Япония), снабженном камерой Orius SC1000 W camera (Gatan Inc., Плезантон, Калифорния, США) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Генетические методы

Для выделения ДНК из цельной крови пациентов использовался коммерческий набор ДНК-Экстран-1 Синотол). Анализ ДНК проводился на секвенаторе нового поколения Ion S5 (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Для пробоподготовки использовалась методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям около 20 000 генов (наборы IlluminaTruSeq® ExomeKit и IDT xGen® Exome Research Panel v.1). Использовались 2 метода генетического исследования:

- у одних пациентов проводилось секвенирование экзона на секвенаторе нового поколения IlluminaNextSeq 500 (Illumina, США) методом парно-концевого чтения (2×75 п. о.);
- у других пациентов анализ проведен с использованием кастомной панели «Поиск мутаций в 17 генах, ответственных за муковисцидоз, ПЦД, бронхоэктазии и подобные состояния», включающей кодирующие последовательности генов *CCDC40*, *ZMYND10*, *CA12*, *DNAI1*, *DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54*, *CCDC39*, *CCDC103*, *SCNN1G*, *SCNN1B*, *SCNN1A*, *DNAH5*, *CFTR*, *SBDS*, *DNAH11*, *SPAG1*, *CFTR*, области экзон-интронных соединений указанных генов, а также область промотора, некоторые области интронов 4, 7, 11, 12, 18, 21, 22 гена *CFTR*.

Обработка данных секвенирования выполнялась с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, а также программного обеспечения *Gene-Talk* и *NGSData*. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовались выборки проектов «1000 геномов» и *Genome Aggregation Database* (gnomAD v.2.1.1). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использовались базы данных OMIM, патогенных вариантов HGMD® Professional версия 2021.1, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные источники.

Информация о вариантах генов, ответственных за ПЦД, получена из баз данных ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России по генетике, *Genome Aggregation Database* (gnomAD v.2.1.1), программы предсказания клинической значимости EIGEN, *BayesDel addAF*, FATHMM-MKL, *MutationTaster*.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). В связи с тем, что распределение исследуемых количественных переменных являлось ненормальным, использовались медиана (*Me*) и квартили (*Q1*; *Q3*). Формат представления качественных признаков — абсолютные числа с указанием долей (%). Статистический анализ количественных данных проводился с использованием критерия Манна–Уитни, анализ качественных данных — с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до / после») использовался критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке анамнестических данных у пациентов двух групп с ПЦД установлено, что число доношенных детей составило 114 (89,8 %), недоношенных — 13 (10,2 %) ($p < 0,05$). Доношенными родились 90,0 %, недоношенными — 10,0 % пациентов с СК, без СК — 89,6 и 10,4 % соответственно.

Госпитализация в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде в связи с респираторным дистресс-синдромом потребовалась 28 (47,0 %)

пациентам с СК и 29 (43,3 %) больным без СК. Пневмонию перенесли всего 94 (74,0 %) пациента, из них 46 (76,6 %) – 1-й группы и 48 (71,6 %) – 2-й. Бронхиты в анамнезе в общей группе встречались у 114 (89,7 %) больных: у 52 (86,6 %) группы пациентов с СК и 62 (92,5 %) – без СК. Синуситы в общей группе выявлены у 100 (78,7 %) пациентов, из них у 45 (75,0 %) – 1-й группы и 55 (82,0 %) – 2-й (табл. 3).

У 100 % пациентов выборки проведена оценка анамнестических данных с помощью шкалы PICADAR. В среднем в группе пациентов с СК эта оценка была статистически значимо выше – $8,9 \pm 0,26$ балла по сравнению с лицами без СК – $6,22 \pm 0,18$ балла ($p = 0,001$) (см. табл. 3).

По результатам сравнительного анализа клинических проявлений ПЦД показано, что отиты в общей группе встречались у 70 (55,1) пациентов: у 31 (51,6 %) 1-й группы и 39 (58,2 %) – 2-й. Снижение слуха отмечено у 28 (22,04 %) пациентов общей группы и достоверно чаще встречалось в группе лиц без СК – у 20 (29,8 %) пациентов по сравнению с 8 (13,3 %) пациентами с СК. Синусит выявлен у 100 (78,7 %) пациентов общей группы без статистически значимой разницы между группами (45 (75,0 %) и 55 (82,1 %) соответственно). Назальный полипоз диагностирован у 13 (10,2 %) пациентов общей группы, при этом полипы чаще встречались у больных без транспозиции органов по сравнению с лицами с СК (10 (14,9 %) и 3 (5,0 %) больных соответственно).

У 28 (22,0 %) пациентов диагностированы следующие пороки и структурная патология сердца:

- дефект межжелудочковой перегородки;
- дефект межпредсердной перегородки;
- регургитация на трикуспидальном клапане;
- коарктация аорты;
- открытый артериальный проток;
- аневризма межпредсердной перегородки.

ВПС чаще отмечались у пациентов с транспозицией органов по сравнению с лицами без СК (28,3 %

vs 16,4 % соответственно) со статистически значимой разницей.

Аспления не зарегистрирована ни в одной из групп, полиспления диагностирована у 1 (1,7 %) пациента с СК.

Пигментный ретинит диагностирован у 1 (1,7 %) больного с транспозицией органов.

Патология почек (аномалии развития, удвоение почки, гидронефроз, поликистоз) выявлены у 6 (4,7 %) пациентов общей группы, из них у 5 (8,3 %) – с транспозицией и 1 (1,5 %) без таковой (отношение рисков (OR) – 25; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,2–520,8) (табл. 4).

Спирометрия проведена у 55 (43,3 %) пациентов: 43,6 % – с СК и 56,4 % – без СК. Показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ у пациентов с СК и без такового статистически значимо не различались. При этом у всех пациентов с ПЦД отмечено снижение ОФВ₁ < 80 %_{долж.} (табл. 5).

Репродуктивное здоровье оценено у 19 (15 %) пациенток женского пола: у 9 (47,4 %) – с СК и 10 (52,6 %) – без такового. Внематочная беременность в анамнезе отмечена у 2 (10,5 %) пациенток с ПЦД (1-я и 2-я группа). Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) для решения проблемы бесплодия выполнено у 5 (26,3 %) женщин, в т. ч. у 2 пациенток с транспозицией внутренних органов и 3 – без СК.

В исследование вошли 99 (78,0 %) пациентов детского возраста, 4 (4,9 %) ребенка родились после процедуры ЭКО, из них 2 (4,3 %) и 2 (3,8 %) – в группе с СК и без такового соответственно.

В общей выборке пациентов с ПЦД были обследованы 9 (7,1 %) мужчин, из них 5 (55,5 %) – с СК, у 4 (44,5 %) СК не установлен. В браке состояли 6 (66,7 %) пациентов, детей не было у всех больных. Андрологическое обследование с проведением стандартного сперматологического исследования (анализ спермограммы) выполнено у 2 (22,2 %) мужчин (по одному пациенту из каждой группы).

Таблица 3
Анамнестические характеристики у пациентов двух групп; n (%)

Table 3
Medical history of patients in the two groups; n (%)

Клинические данные	Число пациентов	СК	Без СК	p
	n = 127	n = 60	n = 67	
Неонатальный анамнез				
Доношенный	114 (89,8)	54 (90,0)	60 (89,6)	0,71
Недоношенный	13 (10,2)	6 (10,0)	7 (10,4)	
p	< 0,05	–	–	–
Анамнестические данные				
Госпитализация в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде в связи с респираторным дистресс-синдромом	57 (44,8)	28 (47,0)	29 (43,3)	0,4
Пневмонии	94 (74,0)	46 (76,6)	48 (71,6)	0,925
Бронхиты	114 (89,7)	52 (86,6)	62 (92,5)	0,226
Синуситы	100 (78,7)	45 (75)	55 (82,0)	0,522
Оценка по шкале PICADAR (M ± SD)	–	8,9 ± 0,26	6,22 ± 0,18	0,001

Примечание: СК – синдром Картагенера; PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) – Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии.

Таблица 4
Клинические проявления заболевания в группах наблюдения; n (%)Table 4
Clinical manifestations of the disease in the study groups; n (%)

Клинические данные	Число пациентов	СК	Без СК	p
	n = 127	n = 60	n = 67	
Отиты	70 (55,1)	31 (51,6)	39 (58,2)	0,413
Тугоухость	28 (22,04)	8 (13,3)	20 (29,8)	0,032
Синуситы	100 (78,7)	45 (75,0)	55 (82,1)	0,522
Назальный полипоз	13 (10,2)	3 (5,0)	10 (14,9)	0,01
Пороки сердца (ДМЖП, ДЖПП, коарктация аорты, ОАП)	28 (22,04)	17 (28,3)	11 (16,4)	0,021
Полиспления	1 (0,8)	1 (1,7)	0	–
Пигментный ретинит	1 (0,8)	1 (1,7)	0	–
Патология почек (аномалии развития почек, гидронефроз, поликистоз почек, удвоенная почка)	6 (4,7)	5 (8,3)	1 (1,5)	0,08

Примечание: СК – синдром Картагенера; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки; ОАП – открытый артериальный проток.

Таблица 5
Показатели спирометрии у пациентов с первичной цилиарной дискинезией; Me (Q1; Q3)Table 5
Spirometry indicators in patients with primary ciliary dyskinesia; Me (Q1; Q3)

Показатель	Общая группа	Пациенты		p
	n = 55	с СК n = 24	без СК n = 31	
ФЖЕЛ, % долж.	81,0 (71,0; 89,0)	77,0 (68,0; 87,0)	82,0 (71,0; 90,0)	0,740
ОФВ ₁ , % долж.	73,5 (53,0; 85,5)	72,0 (57,0; 89,0)	75,5 (59,0; 94,6)	0,776

Примечание: СК – синдром Картагенера; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Тотальная астенотератозооспермия (количество подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов – 0 %) обнаружена у 1 пациента с СК (генотип с.8403G>A/с.1354A>T) с двумя патогенными генетическими вариантами в гене *DNAH5*. По данным электронной микроскопии сперматозоидов у данного пациента обнаружена аномалия строения аксономы жгутиков – отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек (см. рисунок). У 1 пациента без СК (с.180C>T гена *DNAH11*/-) диагностирована азооспермия (найден 0 сперматозоидов в исследованном материале).

Инструментальные методы диагностики первичной цилиарной дискинезии

Световая микроскопия реснитчатого эпителия выполнена у 26 больных (10 пациентов с СК и 16 – без СК). Во время визуальной оценки под микроскопом у 18 (69,2 %) пациентов (8 – с СК, 10 – без такового) двигательная активность ресничек не зарегистрирована.

При анализе видеоизображений с помощью разрабатываемой в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России программы PCD HSVMA у пациентов 1-й и 2-й групп установлено среднее значение биения реснитчатого эпителия – $1,97 \pm 0,1$ и $2,02 \pm 0,3$ Гц ($p = 0,5$) соответственно. Данные показатели были снижены у больных обеих групп по сравнению

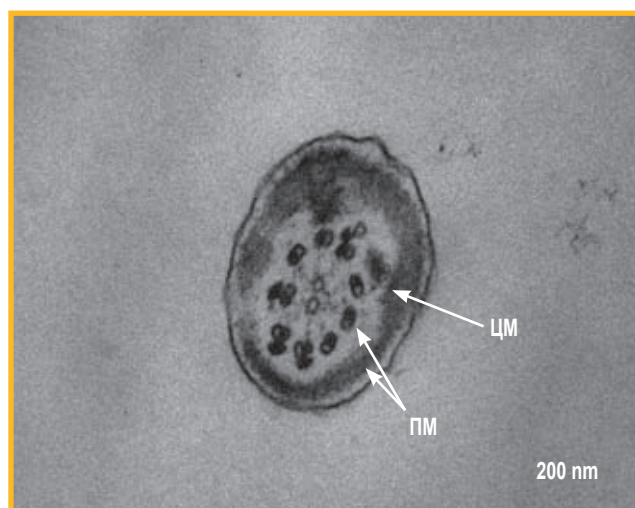


Рисунок. Электрофотограмма сперматозоида пациента с синдромом Картагенера. Поперечный срез через основной отдел жгутика сперматозоида. Аксонома имеет нормальное количество микротрубочек (9 дуплетов периферических микротрубочек и 2 центральных микротрубочек), отсутствуют наружные и внутренние динеиновые ручки периферических дуплетов аксономы. Внизу справа приведена шкала – 200 нм

Figure. Electron photogram of a sperm from a patient with Kartagener's syndrome; the transverse section through the main section of the sperm flagellum. The axoneme has a normal number of microtubules (9 doublets of peripheral microtubules and 2 central microtubules); outer and inner dynein handles of the peripheral doublets of the axoneme are absent. Below right is the scale, 200 nm

Таблица 6
Характеристика ультраструктурных аномалий ресничек, выявленных по данным трансмиссионной электронной микроскопии в группах пациентов с первичной цилиарной дискинезией; n (%)

Table 6
Ultrastructural abnormalities of cilia identified by transmission electron microscopy in two groups of patients with primary ciliary dyskinesia; n (%)

Показатели	Изолированный дефект		Дефект		Отсутствие радиальных спиц	Дефект		Комбинированные дефекты
	наружных динеиновых ручек	внутренних динеиновых ручек	наружных и внутренних динеиновых ручек	центральной пары микротрубочек		дуплетов микротрубочек	нексиновых мостиков	
Всего пациентов, 80 (100 %)	0	7 (8,8)	40 (50)	16 (20)	6 (7,5)	5 (6,3)	6 (7,5)	10 (12,5)
СК, 30 (37,5 %)	0	2 (6,6)	16 (53,3)	5 (16,6)	3 (10)	1 (3,3)	3 (10)	3 (10)
Без СК, 50 (62,5 %)	0	5 (10,0)	24 (48,0)	11 (22,0)	3 (6,0)	4 (8,0)	3 (6,0)	7 (14,0)
p	0	0,42	0,81	0,07	0,54	0,28	0,9	0,27

Примечание: СК – синдром Картагенера.

с контролем (норма > 6 Гц). Минимальное значение биения ресничек в 1-й группе составляло 0,94 Гц, во 2-й – 1,01 Гц.

С помощью ТЭМ исследованы 80 (63,0 %) образцов реснитчатого эпителия (30 (37,5 %) образцов – от пациентов с СК, 50 (62,5 %) – без такового). Чаще (40 (50,0 %) образцов: 16 (53,3 %) пациентов с СК и 24 (48,0 %) – без такового) встречались дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек. Дефект центральной пары микротрубочек выявлен в 16 (20,0 %) образцах в общей группе, при этом отмечена тенденция к повышению частоты данного дефекта у 11 (22,0 %) пациентов без СК по сравнению с 5 (16,6 %) больными с СК ($p = 0,07$).

Зарегистрировано отсутствие радиальных спиц в 6 (7,5 %) образцах, дефект нексиновых мостиков – в 6 (7,5 %), изолированный дефект внутренних динеиновых ручек – в 7 (8,8 %), дефект дуплетов микротрубочек обнаружен в 5 (6,3 %) образцах (табл. 6).

У 10 (12,5 %) пациентов (3 (10,0 %) – с СК и 7 (14,0 %) – без такового) отмечались комбинированные нарушения строения аксонемы (см. табл. 6). У 5 (50,0 %) пациентов выявлены дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек в комбинации с дефектом центральной пары микротрубочек, у 3 (30,0 %) больных отмечено отсутствие радиальных спиц совместно с дефектом нексиновых мостиков, у 2 (20,0 %) – дефект дуплетов микротрубочек и дефект нексиновых мостиков.

Молекулярно-генетическое исследование

Генетический диагноз ПЦД (2 генетических варианта в гомозиготном ($n = 18$) или компаунд-гетерозиготном ($n = 19$) состоянии) установлен в 37 (47,4 %) случаях (18 (48,6 %) пациентов с СК и 19 (51,4 %) – без такового).

При анализе результатов молекулярно-генетического исследования обнаружено 50 генетических вариантов в 12 генах, ответственных за ПЦД, характеризующихся аутосомно-рецессивным типом

наследования ($n = 37$): *DNAH5* – в 17 (45,9 %) случаях, *CFAP300* – в 4 (10,9 %); *HYDIN* – в 3 (8,1 %); *DNAAF11 (LRRC6)* – в 3 (8,1 %), *DNAH11* – в 2 (5,4 %), *DNAH14* – в 2 (5,4 %); *RSPH9* – в 1 (2,7 %); *DNAH9* – в 1 (2,7 %), *FSIP2* – в 1 (2,7 %), *CCDC103* – в 1 (2,7 %), *DNAH7* – в 1 (2,7 %), *CFAP52* – в 1 (2,7 %) случае.

Варианты в гене *DNAH5* статистически значимо чаще встречались у пациентов с СК по сравнению с пациентами без СК (12 (66,7 %) и 5 (26,3 %) соответственно) ($\chi^2 = 6,15$; $p = 0,02$; OR – 2,51; 95%-ный ДИ – 1,38–25,23). Варианты в гене *CFAP300* обнаружены у 1 (5,6 %) пациента с транспозицией органов и 3 (15,8 %) – без таковой. Патогенные варианты в гене *HYDIN* выявлены только у 3 (15,8 %) пациентов без СК. Варианты в гене *DNAAF11* детектированы у 1 (5,6 %) пациента с СК и у 2 (5,3 %) – без СК. Патогенные варианты в генах *DNAH11*, *DNAH14* с одинаковой частотой встречались в обеих группах. Гены *FSIP2*, *DNAH9*, *DNAH7*, *RSPH9* встречались только у пациентов без транспозиции внутренних органов, а варианты генов *CCDC103*, *CFAP52* – только у пациентов с транспозицией (табл. 7).

Обсуждение

Показано, что пациенты с ПЦД рождаются доношенными независимо от наличия СК и одинаково часто страдают синуситами, бронхитами, пневмониями и отитами, что соответствует данным других источников [14]. Более высокая оценка по шкале PICADAR ($8,9 \pm 0,26$ и $6,22 \pm 0,18$ балла соответственно) характерна для пациентов с СК ($p = 0,001$) [12].

Среди пациентов с транспозицией внутренних органов чаще диагностированы ВПС ($p = 0,021$) и отмечалась тенденция к повышению структурных нарушений почек ($p = 0,08$), что подтверждается данными исследования *M. Mishra et al.* [18]. У больных с ПЦД без СК чаще отмечались снижение слуха (29,8 %) ($p = 0,032$) и назальный полипоз (14,9 %) ($p = 0,01$).

M. Firat et al. приведена сравнительная характеристика пациентов с СК и без такового. Выявлено,

Таблица 7
Частота генов, связанных с первичной цилиарной дискинезией, у пациентов с синдромом Картагенера и без такового; n (%)

Table 7
Frequency of genes associated with primary ciliary dyskinesia in patients with and without Kartagener syndrome; n (%)

Гены, в которых обнаружены варианты	Всего	Пациенты		p
		с СК	без СК	
	n = 37	n = 18	n = 19	
<i>DNAH5</i>	17 (45,9)	12 (66,7)	5 (26,3)	0,02
<i>CFAP300</i>	4 (10,9)	1 (5,6)	3 (15,8)	0,6
<i>HYDIN</i>	3 (8,1)	0	3 (15,8)	–
<i>DNAAF11 (LRRC6)</i>	3 (5,4)	1 (5,6)	2 (5,3)	0,3
<i>DNAH11</i>	2 (5,4)	1 (5,6)	1 (5,3)	1,0
<i>DNAH14</i>	2 (5,4)	1 (5,6)	1 (5,3)	1,0
<i>CCDC103</i>	1 (2,7)	1 (5,6)	0	–
<i>CFAP52</i>	1 (2,7)	1 (5,6)	0	–
<i>FSIP2</i>	1 (2,7)	0	1 (5,3)	–
<i>DNAH9</i>	1 (2,7)	0	1 (5,3)	–
<i>DNAH7</i>	1 (2,7)	0	1 (5,3)	–
<i>RSPH9</i>	1 (2,7)	0	1 (5,3)	–
Всего	37 (100)	18 (100)	19 (100)	–

Примечание: СК – синдром Картагенера.

что наличие СК в большей степени негативно влияет на функцию легких, силу дыхательных мышц и физическую активность [11]. В представленном исследовании среди пациентов с ПЦД отмечен низкий охват спирометрией, а снижение показателей функции легких < 80 % можно объяснить отсутствием своевременной диагностики и адекватной терапии.

По данным видеомикроскопии показано снижение частоты биения реснитчатого эпителия (< 6 Гц) у пациентов обеих групп, что подтверждает наличие функциональных дефектов аксоном реснитчатого эпителия.

При проведении электронной микроскопии реснитчатого эпителия при ПЦД установлено, что наиболее частой морфологической аномалией является дефект наружных и внутренних динеиновых ручек – 50,0 %, разницы в группах не отмечено. Аномалии динеиновых ручек часто встречаются у пациентов с СК [18]. Выявлена тенденция к повышению дефекта центральной пары микротрубочек у пациентов без СК ($p = 0,07$), которая будет уточнена при увеличении размера групп пациентов с нарушением расположения внутренних органов и без такового.

У пациентов обеих групп чаще отмечены генетические варианты в гене *DNAH5*. У большинства пациентов с СК (66,7 %) обнаружены варианты в гене *DNAH5*, что соответствует данным других исследователей [19–21]. У 1 мужчины с СК и патогенным вариантом в гене *DNAH5* (генотип с.8403G>A/с.1354A>T) выявлена тотальная астенотератозооспермия. Варианты в гене *HYDIN* обнаружены только у пациентов без СК (15,8 %). Недавние данные позволяют предположить, что варианты гена *HYDIN* могут присутствовать

у пациентов с ПЦД, у которых предыдущий генетический диагноз был неясен, хотя ожидается, что доля пациентов с ПЦД, имеющих патогенные варианты гена *HYDIN*, составляет < 1 % [22].

Заключение

По результатам сравнения небольшой выборки пациентов с ПЦД с СК и без такового выявлено сходство анамнестических данных (наличие синуситов, бронхитов, пневмоний, отитов), снижение показателей ФВД, по результатам видеомикроскопии – биение реснитчатого эпителия < 6 Гц, преобладание дефекта динеиновых ручек. Обнаружены следующие различия: у пациентов с СК оценка по шкале PICADAR чаще была выше, выявлялись также ВПС, тенденция к наличию патологии почек и в 2,5 раза чаще – преобладание варианта гена *DNAH5*. Для больных без СК характерны снижение слуха, назальный полипоз, ген *HYDIN* встречался только в данной группе. Выявленные различия могут оказать помощь при проведении диагностики нарушений у пациентов с ПЦД / СК.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проблемы своевременной диагностики, организации динамического наблюдения и адекватного лечения пациентов с ПЦД остаются актуальными.

Литература

- 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.

2. 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.
3. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
4. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
5. Poeta M., Borrelli M., Santamaria F. Azithromycin for primary ciliary dyskinesia: a milestone. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 429–430. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30100-4.
6. Torgersen J. Situs inversus, asymmetry, and twinning. *Am. J. Hum. Genet.* 1950; 2 (4): 361–370. Available at: https://materials.dbio.uevora.pt/BD/Morfogenese/Situs_inversus_Asymmetry_and_Twinning.pdf
7. Katsuhara K., Kawamoto S., Wakabayashi T., Belsky J.L. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. *Chest*. 1972; 61 (1): 56–61. DOI: 10.1378/chest.61.1.56.
8. Goutaki M., Papon J.F., Boon M. et al. Standardised clinical data from patients with primary ciliary dyskinesia: FOLLOW-PCD. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (1): 00237–2019. DOI: 10.1183/23120541.00237-2019.
9. Lillington G.A. Dyskinetic cilia and Kartagener's syndrome. Bronchiectasis with a twist. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2001; 21 (1): 65–69. DOI: 10.1385/CRIAI.21.1:65.
10. Eitler K., Bibok A., Telkes G. Situs inversus totalis: a clinical review. *Int. J. Gen. Med.* 2022; 15: 2437–2449. DOI: 10.2147/IJGM.S295444.
11. Firat M., Mutlu Ş., Yoleri B., Boşnak Güçlü M. Comparison of respiratory functions, muscle strength, and physical activity among children with primary ciliary dyskinesia with and without Kartagener's syndrome and healthy controls. *Physiother. Theory Pract.* 2023; 1–9 [Preprint. Posted: 2023, Nov. 28]. DOI: 10.1080/09593985.2023.2286526.
12. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
13. 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.
14. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
15. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
16. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R., Thompson B. Reply to: ERS/ATS spirometry interpretation standards: a gap in grading severity of airflow obstruction. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (2): 2400055. DOI: 10.1183/13993003.00055-2024.
17. Polgar G. Pulmonary function tests in children. *J. Pediatr.* 1979; 95 (1): 168–170. DOI: 10.1016/S0022-3476(79)80127-4.
18. Mishra M., Kumar N., Jaiswal A. et al. Kartagener's syndrome: a case series. *Lung India*. 2012; 29 (4): 366–369. DOI: 10.4103/0970-2113.102831.
19. Mittal V., Shah A. Situs inversus totalis: the association of Kartagener's syndrome with diffuse bronchiolitis and azoospermia. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (5): 179–182. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.09.009.
20. Olbrich H., Häffner K., Kispert A. et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat. Genet.* 2002; 30 (2): 143–144. DOI: 10.1038/ng817.
21. Li Y., Jiang C., Zhang X., Liu M. et al. The effect of a novel LRRC6 mutation on the flagellar ultrastructure in a primary ciliary dyskinesia patient. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021; 38 (3): 689–696. DOI: 10.1007/s10815-020-02036-6.
22. Hannah W.B., Seifert B.A., Truty R. et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 459–468. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.

Поступила: 30.01.24
Принята к печати: 22.03.24

References

1. 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).
2. 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).
3. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.
4. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517.
5. Poeta M., Borrelli M., Santamaria F. Azithromycin for primary ciliary dyskinesia: a milestone. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 429–430. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30100-4.
6. Torgersen J. Situs inversus, asymmetry, and twinning. *Am. J. Hum. Genet.* 1950; 2 (4): 361–370. Available at: https://materials.dbio.uevora.pt/BD/Morfogenese/Situs_inversus_Asymmetry_and_Twinning.pdf
7. Katsuhara K., Kawamoto S., Wakabayashi T., Belsky J.L. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. *Chest*. 1972; 61 (1): 56–61. DOI: 10.1378/chest.61.1.56.
8. Goutaki M., Papon J.F., Boon M. et al. Standardised clinical data from patients with primary ciliary dyskinesia: FOLLOW-PCD. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (1): 00237–2019. DOI: 10.1183/23120541.00237-2019.
9. Lillington G.A. Dyskinetic cilia and Kartagener's syndrome. Bronchiectasis with a twist. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2001; 21 (1): 65–69. DOI: 10.1385/CRIAI.21.1:65.
10. Eitler K., Bibok A., Telkes G. Situs inversus totalis: a clinical review. *Int. J. Gen. Med.* 2022; 15: 2437–2449. DOI: 10.2147/IJGM.S295444.
11. Firat M., Mutlu Ş., Yoleri B., Boşnak Güçlü M. Comparison of respiratory functions, muscle strength, and physical activity among children with primary ciliary dyskinesia with and without Kartagener's syndrome and healthy controls. *Physiother. Theory Pract.* 2023; 1–9 [Preprint. Posted: 2023, Nov. 28]. DOI: 10.1080/09593985.2023.2286526.
12. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
13. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.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).
14. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
15. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
16. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R., Thompson B. Reply to: ERS/ATS spirometry interpretation standards: a gap in grading severity of airflow obstruction. *Eur. Respir. J.* 2024; 63 (2): 2400055. DOI: 10.1183/13993003.00055-2024.
17. Polgar G. Pulmonary function tests in children. *J. Pediatr.* 1979; 95 (1): 168–170. DOI: 10.1016/S0022-3476(79)80127-4.
18. Mishra M., Kumar N., Jaiswal A. et al. Kartagener's syndrome: a case series. *Lung India*. 2012; 29 (4): 366–369. DOI: 10.4103/0970-2113.102831.
19. Mittal V., Shah A. Situs inversus totalis: the association of Kartagener's syndrome with diffuse bronchiolitis and azoospermia. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (5): 179–182. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.09.009.
20. Olbrich H., Häffner K., Kispert A. et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat. Genet.* 2002; 30 (2): 143–144. DOI: 10.1038/ng817.
21. Li Y., Jiang C., Zhang X., Liu M. et al. The effect of a novel LRRC6 mutation on the flagellar ultrastructure in a primary ciliary dyskinesia

patient. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021; 38 (3): 689–696. DOI: 10.1007/s10815-020-02036-6.

22. Hannah W.B., Seifert B.A., Truty R. et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a ge-

netic database analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (5): 459–468. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.

Received: January 30, 2024

Accepted for publication: March 22, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Deputy Director for Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for the profile “Pulmonology”, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Киян Татьяна Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Tatiana A. Kyian, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Cystic Fibrosis Center, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

Мержоева Замира Магомедовна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 246-76-83; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Zamira M. Merzhoeva, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 246-76-83; e-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>)

Карпова Ольга Александровна — к. м. н., педиатр, врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 237-30-40; e-mail: karpova80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>)

Olga A. Karpova, Candidate of Medicine, Pediatrician, Pulmonologist, Head of Pulmonology Department, The State Autonomous Healthcare Institution “Children’s Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan”; tel.: (843) 237-30-40; e-mail: karpova80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7467>)

Брагина Елизавета Ефимовна — д. б. н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Elizaveta E. Bragina, Doctor of Biology, Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, The A.N.Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of genetics of reproductive disorders, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Рыжкова Оксана Петровна — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующая Центра коллективного пользования «Геном» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: ryzhkova@dnalab.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>)

Oxana P. Ryzhkova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Head of the Center for Collective Use “Genome”, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: ryzhkova@dnalab.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>)

Попова Вероника Михайловна — лаборант-исследователь научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: nikap1389@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7395-799X>)

Veronika M. Popova, Research Assistant, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: nikap1389@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7395-799X>)

Старинова Марина Александровна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: registrycfrf@gmail.com **Marina A. Starinova**, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Черных Вячеслав Борисович — д. м. н., заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции, профессор кафедры эндокринных болезней Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; профессор кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 324-13-20; e-mail: chernykh@med-gen.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7615-8512>)

Vyacheslav B. Chernykh, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Genetics of Reproductive Disorders, Professor of the Department of Endocrine Diseases, Institute of Higher and Further Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor, Department of General and Medical Genetics, Faculty of Medical Biology, 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) 324-13-20; e-mail: chernykh@med-gen.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7615-8512>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — идея исследования, написание текста статьи, консультации пациентов, подготовка текста статьи, организация диагностики пациентов, координация работы авторской группы
Авдеев С.Н. — утверждение окончательного варианта статьи
Киян Т.А. — создание базы данных, консультации пациентов, подготовка текста статьи
Мержоева З.М. — направление пациентов на консультацию с подозреваемым диагнозом
Карпова О.А. — направление пациентов на консультацию с подозреваемым диагнозом
Брагина Е.Е. — проведение трансмиссионной электронной микроскопии, подготовка раздела по электронной микроскопии
Рыжкова О.П. — проведение молекулярно-генетических исследований, помощь в ведении базы данных, раздел по молекулярно-генетической диагностики
Попова В.М. — написание текста, интерпретация генетических исследований, ведение базы данных
Старинова М.А. — статистическая обработка полученных данных
Черных В.Б. — обследование и консультация пациентов на предмет репродуктивного здоровья
 Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации, разработке концепции, написании и редактировании, проверке и утверждении текста статьи.

Authors Contribution

Kondratyeva E.I. — idea of the study, writing the text of the article, consulting patients, preparing the text of the article, organizing the diagnosis of patients, coordinating the authors
Avdeev S.N. — approval of the final version of the article
Kyian T.A. — creation of the database, patient consultations, preparation of the text of the article
Merzhoeva Z.M. — referring patients to a consultation about the suspected diagnosis
Karpova O.A. — referring patients to a consultation about the suspected diagnosis
Bragina E.E. — transmission electron microscopy, preparation of the section on electron microscopy
Ryzhkova O.P. — conducting molecular genetic studies, assisting with database maintenance, writing the section on molecular genetic diagnostics
Popova V.M. — writing the text of the article, interpreting genetic studies, maintaining the database
Starinova M.A. — statistical processing of the obtained data
Chernykh V.B. — examination and consulting the patients about their reproductive health
 All authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, writing and editing, checking and approving the text of the article.