

Поздняя верификация первичной цилиарной дискинезии и новые возможности диагностики

Е.И.Кондратьева^{1,2}, Т.А.Киян^{1,2} ✉, Е.Е.Брагина^{1,3}, А.Г.Демченко¹, М.В.Тарасов¹, С.А.Красовский^{1,4}, В.В.Забненкова¹, А.А.Орлова¹, Г.А.Ли², О.П.Рыжкова¹

- 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 бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Муковисцидоз (МВ) и первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) относятся к наследственным заболеваниям легких. МВ является моногенным заболеванием, в то время как ПЦД имеет генетически гетерогенную природу и встречается в 2 раза реже МВ. За ПЦД ответственны > 60 генов, одним из которых является ген *DNAAF1* (*LRRС6* – согласно предыдущей номенклатуре) – фактор сборки наружных и внутренних динеиновых ручек. При мутации в данном гене компоненты динеиновых ручек остаются в цитоплазме клеток. Целью работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациенткой с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности NM_012472.6:c.436G>C в гене *DNAAF1* в гомозиготном состоянии, у которой диагноз ПЦД установлен в возрасте 44 лет. Представлены сложности верификации и дифференциальной диагностики МВ и ПЦД, особенности заболевания и современные возможности диагностики, трудности и некоторые типичные ошибки при наблюдении за подобными пациентами. **Заключение.** Отмечено, что подобные больные нуждаются в комплексном обследовании, проведении тщательной дифференциальной диагностики для исключения других заболеваний с похожей клинической картиной. Длительное диспансерное наблюдение осуществляется мультидисциплинарной командой специалистов, обязательно проводится микробиологический мониторинг.

Ключевые слова: муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, ген, диагностика, реснитчатые клетки, ALI- культивирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (регистрационный номер 122032300396-1).

Этическая экспертиза. В описанном клиническом наблюдении использованы данные пациента в соответствии с подписанным информированным добровольным согласием на молекулярно-генетические исследования и другие диагностические процедуры.

© Кондратьева Е.И. и соавт., 2026

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Киян Т.А., Брагина Е.Е., Демченко А.Г., Тарасов М.В., Красовский С.А., Забненкова В.В., Орлова А.А., Ли Г.А., Рыжкова О.П. Поздняя верификация первичной цилиарной дискинезии и новые возможности диагностики. *Пульмонология*. 2026; 36 (1): 107–117. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4585

Late verification of primary ciliary dyskinesia and new diagnostic possibilities

Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Tatiana A. Kyian^{1,2} ✉, Elizaveta E. Bragina^{1,3}, Anna G. Demchenko¹, Maxim V. Tarasov¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,4}, Viktoriia V. Zabnenkova¹, Anna A. Orlova¹, Georgiy A. Li², Oxana P. Ryzhkova¹

- ¹ Research Centre for Medical Genetics: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia
- ² Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health: ul. Komintern 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia
- ³ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: Leninskiye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, 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

Abstract

Cystic fibrosis (CF) and primary ciliary dyskinesia (PCD) are hereditary lung diseases. Cystic fibrosis is a monogenic disease, while PCD has a genetically heterogeneous nature and is 2 times less common than CF. More than 50 genes are responsible for PCD, one of them being the *DNAAF11* gene (*LRRC6* according to the previous nomenclature) – the assembly factor of the external and internal dynein arms. When the mutation is present, components of the dynein arms remain in the cytoplasm of cells. **The aim** is to present a clinical case of a newly diagnosed PCD in a 44-year-old woman with a homozygous pathogenic variant of the nucleotide sequence NM_012472.6:c.436G>C in the *DNAAF11* gene. This clinical case demonstrates the complexity of verification and differential diagnosis of cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia, the features of the disease, and the modern diagnostic capabilities. The difficulties and some typical mistakes in the management of such patients are presented.

Conclusion. The presented clinical case illustrates the difficulties of PCD diagnosis. It demonstrates that such patients need a comprehensive examination for a thorough differential diagnosis to exclude diseases with a similar clinical picture. The long-term follow-up is carried out by a multidisciplinary team of specialists and must include microbiological monitoring.

Key words: cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, gene, diagnosis, ciliated cells, ALI-cultivation.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The study was carried out as part of the research project of the Research Centre for Medical Genetics “Complex analysis of genophenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia” (registration number 122032300396-1).

Ethical expertise. In the described clinical case, the patient data were used in accordance with her signed voluntary informed consent for molecular genetic studies and other diagnostic procedures.

© Kondratyeva E.I. et al., 2026

For citation: Kondratyeva E.I., Kyian T.A., Bragina E.E., Demchenko A.G., Tarasov M.V., Krasovskiy S.A., Zabnenkova V.V., Orlova A.A., Li G.A., Ryzhkova O.P. Late verification of primary ciliary dyskinesia and new diagnostic possibilities. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (1): 107–117 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4585

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз, – аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (трансмембранный регулятор МВ), характеризующее поражением экзокринных желез, жизненно важных органов и систем, имеющее тяжелое течение и прогноз [1–3].

CFTR кодирует белок-трансмембранный регулятор МВ (МВТР), который экспрессируется в различных органах и тканях (респираторный тракт, протоки поджелудочной железы, легкие, протоки потовых желез и т. п.). Этот белок относится к семейству АВС-транспортеров (*ATP-binding cassette*) и состоит из двух трансмембранных доменов (TMDs), которые соединены с цитоплазматическими доменами (NBD1 и NBD2). Особенностью МВТР является наличие т. н. регуляторного домена (R), соединяющего 2 псевдосимметричные половины, каждая из которых состоит из TMD и NBD1 доменов [4].

При нарушении функции белка *CFTR* снижается пассаж ионов хлора через мембраны клеток, при этом также нарушается пассаж ионов натрия, бикарбонат-ионов, воды. Происходит дегидратация апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости всех секретов, что является ключевым фактором в развитии патологического процесса в том или ином органе [5]. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система [6].

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое генетически детерминированное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички и жгутики). Наиболее часто проявляется рецидивирующими и хроническими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, в 40–50% случаев – зеркальным расположением внутренних органов, или гетеротаксией, нарушением репродуктивной функции [7, 8].

Для ПЦД описаны > 50 моногенных форм, одним из генов, мутации в котором вызывают ПЦД, является *LRRC6* (согласно последней сборке генома GRCh38/hg38 он называется *DNAAF11*), который локализован в цитоплазме и активируется во время цилиогенеза в эпителиальных клетках дыхательных путей человека *FOXJ1*-зависимым образом, т. е. посредством ядерной транслокации белка FOXJ1. Первичный цилиогенез зависит от *FOXJ1*, этот фактор транскрипции необходим для дифференцировки подвижных реснитчатых клеток. Начало экспрессии *FOXJ1* указывает на то, что во время циклогенеза клетки приобретут подвижные реснички [9, 10].

S.Liu et al. изучены назальные эпителиальные клетки, полученные от пациентов с ПЦД и здоровых лиц, в которых посредством shRNA был выключен ген *DNAAF11*. Показано, что снижение экспрессии *DNAAF11* приводит к отсутствию динеиновых ручек и замедлению частоты биения реснитчатого эпителия. Эти данные свидетельствуют о том, что варианты в гене *DNAAF11* играют роль в сборке или транспортировке динеиновых ручек и при мутациях приводят к развитию ПЦД с нарушениями латеральности или без таковой. Варианты в данном гене ассоциированы с ПЦД (OMIM: 614935)¹ [11, 12].

Альтернативный сплайсинг этого гена приводит к появлению множества вариантов транскрипта. Родственные псевдогены были идентифицированы на 4, 11 и 22-й хромосомах² [9].

Целью работы явилась демонстрация клинического наблюдения за пациенткой с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности NM_012472.6:c.436G>C в гене *DNAAF11* в гомозиготном состоянии, у которой диагноз ПЦД установлен в возрасте 44 лет. По данным клинического наблюдения показаны сложность верификации и диффе-

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23639>

² <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000129295-DNAAF11>

ренциальной диагностики МВ и ПЦД, особенности течения ПЦД и современные возможности диагностики. Описана сложность установления диагноза ПЦД на примере пациентки с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности NM_012472.6: c.436G>C в гене *DNAAF11* в гомозиготном состоянии.

Клиническое наблюдение

Анамнез жизни и заболевания. Женщина 1979 года рождения в мае 2023 г. впервые обратилась за консультацией в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России).

Из анамнеза известно, что пациентка родилась доношенной, являлась первым ребенком в семье. С первых лет жизни отмечалась заложенность носа, болела с раннего неонатального периода бронхитами и пневмониями, транспозиции внутренних органов (синдрома Картагенера) не выявлено. Росла и развивалась соответственно возрасту, белково-энергетической недостаточности не наблюдалось. Отмечалась постоянная заложенность носа, рецидивирующие бронхиты и пневмонии несколько раз в год, при каждом обострении проводилась антибактериальная терапия. Отитов и снижения слуха не отмечено.

В пубертатном возрасте оториноларингологом установлен хронический полипозный риносинусит, выполнена полипэктомия.

Из семейного анамнеза известно, что младший брат умер в возрасте 35 лет от лимфомы Ходжкина. У него отмечались похожие симптомы — болел бронхитами и пневмониями с детства, жаловался на постоянный кашель и заложенность носа. Находился в браке, но детей не было. У родителей пациентки жалоб со стороны респираторного тракта не отмечено.

Из аллергологического анамнеза известно об аллергической реакции в виде крапивницы на антибактериальный препарат цефалоспоринового ряда — цефтриаксон.

Пациентка замужем, забеременеть не смогла, от проведения экстракорпорального оплодотворения отказалась в связи с наличием респираторной патологии. Из внемлечных заболеваний в возрасте 29 лет (2008) гинекологом выявлены эндометриоз и эндометриодные кисты яичников с двух сторон. В 2010 и 2013 гг. проведена овариоэктомия двух яичников по поводу эндометриоза, с 38-летнего возраста (2017) получает гормональную заместительную терапию.

В 2007 г. у пациентки диагностирован хронический бронхит, впервые выявлены бронхоэктазы. В 2018 г. (в 39-летнем возрасте) проведена резекция нижней доли левого легкого с целью хирургического лечения бронхоэктазов.

Ранее курила в течение 7 лет, последние годы не курит. Работала парикмахером, где имела контакт с парами формальдегида, в настоящее время работает мастером по изготовлению париков.

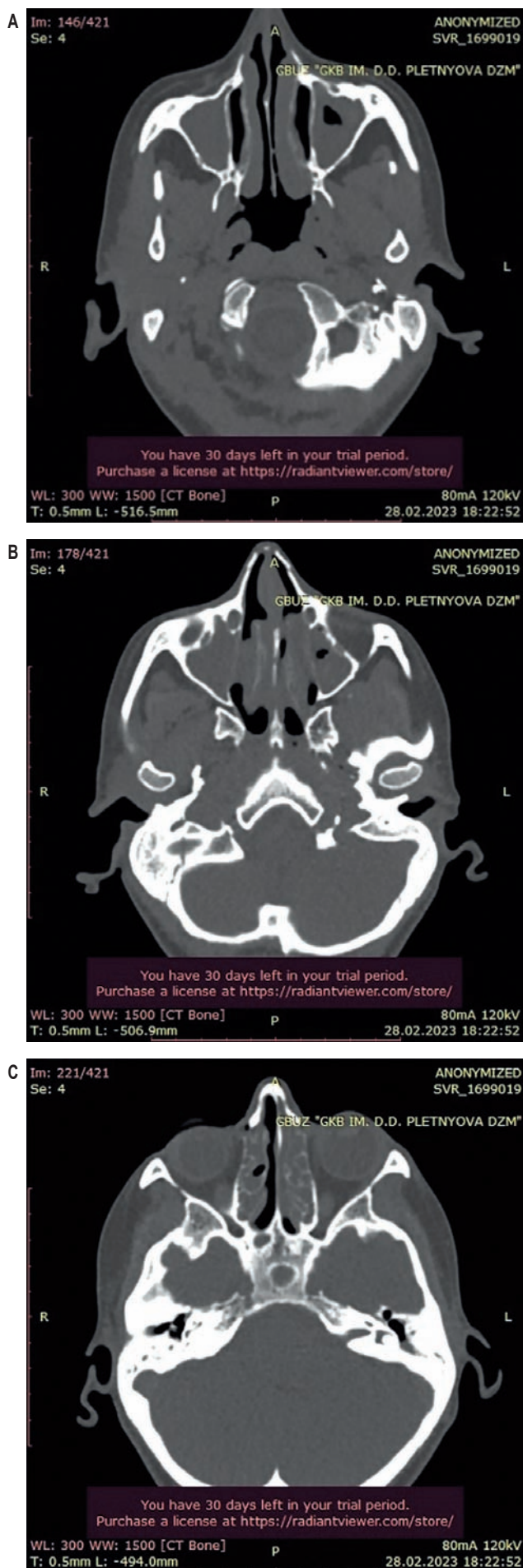
В 2019 г. при проведении бактериологического посева мокроты впервые обнаружена *Pseudomonas aeruginosa*, определена ее чувствительность к колистину, фосфомицину, пиперациллин-тазобактаму, меропенему, амикацину. Микробиологическое исследование дыхательных путей проводилось ежегодно, высевалась *P. aeruginosa* 10^3 – 10^6 . Эрадикационная терапия *P. aeruginosa* не проводилась.

В 2022 г. установлен диагноз бронхиальная астма. Амбулаторно наблюдалась у аллерголога, получала базисную терапию — будесонид и формотерола фумарата дигидрат (симбикорт), однако значительного улучшения состояния от лечения не отмечено.

С ноября 2022 г. отмечено ухудшение: нарастала одышка, появились кашель и кровохарканье. В январе 2023 г. пульмонологом на амбулаторном приеме рекомендован азитромицин по 500 мг через день, ингаляции с тиамфеникола глицината ацетилцистеинатом, будесонид и 7%-ный гипертонический раствор с 0,1%-ным натрия гиалуронатом по 5 мл 2 раза в день через небулайзер. Терапия хронической синегнойной инфекции не назначалась, несмотря на снижение функции внешнего дыхания.

В феврале 2023 г. пациентка госпитализирована в стационар с жалобами на одышку, кашель с выделением гнойной мокроты до 50 мл, кровохарканье, заложенность носа, повышение температуры тела до 39 °С. Во время стационарного лечения выполнены следующие обследования:

- компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух с контрастированием, по результатам которой выявлены признаки пансинусита. Гипоплазия основной пазухи (рис. 1);
- КТ органов грудной клетки (рис. 2);
- эндоскопическое исследование трахеи и бронхов, при котором выявлена картина диффузного двустороннего бронхита 3-й степени интенсивности воспаления;
- положительная проба с бронхолитическим препаратом (короткодействующий β_2 -агонист) — прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 20 %. Динамика данных КТ органов грудной клетки (ОГК):
- в 2022 г. выявлены тракционные бронхоэктазы обоих легких с патологическим содержимым, бронхогенные изменения, формирование ателектазов средней доли правого легкого и язычковых сегментов левого легкого. Кальцинат в S2 верхней доли правого легкого. При сравнении с предыдущим исследованием КТ ОГК от 2020 г. отмечается отрицательная динамика за счет увеличения описанных проявлений;
- в 2023 г. в S5 правого легкого, язычковых сегментах левого легкого обнаружены участки фиброателектаза с объемным уменьшением легких. Также на фоне утолщенных стенок сегментарных бронхов (средняя доля правого легкого, язычковых сегментов левого легкого и нижних долей обоих легких) сохраняются тракционно расширенные стенки бронхов с формированием бронхоэктазов, стенки бронхов неравномерно утолщены, некоторые — с наличием содержимого. В обоих легких полисегментарно визуализируются мелкие центрилобулярные U-образные структуры. В S3 справа отмечается очаг уплотнения размерами 16 × 16 мм. Просветы крупных бронхов прослеживаются. Просвет трахеи не деформирован, свободен. Органы средостения, куполы диафрагмы расположены обычно. Внутригрудные, подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Сердце в размерах не увеличено. Костные структуры на исследованных уровнях без деструктивных, травматических изменений. Отмечаются дегенеративные изменения грудного отдела позвоночника. КТ-картина двусторонних бронхоэктазов обоих легких с признаками воспаления, явления двустороннего бронхолита. Фиброателектазы средней доли справа и язычковых сегментов слева;
- в 2024 г. — в динамике в S3 справа отмечается уменьшение очага уплотнения — размеры 4 × 9 мм по сравнению с 16 × 16 мм (исследование от 2023 г.). Все остальные



данные прежние. КТ-картина двусторонних бронхоэкстазов обоих легких с признаками воспаления, явления двустороннего бронхоолита. Фиброателектазы средней доли справа и язычковых сегментов слева.

На фоне бронхолитической, муколитической, антибактериальной терапии состояние пациентки улучшилось: кашель стал реже, количество мокроты уменьшилось (светло-желтая в небольшом количестве), кровохарканья не отмечено.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-пульмонолога и терапевта по месту жительства. По результатам обследования рекомендовано дообследование в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России для уточнения диагноза, а также исключения МВ и ПЦД.

В мае 2023 г. проведена консультация в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России. Во время осмотра пациентка предъявляла жалобы на постоянную заложенность носа, частый кашель с отхождением гнойной мокроты, одышку при незначительной физической нагрузке, кровохарканье в анамнезе.

При осмотре состояние пациентки средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение правильное, грудная клетка цилиндрическая; рост – 162 см, масса тела – 49 кг; индекс массы тела – 18,67 кг / м²; частота дыхательных движений – 18 в минуту; частота сердечных сокращений – 70 в минуту. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Деформации ногтевых пластинок, ногтевых фаланг кистей и стоп, отеков не выявлено. Кожные покровы бледные, чистые, сухие. Видимые слизистые чистые, бледные. Язык обложен белым налетом у корня. Дыхание жесткое, выслушивались хрипы в нижних отделах легких, больше слева на выдохе. Кашель влажный, с выделением желто-серой мокроты до 30–50 мл в сутки. Живот мягкий, доступен пальпации, не вздут. Печень не увеличена. Селезенка не увеличена. Склонность к запорам, стул без примесей и стеатореи. Мочеиспускание свободное.

Оценка по Предиктивной шкале для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии (*Primary Ciliary Dyskinesia* A Rule – PICADAR) – 7 баллов. Пациентка родилась доношенной; в раннем неонатальном периоде отмечались респираторные симптомы; в анамнезе – госпитализация в отделение интенсивной терапии, круглогодичный ринит.

При оценке функции внешнего дыхания (2002–2024) выявлено снижение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) и средней объемной скорости форсированного выдоха 25–75 % (СОС_{25–75}):

- 2022 г. – ФЖЕЛ – 90 %, ОФВ₁ – 77 %, СОС_{25–75} – 42 %;
- 2023 г. – ФЖЕЛ – 89 %, ОФВ₁ – 71 %, СОС_{25–75} – 36 %;
- 2024 г. – ФЖЕЛ – 90 %, ОФВ₁ – 73 %, СОС_{25–75} – 38 %.

В первую очередь было принято решение о необходимости исключения МВ, учитывая жалобы и анамнестические данные пациентки, проведен потовый тест на аппарате «Нанодакт», проводимость которого составила 57 ммоль / л, поток – 2,8 г / м² / мин. В связи с тем, что был получен пограничный результат, назначено молекулярно-генетиче-

Рис. 1. Компьютерная томография придаточных пазух носа: А – выраженное утолщение слизистой верхнечелюстных пазух с частичным восстановлением пневматизации слева; В, С – тотальное нарушение пневматизации ячеек решетчатой кости

Figure 1. Computed tomography of the paranasal sinuses: A, a pronounced thickening of the mucous membrane of the maxillary sinuses with a partial restoration of their pneumatization on the left; B, C a total dispneumatization of the ethmoid bone cells

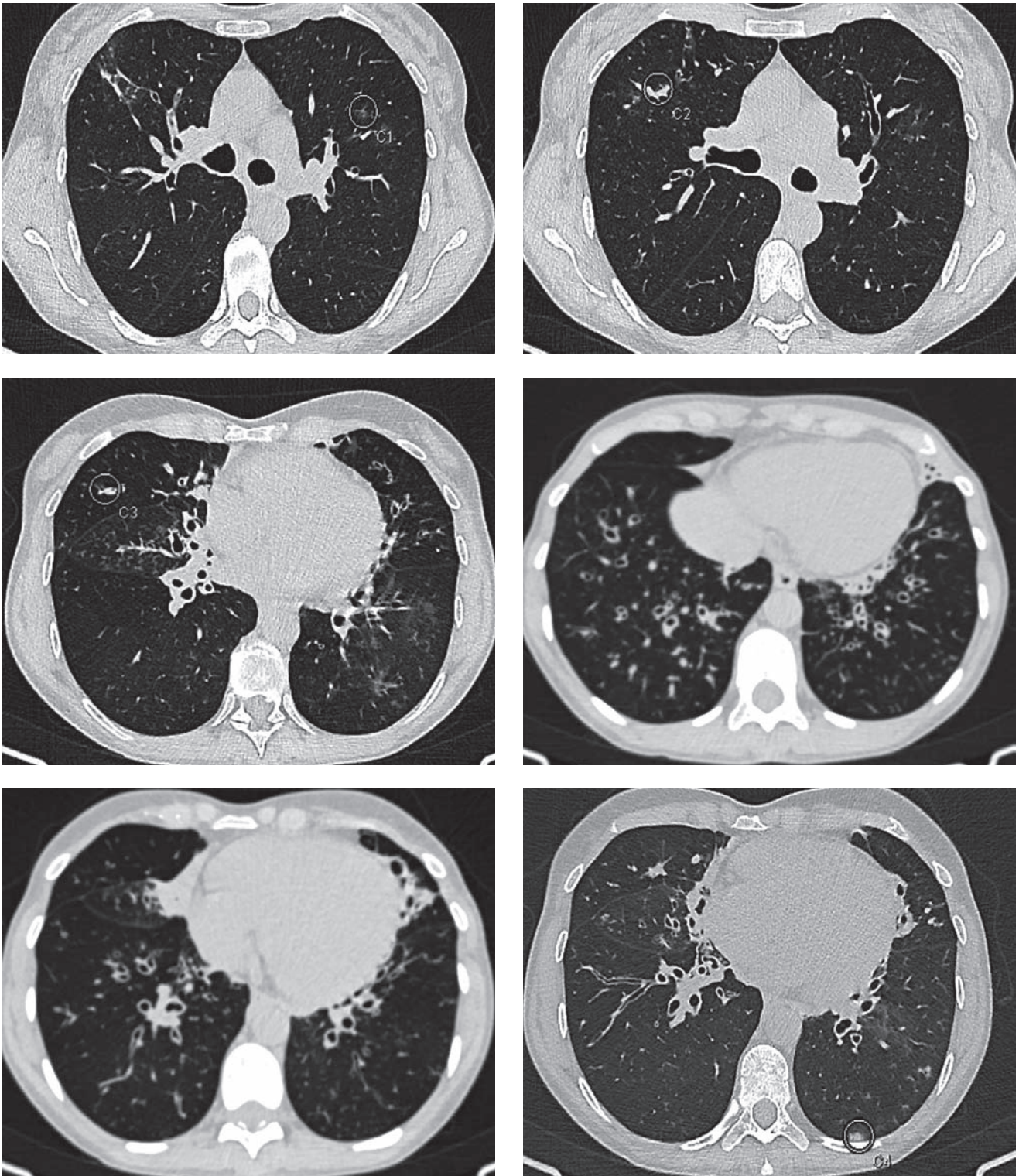


Рис. 2 Серия снимков компьютерной томографии органов грудной клетки: картина двусторонних бронхоэктазов в обоих легких с признаками воспаления, явления двустороннего бронхиолита. Фиброателектазы средней доли справа и язычковых сегментов слева

Figure 2. A series of CT scans of the chest organs: a picture of bilateral bronchiectasis of both lungs with the signs of inflammation and the bilateral bronchiolitis; fibroatelectasis of the middle lobe on the right and lingual segments on the left

ское исследование гена *CFTR*. По результатам поиска частых мутаций гена *CFTR* (30 мутаций) обнаружен 1 вариант с.1521_1523delCTT (F508del) гена в гетерозиготном состоянии, однако на основании результатов анализа подтвердить или исключить диагноз МВ невозможно.

Для исключения ПЦД у пациентки проведены браш-биопсия назального эпителия, последующая световая видеомикроскопия в нативном препарате и получение

ALI-культур реснитчатого эпителия для подсчета движения ресничек. При световой микроскопии реснитчатого эпителия визуально движений не зарегистрировано. При использовании Программы определения частоты биения реснитчатого эпителия в нативном препарате и ALI-культуре получена более низкая частота биения ресничек по сравнению с таковой в группе контроля, что свидетельствует о дискинезии (табл. 1) [13, 14].

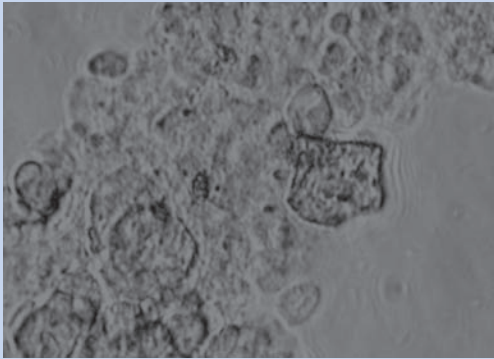
Таблица 1

Частота биения реснитчатого эпителия (Гц) при проведении видеомикроскопического анализа назальных биоптатов реснитчатых клеток, полученных *ex vivo* и *in vitro*

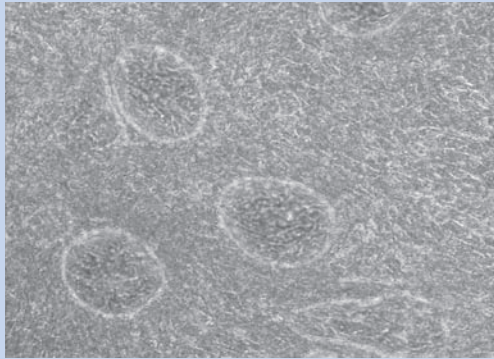
Table 1

The frequency of beating of the ciliated epithelium (Hz) during video microscopic analysis of nasal biopsies of ciliated cells obtained *in vivo* and *in vitro*

Показатель	<i>Ex vivo</i>	<i>In vitro</i>
Контроль	7,3 ± 2,1	8,6 ± 2,47
Пациент	2,8 ± 0,7	1,9 ± 0,5 Гц



Реснитчатые клетки в нативном препарате



ALI-культура в реснитчатых клетках

Проведено иммунофлуоресцентное окрашивание выращенных ресничек методом ALI-культивирования на маркер реснитчатых клеток (β -тубулин) и маркеры DNAH5 и DNAH11 (антитела к белкам внешних динеиновых ручек) — везде выявлено положительное окрашивание, которое подтверждает успешное получение реснитчатых клеток методом ALI-культивирования (рис. 3А, С), а также отсутствие влияния мутаций в гене *DNAAF11* на экспрессию белков DNAH5 и DNAH11 [15] (см. рис. 3В, D).

Согласно международным рекомендациям [16], пациентке выполнена трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) реснитчатого эпителия, результаты которой свидетельствуют об отсутствии наружных и внутренних динеиновых ручек в аксонемах ресничек (рис. 4).

По результатам секвенирования экзома выявлен патогенный вариант NM_012472.6:c.436G>C в гене *DNAAF11* в гомозиготном состоянии, ассоциированный с ПЦД. Данный ген (динеин-аксонемальный фактор сборки-11) участвует в сборке динеиновых ручек, важен для экспрессии и транспортировки белков внешних динеиновых ручек из цитоплазмы в реснички. Белок DNAAF11 не обнаружен в цилиарной аксонеме, но был распределен по всей цитоплазме мерцательных эпителиоцитов дыхательных путей и локализован проксимально к базальным телам, что предполагает его участие в сборке или перемещении во время биогенеза ресничек³.

Диагноз: Q32.4 ПЦД. Хронический диффузный бронхит. Тракционные бронхоэктазы сегментарных бронхов обоих легких. Дыхательная недостаточность 0–1-й степени. Хроническая синегнойная инфекция (с 2019 г.). Хронический полипозный риносинусит, гипоплазия основной пазухи. Оценка по шкале PICADAR — 7 баллов.

По данным ТЭМ выявлено отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек.

Генетический диагноз: ген *DNAF11*, NM_012472.6:c.436G>C, гомозиготное состояние.

Осложнения: фиброателектазы средней доли справа и язычковых сегментов слева.

Сопутствующий: состояние после овариоэктомии обоих яичников (2010 и 2013 гг.) Рекомендована следующая терапия: ипратропия бромид / фенотерол (0,25 ± 0,5 мг / мл) по 20 капель 2 раза в сутки; 7%-ный гипертонический раствор с 0,1%-ным натрия гиалуронатом по 5 мл (через мундштук и носовые канюли); кинезитерапия; ингаляции с колистиметатом натрия по 2 млн 2 раза в сутки постоянно. Плановая внутривенная терапия: колистиметат натрия по 2 млн 2 раза и меропенем 2 000 мг 3 раза в течение 10–14 дней, 3–4 курса в год. Лечение хронического полипозного риносинусита: мометазона фураат по 2 впрыскивания (100 мкг) 2 раза в сутки постоянно.

На фоне проведенной терапии у пациентки улучшилось состояние и общее самочувствие, уменьшилась одышка, кашель и выделение мокроты, которая приобрела светлый цвет, уменьшилась заложенность носа.

Обсуждение

Таким образом, у пациентки обнаружены признаки, характерные как для МВ, так и ПЦД (табл. 2).

У пациентки прежде всего необходимо было исключить МВ, поскольку описаны следующие симптомы:

- постоянный кашель;
- частые бронхиты и пневмонии;
- хронический полипозный риносинусит;
- бронхоэктазы;
- отсутствие отитов;
- эпизоды кровохарканья;
- хроническое инфицирование *P. aeruginosa*;
- пограничный результат потовой пробы, что характерно для «мягких» генетических вариантов

³ <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q86X45/entry>

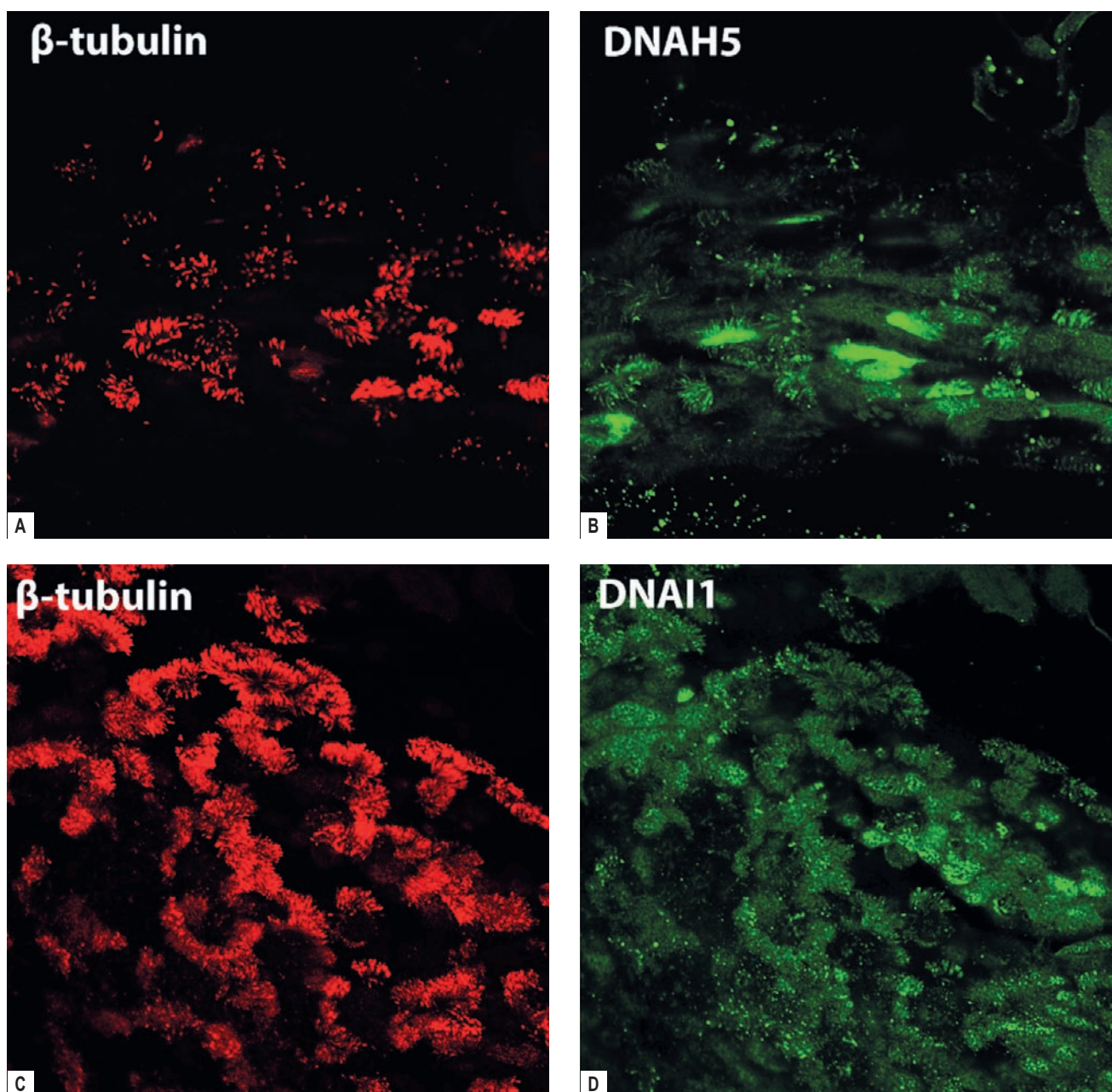


Рис. 3. А, С – флуоресцентные изображения ресничек в ALI-культуре на 24-й день цилиогенеза *in vitro* с положительным окрашиванием на β -тубулин; В – положительное окрашивание на DNAH5; $\times 100$, D – положительное окрашивание на DNAI1; $\times 100$

Figure 3. A, C – fluorescent images of cilia in ALI culture on the 24th day of ciliogenesis *in vitro* with positive staining for β -tubulin; B – positive staining for DNAH5; $\times 100$, D – positive staining for DNAI1; $\times 100$

гена *CFTR*, особенно V класса, которые являются диагностическими признаками МВ.

Для исключения МВ проведено молекулярно-генетическое исследование. По результатам поиска частых мутаций в гене *CFTR* обнаружен вариант с.1521_1523delCTT (F508del). Затем проведено полноэкзомное секвенирование. Параллельно учитывались и основные диагностические признаки, характеризующие ПЦД:

- респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде;
- оценка по шкале PICADAR – 7 баллов;
- нарушение фертильности;
- низкая частота биения реснитчатого эпителия в нативном препарате и ALI-культуре;

- тотальное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек по результатам ТЭМ.

В клиническом течении заболевания у пациентки было много общих симптомов, характерных и для МВ, и для ПЦД (см. табл. 2). При установлении окончательного диагноза решающим стал молекулярно-генетический анализ в виде полноэкзомного секвенирования. У пациентки выявлен описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности NM_012472.6:c.436G>C в гене *DNAAF1* в гомозиготном состоянии и установлен молекулярно-генетический диагноз ПЦД (OMIM: 614935).

Пациентке назначено лечение согласно проекту клинических рекомендаций по ПЦД (2024) в Россий-

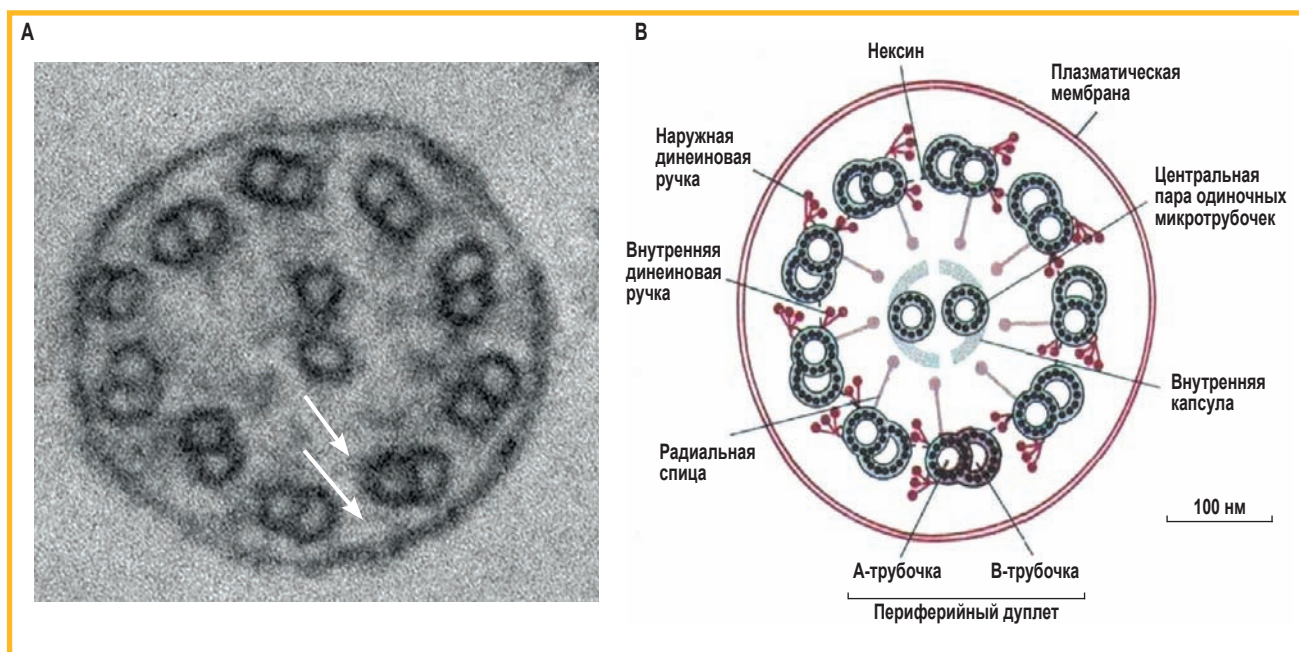


Рис. 4. А – полное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек (стрелки); В – норма
 Figure 4. А – total absence of the external and internal dynein arms (arrows); В – the normal structure

Симптомы, характерные для муковисцидоза и первичной цилиарной дискинезии

Table 2
Symptoms characteristic of cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia

Данные за МВ	Данные за ПЦД
Неонатальный период (мекониевый илеус)	Респираторный дистресс-синдром в неонатальный период*
Отставание в физическом развитии	Наличие отитов и тугоухости
Белково-энергетическая недостаточность	Оценка по шкале PICADAR – 7 баллов*
Стеаторея	
Отсутствие отитов и тугоухости*	
Кровохарканье*	Кровохарканье*
Снижение функции легких*	Снижение функции легких*
Высев <i>P. aeruginosa</i> *	Высев <i>P. aeruginosa</i> *
Бронхоэктазы*	Бронхоэктазы*
Полипозный риносинусит*	Полипозный риносинусит*
Нарушение фертильности*	Нарушение фертильности*
Пограничный результат потовой пробы – 57 ммоль / л, поток – 2,8 г / м ² / мин*	Видеомикроскопия реснитчатого эпителия в нативном препарате и ALI-культуре – частота биения < 6 Гц*
Вариант с.1521_1523delCTT (F508del) при поиске частых мутаций в гене CFTR*	ТЭМ: полное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек*

Примечание: МВ – муковисцидоз; ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия; * – признаки, наблюдаемые у пациентки.
 Note: *, The signs observed in the patient.

ской Федерации⁴ [17] и европейским рекомендациям [18].

В литературных источниках обнаружены 3 клинических наблюдения за мужчинами китайского происхождения с ПЦД с вариантами в гене *DNAAF1*, в ультраструктуре жгутиков сперматозоидов которых отмечено отсутствие внутренних и внешних динеиновых ручек [19]. По результатам других исследований описаны клинические признаки, которые встречаются

при выявлении вариантов в гене *DNAAF1* в виде постоянного влажного кашля (99 %), респираторного дистресс-синдрома в период новорожденности (84 %) и транспозиции органов (43 %), снижения функции легких.

Таким образом, на основании клинического наблюдения продемонстрировано, что патогенный вариант нуклеотидной последовательности NM_012472.6:c.436G>C в гене *DNAAF1* в гомози-

⁴ <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/index.php>

готном состоянии может сопровождаться одинаковыми респираторными проявлениями при отсутствии отитов и тугоухости, а также тотальным отсутствием наружных и внутренних динеиновых ручек. Синдром Картагенера не является обязательным диагностическим признаком ПЦД, ассоциированным с геном *DNAAF11* [20].

Заключение

На примере клинического наблюдения продемонстрированы сложность диагностики ПЦД и проведения дифференциального диагноза. Представлены современные возможности диагностики ПЦД, доступные в настоящее время как в мировой практике, так и в Российской Федерации. Отмечено, что пациенты с подозрением на ПЦД нуждаются в комплексном обследовании и лечении.

Литература

- Капранова Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
- Cant N., Pollock N., Ford R.C. CFTR structure and cystic fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014; 52: 15–25. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.02.004.
- Мельяновская Ю.Л., Кондратьева Е.И., Будаева А.М. Функция ионных каналов эпителиальных клеток при муковисцидозе. *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 182–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-182-188.
- Bombieri C., Claustres M., De Boeck K. et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S86–102. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60014-3.
- 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.
- 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.
- Marshall C.B., Mays D.J., Beeler J.S. et al. p73 is required for multiciliogenesis and regulates the Foxj1-associated gene network. 2016; 14 (10): 2289–2300. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.035.
- Kim D.Y., Sub Y.J., Kim H.Y. et al. LRRC6 regulates biogenesis of motile cilia by aiding FOXJ1 translocation into the nucleus. *Cell Commun. Signal.* 2023; 21 (1): 142. DOI: 10.1186/s12964-023-01135-y.
- Liu S., Chen W., Zhan Y. et al. DNAH11 variants and its association with congenital heart disease and heterotaxy syndrome. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 6683. DOI: 10.1038/s41598-019-43109-6.
- Horani A., Ferkol T.W., Shoseyov D. et al. LRRC6 mutation causes primary ciliary dyskinesia with dynein arm defects. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e59436. DOI: 10.1371/journal.pone.0059436.
- 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.
- Киян Т.А., Смирнихина С.А., Демченко А.Г. и др. Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193.
- Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215.

- 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.
- 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.
- 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.
- Li Y., Li Y., Wang Y. et al. Identification of novel biallelic LRRC6 variants in male Chinese patients with primary ciliary dyskinesia and infertility. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2023; 40 (1): 41–51. DOI: 10.1007/s10815-022-02681-z.
- Rumman N., Fassad M.R., Driessens C. et al. The Palestinian primary ciliary dyskinesia population: first results of the diagnostic and genetic spectrum. *ERJ Open Res.* 2023; 9 (2): 00714-2022. DOI: 10.1183/23120541.00714-2022.

Поступила: 04.08.24
Принята к печати: 26.10.24

References

- Kapranov N.I., Kashirskaya N.Y., eds. [Cystic fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
- Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 153–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.
- Mogayzel P.J., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201207-1160oe.
- Cant N., Pollock N., Ford R.C. CFTR structure and cystic fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014; 52: 15–25. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.02.004.
- Melyanovskaya Yu.L., Kondratyeva E.I., Budaeva A.M. [Function of ion channels of epithelial cells in cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (2): 182–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-182-188 (in Russian).
- Bombieri C., Claustres M., De Boeck K. et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S86–102. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60014-3.
- 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.
- 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.
- Marshall C.B., Mays D.J., Beeler J.S. et al. p73 is required for multiciliogenesis and regulates the Foxj1-associated gene network. 2016; 14 (10): 2289–2300. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.035.
- Kim D.Y., Sub Y.J., Kim H.Y. et al. LRRC6 regulates biogenesis of motile cilia by aiding FOXJ1 translocation into the nucleus. *Cell Commun. Signal.* 2023; 21 (1): 142. DOI: 10.1186/s12964-023-01135-y.
- Liu S., Chen W., Zhan Y. et al. DNAH11 variants and its association with congenital heart disease and heterotaxy syndrome. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 6683. DOI: 10.1038/s41598-019-43109-6.
- Horani A., Ferkol T.W., Shoseyov D. et al. LRRC6 mutation causes primary ciliary dyskinesia with dynein arm defects. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e59436. DOI: 10.1371/journal.pone.0059436.
- 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.
- Kyian T.A., Smirnikhina S.A., Demchenko A.G. et al. [A new software for automated analysis of respiratory tract ciliary epithelium movement for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193 (in Russian).
- Demchenko A.G., Smirnikhina S.A. [Ciliated cell cultures for diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215.

- 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215 (in Russian).
16. 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.
 17. 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).
 18. 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.
 19. Li Y., Li Y., Wang Y. et al. Identification of novel biallelic LRRC6 variants in male Chinese patients with primary ciliary dyskinesia and infertility. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2023; 40 (1): 41–51. DOI: 10.1007/s10815-022-02681-z.
 20. Rumman N., Fassad M.R., Driessens C. et al. The Palestinian primary ciliary dyskinesia population: first results of the diagnostic and genetic spectrum. *ERJ Open Res.* 2023; 9 (2): 00714-2022. DOI: 10.1183/23120541.00714-2022.

Received: August 04, 2023

Accepted for publication: October 26, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом 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 науке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021; ORCID: <https://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 Diseases, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Centre for Medical Genetics; Deputy Director for Science, State Budgetary Healthcare Institution of the Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783–2021; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

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 (SPIN-код: 2966-3859; 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, Research Centre for Medical Genetics; Senior Researcher, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (SPIN-code: 2966-3859; Scopus ID: 57205414678; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>)

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 (SPIN-код: 7469-0750; 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, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (SPIN-code: 7469-0750; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Демченко Анна Григорьевна — научный сотрудник лаборатории редактирования генома Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoann@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)

Anna G. Demchenko, Researcher, Genome Editing Laboratory, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoann@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)

Тарасов Максим Владимирович — 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: mxmtarasov12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-5655>)

Maxim V. Tarasov, Laboratory Research Assistant, Cystic Fibrosis Clinical Research Department, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: mxmtarasov12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-5655>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department, Research Centre for Medical Genetics; Senior Researcher, Acting Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-code: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Забненкова Виктория Владимировна — к. м. н., врач-лабораторный генетик 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: zabnenkova.vv@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0649-5062>)

Viktoriia V. Zabnenkova, Candidate of Medicine, Laboratory Geneticist, Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: zabnenkova.vv@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0649-5062>)

Орлова Анна Александровна — научный сотрудник 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: Annaf-orlova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8831-1844>)

Anna A. Orlova, Researcher, Center for Collective Use "Genome", Research Centre for Medical Genetics; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: Annaf-orlova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8831-1844>)

Ли Георгий Аркадьевич — заведующий научно-организационным отделом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: noo@nikid.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9155-9449>)

Georgiy A. Li, Head of the Scientific and Organizational Department, Clinical Research Institute for Childhood Diseases, Moscow Region Ministry of Health; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: noo@nikid.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9155-9449>)

Рыжкова Оксана Петровна — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующая Центром коллективного пользования «Геном» Феде-

рального 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>)

Участие авторов

Кондратьева Е.И. — идея исследования, написание текста статьи, консультирование пациентки, подготовка текста статьи, координация работы авторской группы

Киян Т.А. — консультирование пациентки, описание клинического случая

Брагина Е.Е. — проведение и интерпретация трансмиссионной электронной микроскопии

Демченко А.Г. — проведение культивирования клеток, иммунофлуоресцентного окрашивания клеток, подготовка текста статьи

Тарасов М.В. — оформление статьи

Красовский С.А. — подготовка текста статьи, консультирование пациентки

Забненкова В.В. — проведение молекулярно-генетического исследования, формулировка генетического диагноза, описание генетической части текста

Орлова А.А. — проведение молекулярно-генетических исследований, формулировка генетического диагноза

Ли Г.А. — подготовка текста статьи, координация научной работы

Рыжкова О.П. — проведение молекулярно-генетических исследований, формулировка генетического диагноза

Все авторы внесли существенный 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

Elena I Kondratyeva — idea of the study, writing the text of the article, consulting the patient, preparing the text of the article, coordinating the authors

Tatiana A. Kyian — consulting the patient, description of the clinical case

Elizaveta E. Bragina — conducting the transmission electron microscopy and interpreting its findings

Anna G. Demchenko — cell culture, immunofluorescence staining of the cells, preparation of the text of the article

Maxim V. Tarasov — formatting and layout of the article

Stanislav A. Krasovskiy — preparing the text of the article, consulting the patient

Viktoriia V. Zabnenkova — conducting the molecular genetic studies, phrasing the genetic diagnosis, writing the genetic part of the text

Anna A. Orlova — conducting the molecular genetic studies, phrasing the genetic diagnosis

Georgiy A. Li — preparing the text of the article, coordinating the scientific work

Oxana P. Ryzhkova — conducting the molecular genetic studies, phrasing the genetic diagnosis

All authors made a significant contribution to the search, 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.