

# Клинический случай первичной цилиарной дискинезии у ребенка до года с впервые описанным патогенным генетическим вариантом гена *DNAH5*

Кондратьева Е. И.<sup>1,2</sup>, Киян Т. А.<sup>1,2</sup>, Попова В. М.<sup>1</sup>, Брагина Е. Е.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», ул. Москворечье д. 1, г. Москва, 115522, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, Большая Серпуховская, 62, г. Москва, 115093, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» Правительства Российской Федерации, Ленинские горы, 1, стр. 40, г. Москва, 119992, Россия

## Резюме

### Для переписки:

Киян Татьяна  
Анатольевна  
e-mail:  
bogdanovatata87  
@gmail.com

**Актуальность.** Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур, приводящий к нарушению их двигательной функции. Характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса и бронхоэктазов. Около половины пациентов с ПЦД имеют полное или неполное обратное расположение внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии (*situs inversus*). Первичную цилиарную дискинезию нужно дифференцировать с муковисцидозом, первичными иммунодефицитными состояниями, врожденными аномалиями строения бронхиального дерева, бронхоэктазами другого происхождения, бронхиальной астмой, врожденными аномалиями сердечно-сосудистой системы.

**Цель:** описать клинический случай пациента с ПЦД с впервые описанным патогенным вариантом нуклеотидной последовательности (*chr5:13700862CCATAGA>C*) гена *DNAH5* для ознакомления врачей с клиническими особенностями заболевания и современными возможностями диагностики.

**Материалы и методы:** использовались данные истории болезни пациента, транс-

миссионной электронной микроскопии – для обнаружения аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа и результаты молекулярно-генетической диагностики.

**Результаты:** Пациент 8 месяцев поступил на обследование и лечение в июне 2022 года. Ребенок от 1-й беременности, первых родов на 43 недели. Из анамнеза: перенес внутриутробную пневмонию, отиты без снижения слуха, обструктивные бронхиты, эпизоды апноэ. Неонатальный скрининг на муковисцидоз – отрицательный. При оценке по шкале PICADAR получено 12 баллов. На высокоскоростной видеомикроскопии ресничек – нарушение движений ресничек. Обратное расположение внутренних органов выявлено на компьютерной томографии органов грудной клетки, патологических изменений легких не было. Выявлено тотальное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек на трансмиссионной электронной микроскопии. При секвенировании экзома выявлен описанный ранее вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 68 гена *DNAH5* (*chr5:13735348G>A*) в гетерозиготном состоянии. Также в экзоне 78 гена *DNAH5* выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (*chr5:13700862CCATAGA>C*) в гетерозиготном состоянии.

EDN: TYRLRN



**Заключение:** на примере клинического наблюдения продемонстрированы современные возможности диагностики ПЦД. Отмечено, что больные с подозрением на ПЦД нуждаются в комплексном обследовании.

Впервые описан патогенный вариант нуклеотидной последовательности (chr5:13700862CCATAGA>C) гена *DNAH5* в гетерозиготном состоянии, приводящий к делеции двух аминокислот без сдвига рамки считывания (с.13604\_13609del p. (Val4535\_Tyr4536del); NM\_001369.3), что поможет для диагностики ПЦД в будущем.

**Ключевые слова:** первичная цилиарная дискинезия, реснитчатые эпителиальные клетки, трансмиссионная электронная микроскопия, шкала PICADAR, гены

## A clinical case of primary ciliary dyskinesia in a child under one year old with a pathogenic genetic variant of the *DNAH5* gene described for the first time

E. I. Kondratyeva<sup>1,2</sup>, T. A. Kyian<sup>1,2</sup>, V. M. Popova<sup>1</sup>, E. E. Bragina<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, 62, Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 115093, Russia

<sup>3</sup> M. V. Lomonosov Moscow State University, 1, build. 40, Leninskiye gory, Moscow, 119992, Russia

### Summary

**Relevance:** primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary autosomal recessive disease from the group of ciliopathies, which is based on a defect in the ultrastructure of the cilia of the epithelium of the respiratory tract and similar structures, leading to a violation of their motor function. It is characterized by the defeat of all parts of the respiratory tract with the formation of a chronic inflammatory process and bronchiectasis. About half of patients with PCD have a complete or incomplete reverse arrangement of internal organs with various variants of heterotaxy (situs inversus). Primary ciliary dyskinesia should be differentiated from cystic fibrosis, primary immunodeficiency conditions, congenital anomalies of the structure of the bronchial tree, bronchiectasis of other origin, bronchial asthma, congenital anomalies of the cardiovascular system.

**Objective:** describe the clinical case of a PCD patient with the first-described pathogenic variant of the nucleotide sequence (chr5:13700862C-CATAGA>C) of the *DNAH5* gene to familiarize doctors with the clinical features of the disease and modern diagnostic capabilities.

**Materials and methods:** the data from the patient's medical history, transmission electron microscopy to detect anomalies in the structure of cilia in the biopsy of the nasal mucosa and the results of molecular genetic diagnostics were used.

**Results.** The patient was admitted for 8 months for examination and treatment in June 2022. A child from the 1st pregnancy, the first birth at 43 weeks. From anamnesis: suffered intrauterine pneumonia, otitis media without hearing loss, obstructive bronchitis, episodes of apnea. Neonatal screening for cystic fibrosis is negative.

### Corresponding author:

Tatiana A. Kyian  
e-mail:  
bogdanovatata87@gmail.com

According to the PICADOR scale, 12 points were obtained. On high-speed video microscopy of cilia, there is a violation of the movements of the cilia. On computed tomography of the chest organs, the reverse location of the internal organs was noted, there were no pathological changes in the lungs. The total absence of external and internal dynein handles on transmission electron microscopy was revealed. Exome sequencing revealed the previously described variant of the nucleotide sequence in exon 68 of the DNAH5 gene (chr5:13735348G>A) in a heterozygous state. Also, a previously undescribed variant of the nucleotide sequence (chr5:13700862CCATAGA>

C) in a heterozygous state was detected in exon 78 of the DNAH5 gene.

**Conclusion:** modern possibilities of PCD diagnostics are demonstrated by the example of clinical observation. It is noted that patients with suspected PCD need a comprehensive examination. A pathogenic variant of the nucleotide sequence (chr5:13700862CCATAGA>C) of the DNAH5 gene in a heterozygous state has been described for the first time, leading to the deletion of two amino acids without shifting the reading frame (c.13604\_13609del p. (Val4535\_Tyr4536del); NM\_001369.3), which will help for the diagnosis of PCD in the future.

**Keywords:** Primary ciliary dyskinesia, ciliated cells, transmission electron microscopy, PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) score, genes

## Введение

Одним из наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний из группы цилиопатий является первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур, приводящий к нарушению их двигательной функции. Характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса. Около половины пациентов с ПЦД имеют полное или неполное обратное расположение внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии (situs inversus). Синдром Картагенера (situs inversus) развивается из-за отсутствия подвижности ресничек в узле Гензена у эмбриона, который отвечает за однонаправленный поток жидкости на спине эмбриона, определяющий латеральность [11,12,13]. У пациентов с ПЦД часто возникают множественные клинические проблемы, требующие мультидисциплинарного подхода к лечению [14]. Симптомы данного заболевания включают неонатальный респираторный дистресс синдром, рецидивирующую инфекцию нижних дыхательных путей, хронический риносинусит, головную боль, которая связана с отсутствием ресничек в желудочках головного мозга, что приводит

к снижению циркуляции спинномозговой жидкости. У пациентов с ПЦД из-за отсутствия движения ресничек в евстахиевой трубе распространены инфекции среднего уха, также отмечается мужское бесплодие [17].

Первичную цилиарную дискинезию нужно дифференцировать с муковисцидозом, первичными иммунодефицитными состояниями, врожденными аномалиями строения бронхиального дерева, бронхоэктазами другого происхождения, бронхиальной астмой, врожденными аномалиями сердечно-сосудистой системы.

Самым простым диагностическим методом оценки ПЦД является шкала PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule), которая представляет собой простой метод диагностического клинического прогнозирования с хорошей точностью и достоверностью. PICADAR применяется для пациентов с постоянным влажным кашлем и имеет семь прогностических параметров. Чувствительность и специфичность данной шкалы составляли 0,90 и 0,75 при пороговом значении 5 баллов. При наличии синдрома Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR  $\geq 10$  – диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов [12,15,16,20].

Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) является наиболее часто используемым методом диагностики ПЦД, даже несмотря на то, что могут быть рассмотрены альтернативные методы, такие как определение подвижности ресничек, с помощью световой микроскопии, и измерение содержания оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Лучший метод обнаружения аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха – это определение количества внутренних и внешних динеиновых ручек, которое может быть надежно выполнено на ограниченном количестве цилиарных поперечных срезов [18]. Поскольку в 30% случаев пациенты с ПЦД имеют нормальную ультраструктуру ресничек, либо незначительные изменения, которые не являются диагностическими, лучшим методом диагностики

является молекулярно-генетическое исследование.

Известно более 40 генов, которые вызывают первичную цилиарную дискинезию. Метод секвенирования постоянно увеличивает количество обнаруженных генов и патогенных вариантов нуклеотидной последовательности, вызывающих ПЦД, что имеет важное значение для диагностики заболевания. Согласно европейским данным, примерно у 70% пациентов с первичной цилиарной дискинезией можно выявить генетическую причину болезни [21, 22, 23].

**Цель исследования:** описать клинический случай пациента с ПЦД с впервые описанным патогенным вариантом нуклеотидной последовательности (chr5:13700862CCATAGA>C) гена *DNAH5* для ознакомления врачей с клиническими особенностями заболевания и современными возможностями диагностики.

## Материалы и методы

Обследован пациент 2021 года рождения. Забор биологического материала которого проводился после подписания информированного добровольного согласия его родителями. Микробиологические исследования выполнялись в соответствии с Руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом [7], а также методическими рекомендациями «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии» (утверждены Министерством здравоохранения РФ 19.12.91) [8] в лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Исследования по определению чувствительности к антимикробным препаратам проводились согласно рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [9] и рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) (2021–2022), версии 11.0 и 12.0 [10].

Забор биопсии реснитчатого эпителия слизистой оболочки носа выполнялся при использовании брашей (disposable cytology brush) Olympus, Япония. Щеточные биоптаты получали с малоизмененной слизистой оболочки. Был проведен видеомикроскопический анализ функциональной активности реснитчатого эпителия щеточных биоптатов слизистой оболочки носа. Для оценки биоптатов цилиарного эпителия использовались нативные препараты движущихся объектов. В качестве материала исследования использовались щеточные биоптаты слизистой оболочки носа.

При проведении электронной микроскопии материал фиксировался 2%-ным глутаровым альдегидом на 0,1 М какодилатном буфере (pH – 7,2) в течение 1–24 ч, затем проводилась дофиксация 1%-ным раствором четырехоксида осмия в течение 1 ч. После дегидратации в серии спиртов возрастающей концентрации (50–96%) и ацетоне материал помещался в специальные капсулы для заливки в трансмиссионный электронный микроскоп, осуществлялась пропитка жидкой эпоксидной смолой (Epon 812, DDSA, MNA и DMP) и проводилась полимеризация при 37 (24 ч) и 60 °C (24 ч). Ультратонкие срезы получались с помощью ножа с алмазным

напылением (Diatome, Швейцария). Образцы исследовались с помощью электронного микроскопа JEM-1011 (JEOL, Акишима, Япония), оборудованного камерой Orius SC1000 W (Gatan Inc., Плезантон, Калифорния, США) при 80 кВ.

Анализ ДНК пациента проведен на секвенаторе нового поколения IlluminaNextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2x150 п.о.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям около 20000 генов (наборы IlluminaTruSeq® ExomeKit и IDT xGen® Exome Research Panel v.1). Для

названия выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA> версия 20.05.

Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina, для анализа данных, представленного на сайте <https://basespace.illumina.com>, а также программного обеспечения “NGSData” [2]. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional версия 2022.1 [1].

## Результаты

Пациент С. 8 месяцев (26.10.2021 года рождения) впервые поступил на обследование и лечение в отделение муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗМО») в июне 2022 года.

Из анамнеза известно, что мальчик родился от 1-й беременности первых родов, родоразрешение проведено путем экстренного кесарева сечения на 43 неделе. Вес при рождении 3200 г., рост 51 см. Перенес внутриутробную пневмонию, в течение 72 часов получал кислород (маска). Из роддома выписан на 17-е сутки. Неонатальный скрининг на муковисцидоз - отрицательный. Через 2 недели после выписки отмечено появление заложенности носа, в дальнейшем – присоединение ежедневного влажного кашля, эпизодов апноэ. Из анамнеза: перенесенные отиты (2-кратно требующие антибактериальной терапии) без снижения слуха, обструктивные бронхиты.

В январе 2022 года проведено исследование высокоскоростной видеомикроскопии ресничек, на которой отмечалось нарушение движений ресничек.

В феврале 2022 года приведено компьютерную томографию органов грудной клетки, на которой отмечено обратное расположение внутренних органов, патологических изменений легких не было выявлено (рис. 1).

Согласно УЗИ органов брюшной полости от февраля 2022 года: печень слева, селезенка справа, полное обратное расположение

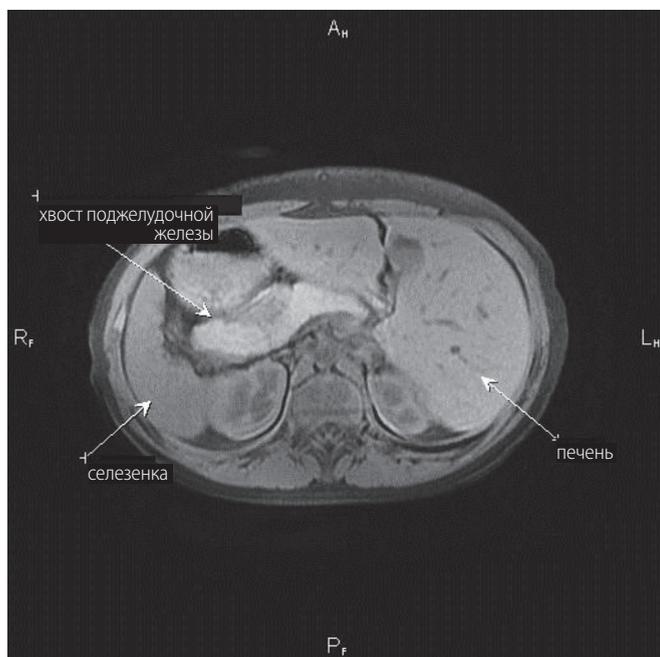
внутренних органов. Патологии внутренних органов не выявлено.

ЭКГ от 25.02.2022: декстрокардия, ритм синусовый, ясный.

Видеобронхоскопия от 25.02.2022: эндобронхит.

На консультацию в отделение муковисцидоза в НИКИ детства направлен с жалобами на постоянную заложенность носа, влажный кашель. Во время осмотра состояние ребенка средней степени тяжести. Сатурация кислорода - 98%. Телосложение правильное, грудная клетка цилиндрическая. Отмечалась заложенность носа с обеих сторон, выделения густые слизистые. Большой родничок 0,5x0,5 см. Кожные покровы бледно-розовые. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Деформации ногтевых пластинок, ногтевых фаланг кистей и стоп не выявлено. Отеков нет. Слизистая ротоглотки розовая, чистая. Аускультативно: дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Кашля на момент осмотра нет. Со стороны сердца – декстрокардия, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, доступен пальпации, не вздут. Печень + 1,0, эластичная, пальпируется край слева. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный коричневый, 1 раз в день, без примесей, стеатореи нет. Мочеиспускание не нарушено.

Потовый тест на аппарате Нанодакт – проводимость 25 ммоль/л (норма), муковисцидоз исключен.



**Рисунок 1.**  
КТ ОГК – полный синдром Картагенера (<https://nczd.ru/sindrom-kartagenera/>)

Имеется ли у пациента ежедневный влажный кашель с раннего детского возраста	ДА – продолжить заполнения шкалы PICADAR НЕТ – пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR	
Вопрос	Ответ	Балл
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 у пациента anomальное расположение внутренних органов	Да	4 ✓
Имеется ли у пациента врожденный дефект 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		12

**Таблица 1.**  
Шкала PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule)

**Примечание:**  
\* чувствительность и специфичность суммы баллов >5 0.90, 0,75 соответственно

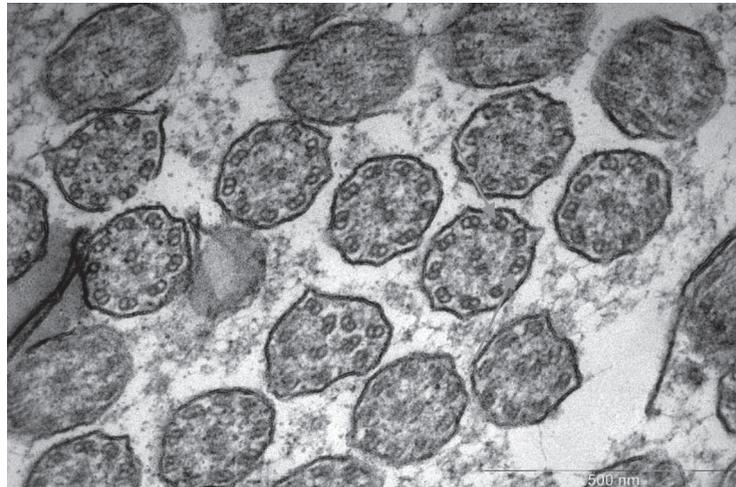
Микробиологическое исследование на аэробную и факультативно-анаэробную флору с определением чувствительности к расширенному спектру антимикробных препаратов и бактериофагам выявлены *Streptococcus oralis* – 10<sup>5</sup> и *Streptococcus pyogenes* (Group A) в 10<sup>3</sup>, чувствительному к бензилпенициллину, сульфаметоксазолу/триметоприму, ванкомицину, тейкопланину, клиндамицину,

тетрациклину, эритромицину, хлорамфениколу, линезолиду, а чувствительный при увеличении дозы и/или изменения кратности введения – левофлоксацину. Результаты ПЦР-исследования ПЦР к ДНК *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *mec A* – не обнаружено.

При оценке по шкале PICADAR получено 12 баллов (табл. 1).

**Рисунок 2.**

ТЭМ реснитчатого эпителия полости носа. Выявлено отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек. Увеличение ×500.



**Таблица 2.**

Результаты секвенирования экзона пациента\*

**Примечание:**

\* Частоты аллелей приведены по базе The Genome Aggregation Database (v.2.1.1) (выборка до 150 000 человек). н/д = нет данных (не описан)

Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон	Положение в кДНК	Эффект	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения
<i>DNAH5</i>	chr5:13735348G>A	G/A	68	c.11653C>T	p.(Arg3885*)	0.0000279	NM_001369.3	×78
<i>DNAH5</i>	chr5:13700862CCATAGA>C	CCATAGA/C	78	c.13604_13609del	p.(Val4535_Tyr4536del)	0.00000796	NM_001369.3	×92

Пациенту была проведена браш-биопсия реснитчатого эпителия полости носа для проведения трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ). Результат ТЭМ – выявлено тотальное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек (рис. 2).

Проведено секвенирование экзона в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» для уточнения диагноза первичной цилиарной дискинезии. В январе 2023 года получен результат молекулярно-генетического исследования – выявлен описанный ранее как вероятно патогенный [3, 4] вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 68 гена *DNAH5* (chr5:13735348G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к нонсенс-замене и преждевременной терминации трансляции (c.11653C>T p.(Arg3885\*); NM\_001369.3). Вариант в контрольной выборке GnomAD (v.2.1.1) зарегистрирован с частотой 0.00279%.

Также в экзоне 78 гена *DNAH5* выявлен ранее не описанный, как патогенный вариант нуклеотидной последовательности (chr5:13700862CCATAGA>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к делеции двух аминокислот без сдвига рамки считывания (c.13604\_13609del p. (Val4535\_Tyr4536del); NM\_001369.3). Мутации в гене *DNAH5* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с первичной цилиарной дискинезией 3 типа (Ciliary dyskinesia, primary, 3, with or without situs inversus, OMIM: 608644) (табл. 2).

Ребенку на основании анамнестических (родился доношенным, врожденная пневмония, обструктивные бронхиты, шкала PICADAR), клинических (частые риниты, отиты, влажный кашель), лабораторных (бактериологический посев), инструментальных (КТ ОГП – зеркальное расположение внутренних органов), высокоскоростной

видеомикроскопии ресничек – нарушение движений ресничек, ТЭМ – тотальное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек, генетического исследования (мутации в гене *DNAH5* в компаунд-гетерозиготном состоянии) установлен диагноз: первичная цилиарная дискинезия Q33.8, полный синдром Картагенера Q89.3.

Согласно клиническим рекомендациям [12] было назначено динамическое наблюдение и обследование у пульмонолога, лор-врача, сурдолога, кинезитерапевта, педиатра и необходимое консервативное лечение (муколитики, кинезитерапия, топические глюкокортикоиды для лечения хронического ринита).

## Обсуждение

Осведомленность врачей о ПЦД крайне невысока, в связи, с чем диагностика данной патологии в большинстве случаев несвоевременна [11, 13]. Согласно данным зарубежных исследований, значение медианы возраста установления диагноза ПЦД в странах Западной и Восточной Европы составляет 5,3 лет, при этом при наличии situs inversus диагноз устанавливается раньше (медиана 3,5 года), чем без обратного расположения внутренних органов (5,8 лет) [12, 19]. В нашем клиническом наблюдении ребенку были проведены необходимые исследования

и достаточно быстро установлен диагноз ПЦД.

Впервые благодаря секвенированию экзона выявлен вариант нуклеотидной последовательности (*chr5:13700862CCATAGA>C*) гена *DNAH5* и получены данные о его патогенности в гетерозиготном состоянии на основании данных анамнеза пациента, клинических проявлений заболевания, шкалы PICADAR и ТЭМ.

Родителям ребенка с ПЦД рекомендовано проводить сегрегационный анализ при планировании беременности, а также пренатальную диагностику.

## Заключение

На примере клинического наблюдения продемонстрированы современные возможности диагностики ПЦД. Отмечено, что больные с подозрением на ПЦД нуждаются в комплексном обследовании.

Впервые описан патогенный вариант нуклеотидной последовательности (*chr5:13700862CCATAGA>C*) гена *DNAH5* в гетерозиготном состоянии, приводящий к делеции двух аминокислот без сдвига рамки считывания (*c.13604\_13609del p. (Val4535\_Tyr4536del); NM\_001369.3*), что поможет для диагностики ПЦД в будущем.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Финансирование данной работы: работа выполнена в рамках НИР «Комплексный анализ гено-фенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии», номер госрегистрации 122032300396–1.

### FUNDATION

Funding for this work: the work was carried out as part of the research work «Comprehensive analysis of geno-phenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia», state registration number 122032300396–1.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### CONTRIBUTION OF AUTHORS

**Кондратьева Е. И.** – оценка, структурирование материала, обсуждение рукописи и техническое сопровождение, контроль сроков исполнения работ по исследованию и подготовки публикации, окончательная проверка.

**Киян Т. А.** – написание материала, интерпретация результатов исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Брагина Е. Е.** – оценка структуры реснитчатого эпителия с помощью ТЭМ, фотографирование и описание полученных результатов.

**Попова В. М.** – литературный обзор генетических вариантов первичной цилиарной дискинезии, оценка полученного результата по данному пациенту.

**Kondratieva E. I.** – evaluation, structuring of the material, discussion of the manuscript and technical support, control of the deadlines for the execution of research and publication preparation, final verification.

**Kiyon T. A.** – writing material, interpreting the results of the study. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying the proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

**Bragina E. E.** – assessment of the structure of the ciliated epithelium using TEM, photographing and describing the results.

**Popova V. M.** – Literature review of genetic variants of primary ciliary dyskinesia, evaluation of the result obtained for this patient.

**Кондратьева Елена Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра наследственных заболеваний легких, заместитель директора по научной работе

**Киян Татьяна Анатольевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний

**Попова Вероника Михайловна**, лаборант-исследователь научно-клинического отдела муковисцидоза

**Брагина Елизавета Ефимовна**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии; ведущий научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции

**Elena I. Kondratyeva**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the of the Center for Hereditary Lung Diseases, Deputy Director for Scientific Work; *ORCID: 0000-0001-6395-0407*

**Tatiana A. Kiyon**, Ph.D., senior researcher of the department of hereditary and metabolic diseases; *Scopus Author ID: 57205414678, ORCID: 0000-0001-8281-1162*

**Veronika M. Popova**, laboratory assistant-researcher of the scientific and clinical department of cystic fibrosis

**Elizaveta E. Bragina**, Doctor of Biology, Senior Researcher, Department of Electron Microscopy; Leading Researcher, Laboratory of genetics of reproductive disorders; *ORCID: 0000 0002 8422 4962*

## Литература | References

1. Stenson P.D., Mort M., Ball E. V. et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum Genet.* 2020 Oct;139(10):1197–1207. doi: 10.1007/s00439-020-02199-3.
2. Beskorovainy N.S., Beskorovainaya T. S. NGSData. (in Russ.) (Avalable at: <http://ngs-data.ru>. Accessed 05.05.2023.)  
Бескоровайный Н. С., Бескоровайна Т. С. NGSData. [онлайн-сервис] URL: <http://ngs-data.ru>.
3. Olm M.A.K., Marson F.A.L., Athanazio R. A. et al. Severe pulmonary disease in an adult primary ciliary dyskinesia population in Brazil. *Sci Rep.* 2019 Jun 18;9(1):8693. doi: 10.1038/s41598-019-45017-1.
4. Hou Y.C., Yu H. C., Martin R. et. al. Precision medicine integrating whole-genome sequencing, comprehensive metabolomics, and advanced imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Feb 11;117(6):3053–3062. doi: 10.1073/pnas.1909378117.
5. Kondratieva E.I., Avdeev S. N., Mizernitsky Yu.L. et al. Primary ciliary dyskinesia: a review of the draft 2022 clinical guidelines. *Pulmonology.* 2022;32(4):517–538. (in Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
6. Николаева Е. Д., Овсянников Д. Ю., Стрельникова В. А., Поляков Д. П., Тронза Т. В., Карпова О. А., Фатхуллина И. Р., Брагина Е. Е., Щагина О. А., Старинова М. А., Красовский С. А., Киян Т. А., Жекайте Е. К. Характеристика па-  
Кондратьева Е. И., Авдеев С. Н., Мизерницкий Ю. Л., Поляков А. В., Чернуха М. Ю., Кондратенко О. В., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Селимзянова Л. Р., Симонова О. И., Гембицкая Т. Е., Брагина Е. Е., Рачина С. А., Малахов А. Б., Поляков Д. П., Одинаева Н. Д., Куцев С. И. 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.

- циентов с первичной цилиарной дискинезией. Пульмонология. 2023;33(2):198–209. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209.
7. Polikarpova S.V., Zhilina S.V., Kondratenko O.V. et al. Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. Moscow. Triada Publ., 2019. (in Russ.)  
Поликарпова С. В., Жилина С. В., Кондратенко О. В. И др. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. М.: Триада: 2019.
  8. Ministry of Health of the RSFSR. Methods of bacteriological research of conditionally pathogenic microorganisms in clinical microbiology: Guidelines. Moscow. 1991. (in Russ.) (Available at: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> Accessed 17.07.22.)  
Министерство здравоохранения РСФСР. Методы бактериологического исследования условно патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии: Методические рекомендации. М., 1991. Доступно на: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> [Дата обращения: 17.07.22].
  9. IACMAC. Clinical guidelines. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobials (2021). (in Russ.) (Available at: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical recommendations/> Accessed: 17.08.22.)  
МАКМАХ. Клинические рекомендации. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)». Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical recommendations/> [Дата обращения: 17.08.22].
  10. The European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. (Available at: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_12.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf) Accessed: August 17, 2022).
  11. Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber. Fabio Midulla 2013 European Respiratory Society 719P, J.S.A. Lucas, W. T. Walker, C. E. Kuehni, R. Lazor European Respiratory Society Monograph Orphan Lung Diseases Edited by J-F. Cordier. Chapter 12. *Primary ciliary dyskinesia*. 2011; Vol. 54: 201–217.
  12. Clinical guidelines Primary ciliary dyskinesia in children. 2018. (in Russ.)  
Клинические рекомендации Первичная цилиарная дискинезия у детей от 2018 года.
  13. Horani A., Ferkol T. W. Understanding Primary Ciliary Dyskinesia and Other Ciliopathies. *J Pediatr*. 2021 Mar;230:15–22.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.040.
  14. Goutaki M., Shoemark A. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med*. 2022 Mar;43(1):127–140. doi: 10.1016/j.ccm.2021.11.008. PMID: 35236553.
  15. Behan L., Dimitrov B. D., Kuehni C. E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016 Apr;47(4):1103–12. doi: 10.1183/13993003.01551-2015.
  16. Wei S., Xie H., Cheng Y. Progress in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Paediatr Child Health*. 2022 Oct;58(10):1736–1740. doi: 10.1111/jpc.16196.
  17. Roomans G.M., Ivanovs A., Shebani E. B., Johannesson M. Transmission electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Ups J Med Sci*. 2006;111(1):155–68. doi: 10.3109/2000-1967-010. PMID: 16553254.
  18. Shapiro A.J., Leigh M. W. Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: Genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. *Ultrastruct Pathol*. 2017 Nov-Dec;41(6):373–385. doi: 10.1080/01913123.2017.1362088.
  19. Strippoli M-P.F., Frischer T., Barbato A., Snijders D., Maurer E., Lucas J. S. et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1482–91. doi: 10.1183/09031936.00073911.
  20. Rademacher J., Buck A., Schwerk N., Price M., Fuge J., Welte T., Ringshausen F. C. Nasal Nitric Oxide Measurement and a Modified PICADAR Score for the Screening of Primary Ciliary Dyskinesia in Adults with Bronchiectasis. *Pneumologie*. 2017 Aug;71(8):543–548. English. doi: 10.1055/s-0043-111909.
  21. Lucas J.S., Davis S. D., Omran H., Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb;8(2):202–216. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30374-1.
  22. Paff T., Omran H., Nielsen K. G., Haarman E. G. Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 11;22(18):9834. doi: 10.3390/ijms22189834. PMID: 34575997; PMCID: PMC8470068.
  23. Shoemark A., Harman K. Primary Ciliary Dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021 Aug;42(4):537–548. doi: 10.1055/s-0041-1730919. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34261178.