

# Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года

Е.И.Кондратьева<sup>1,2</sup> ✉, С.Н.Авдеев<sup>3,4</sup>, Ю.Л.Мизерницкий<sup>5</sup>, А.В.Поляков<sup>1</sup>, М.Ю.Чернуха<sup>6</sup>,  
О.В.Кондратенко<sup>7</sup>, Л.С.Намазова-Баранова<sup>8,9</sup>, Е.А.Вишнева<sup>8,9</sup>, Л.Р.Селимзянова<sup>3,8,9</sup>, О.И.Симонова<sup>3,10</sup>,  
Т.Е.Гембицкая<sup>11</sup>, Е.Е.Брагина<sup>1,12</sup>, С.А.Рачина<sup>3</sup>, А.Б.Малахов<sup>3</sup>, Д.П.Поляков<sup>9,13</sup>, Н.Д.Одинаева<sup>2</sup>,  
С.И.Куцев<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- <sup>3</sup> 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
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- <sup>5</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтишева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2
- <sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18
- <sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89
- <sup>8</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117593, Россия, Москва, Литовский бульвар, 1А
- <sup>9</sup> 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
- <sup>10</sup> Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр.1
- <sup>11</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
- <sup>12</sup> Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40
- <sup>13</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»: 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

## Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — 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.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Распространенность заболевания значительно различается во всем мире, в Российской Федерации она достоверно неизвестна. **Целью** обзора явился анализ данных литературы о современных подходах к диагностике и лечению ПЦД. **Методология.** Использовались данные 90 статей и экспертное мнение специалистов, оказывающих помощь пациентам с ПЦД. **Результаты.** Классические проявления ПЦД зависят от возраста. Ведущими проявлениями болезни у пациентов с ПЦД являются рецидивирующие воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием бронхоэктазов (БЭ), поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, прогрессивное снижение слуха). В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» — диагностики ПЦД. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований (определение оксида азота в выдыхаемом воздухе, ДНК-диагностика, высокоскоростная видеомикроскопия, трансмиссионная электронная микроскопия). Подходы к генетической диагностике недостаточно разработаны в мировой практике и отсутствуют в нашей стране. Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным в связи с полиорганным поражением. Согласно Европейскому консенсусу, целью терапии ПЦД является восстановление или поддержание нормальной функции легких. Рандомизированных исследований лечения ПЦД не проводилось, следовательно, все рекомендации по лечению основаны на доказательствах очень низкого уровня или экстраполированы из руководств по муковисцидозу. Даны рекомендации по муколитической, антибактериальной и противовоспалительной терапии ПЦД с учетом мирового и отечественного опыта.

**Заключение.** Разработка нового варианта клинических рекомендаций, содержащих современную актуальную информацию, позволит усовершенствовать диагностику и лечение ПЦД в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** первичная цилиарная дискинезия, цилиопатия, молекулярная диагностика, реснички эпителия, электронная микроскопия, микробиология, муколитическая и антибактериальная терапия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: 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., Е.Е.Брагина, 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

## Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022

Elena I. Kondratyeva<sup>1,2</sup> ✉, Sergey N. Avdeev<sup>3,4</sup>, Yuri L. Mizernitskiy<sup>5</sup>, Alexander V. Polyakov<sup>1</sup>, Marina Yu. Chernukha<sup>6</sup>, Olga V. Kondratenko<sup>7</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>8,9</sup>, Elena A. Vishneva<sup>8,9</sup>, Liliya R. Selimzyanova<sup>3,8,9</sup>, Olga I. Simonova<sup>3,10</sup>, Tatyana E. Gembitskaya<sup>11</sup>, Elizaveta E. Bragina<sup>1,12</sup>, Svetlana A. Rachina<sup>3</sup>, Alexander B. Malakhov<sup>3</sup>, Dmitry P. Polyakov<sup>9,13</sup>, Nuriniso D. Odinaeva<sup>2</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center”: ul. MoskvoRech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

<sup>2</sup> State budgetary healthcare institution Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Ministry of Health of the Moscow Region: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 28 Orehovyy bul'var, Moscow, 115682, Russia

<sup>5</sup> The Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yuri Veltishev of Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russia

<sup>6</sup> The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Gamaleya 18, Moscow, 123098, Russia

<sup>7</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia

<sup>8</sup> Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia: Litovskiy bulv. 1A, Moscow, 117593, Russia

<sup>9</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>10</sup> Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health”, Ministry of Health of the Russian Federation: Lomonosovskiy prosp. 2, build. 1, 119296, Moscow, Russia

<sup>11</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

<sup>12</sup> The A.N.Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskye gory, 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

<sup>13</sup> Federal State Budgetary Institution “The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia”: Volokolamskoe sh. 30, build. 2, Moscow, 123182, Russia

### Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary disease from the group of ciliopathies, which is based on a defect in the cilia ultrastructure of the respiratory epithelium and similar structures (sperm flagella, villi of the fallopian tubes, ventricular ependyma, etc.), leading to motor function impairment. The prevalence of the disease varies significantly around the world and is not known reliably in the Russian Federation. **The aim** of the review was to analyze literature data on modern approaches to the diagnosis and treatment of PCD. **Methodology.** The data of 90 articles and the opinions of experts providing care to patients with PCD were used. **Results.** The classic manifestations of PCD depend on age. The leading manifestations of the disease in patients with PCD are recurrent inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract (bronchitis, pneumonia), with the formation of bronchiectasis, damage to the ENT organs (chronic rhinitis, rhinosinusitis, nasal polyposis, repeated otitis media, progressive hearing loss). Currently, there is no single method which could serve as a “gold” standard for diagnosing PCD. The diagnosis of PCD is based on the characteristic clinical picture in combination with the results of special tests (nitric oxide in exhaled air, DNA diagnostics, high-speed video microscopy, transmission electron microscopy). The genetic diagnostics has not been developed sufficiently in the global practice yet and is unavailable in our country. The approach to the treatment of a patient with PCD should be multidisciplinary due to multiple organ lesions. According to the European consensus, the goal of PCD therapy is to restore or maintain normal lung function. There have been no randomized trials of treatment for PCD, and therefore all treatment recommendations are based on very low-level evidence or extrapolated from cystic fibrosis guidelines. Recommendations on mucolytic, antibacterial and anti-inflammatory therapy of PCD are given with consideration for the international and domes-

tic experience. **Conclusion.** The development of a new version of clinical guidelines containing up-to-date relevant information will improve the diagnosis and treatment of PCD in the Russian Federation.

**Key words:** primary ciliary dyskinesia, ciliopathy, molecular diagnostics, epithelial cilia, electron microscopy, microbiology, mucolytic and antibacterial therapy.

**Conflict of interests.** The authors declared no conflict of interest.

For citation: Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L., Polyakov A.V., Chernukha M.Yu., Kondratenko O.V., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova O.I., Gembitskaya T.E., Bragina E.E., Rachina S.A., Malakhov A.B., Polyakov D.P., Odinaeva N.D., Kutsev S.I. Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022–32-4-517-538

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) (№ 242650 по ОМИМ (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов) – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Около 50 % пациентов с ПЦД имеют полное или неполное обратное расположение внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии (ОМИМ № 244400) [1–5].

Заболевание клинически проявляется с первых дней жизни и имеет прогрессирующее течение, отражается на качестве жизни и ее продолжительности. Широкое варьирование частоты заболеваемости в мировой практике, поздняя диагностика и отсутствие данных о распространенности ПЦД в российской популяции не позволяет принимать важные лечебно-диагностические решения, что отражается на поздней постановке диагноза, отсутствии динамического наблюдения и единых подходов к терапии заболевания.

В связи с этим существует необходимость в разработке нового варианта отечественных клинических рекомендаций и стандарта терапии.

## Эпидемиология

ПЦД – это редкое гетерогенное заболевание, его частота составляет от 1 : 10 000 до 1 : 30 000 детей, родившихся живыми; в популяциях, где распространены кровнородственные браки, частота заболевания может быть существенно выше [2, 4]. Известно, что ПЦД выявляется у 13 % пациентов с бронхоэктазами (БЭ) [6].

Широкий разброс частоты обусловлен как различиями в критериях диагностики, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т. д.). Среди стран европейского региона самая высокая распространенность ПЦД отмечается на Кипре – 1 : 9 000, а самая низкая – в Эстонии и Болгарии – 1 : 60 000 детей [1, 7, 8].

В 40–50 % случаев ПЦД наблюдается обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*)

или изолированная декстрокардия в сочетании с поражением бронхолегочной системы, которая получила название синдром Картагенера. Его распространенность составляет 1 : 30 000 – 1 : 60 000 [1–5, 8].

Средний возраст установления диагноза в Европе составляет 5,3 года, в Японии – 7,5 года, при этом у пациентов с синдромом Картагенера диагноз подтверждается в более раннем возрасте – 3,5 года [8–10]. По нашим данным, в России медиана возраста установления диагноза ПЦД у детей с обратным расположением органов приблизительно соответствует европейской и равна 4 годам, тогда как диагностика ПЦД у пациентов без *situs viscerum inversus* производится позже (медиана возраста – 7,6 года) [11]. При ПЦД сокращение продолжительности жизни связано с хроническим воспалительным поражением дыхательного тракта. Нет надежных демографических данных, указывающих на общую продолжительность жизни людей с ПЦД. По данным ретроспективного исследования с участием взрослых пациентов (средний возраст – 35 лет) с ПЦД, которые наблюдались в течение 7 лет, показано, что смертность от всех причин составляет почти 5 %, а от респираторных заболеваний – 3,3 % [12].

Основные механизмы нарушений при ПЦД связаны с нарушением структуры и функции ресничек эпителия, а у взрослых пациентов – еще и жгутиков сперматозоидов.

## Нарушения строения и функции реснички

Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма: реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинномозговой жидкости, сенсорной рецепции, функционировании почечного эпителия, формировании лево-правой асимметрии органов у млекопитающих и др. [13–15].

Реснички разделяют на 2 большие группы в соответствии с их основной функцией – моторные и сенсорные. Реснички респираторного тракта, клеток эпендимы желудочков, сперматозоидов и клеток семявыносящего канала у мужчин и фаллопиевых труб у женщин, выполняющие двигательную функцию, имеют структуру 9 + 2; также к группе двигательных относятся реснички со структурой 9 + 0, утратившие центральную пару, но имеющие внутренние и наружные динеиновые ручки (реснички эмбрионального узла). При этом сенсорные реснички (аксонема 9 + 0), называемые также первичными ресничками, в респираторном тракте не обнаружены.

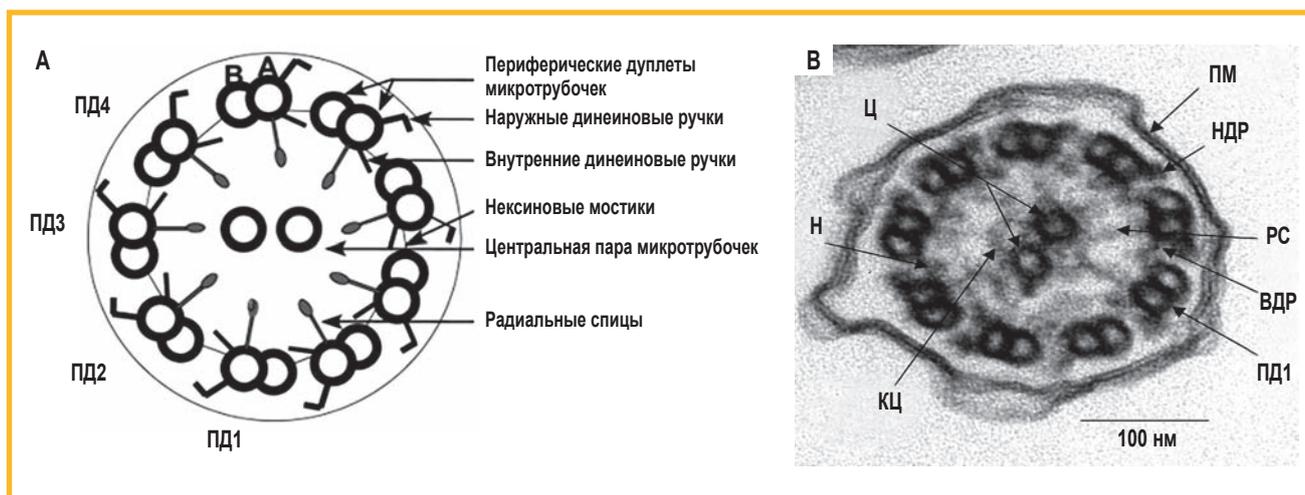


Рис. 1. Строение аксонемы: А – схематическое изображение аксонемы; В – поперечный срез через ресничку  
Примечание: А – микротрубочка А; В – микротрубочка В; ПД1–ПД4 – периферические дуплеты № 1–4; аксонема нормальной морфологии; ПМ – плазматическая мембрана; НДР – наружные динеиновые ручки; ВДР – внутренние динеиновые ручки; РС – радиальные спицы; Ц – центральные микротрубочки; Н – нексिनные мостики; КЦ – центральная капсула, окружающая центральные микротрубочки; ПД1 – периферический дуплет № 1, расположенный по центру между центральными микротрубочками [18].

Figure 1. The structure of the axoneme: A, schematic diagram of an axoneme; B, cross section through the cilium  
Note: A, microtubule A; B, microtubule B; ПД1–ПД4, peripheral doublets No.1–4; axoneme of normal morphology; ПМ, plasma membrane; НДР – external dynein handles; ВДР – internal dynein handles; РС – radial spokes; Ц, central microtubules; Н, nexin bridges; КЦ, central capsule surrounding central microtubules; ПД1 is peripheral doublet No.1, located in the center between the central microtubules [18].

### Ультраструктура нормальной реснички

Термин «реснички» используется, когда на поверхности клетки имеется большое количество этих оргanelл, а термин «жгутики» применяется в том случае, когда их 1 или 2. Длина реснички – 5–10 мкм, жгутика сперматозоидов человека – 40–45 мкм. Центральная часть ресничек и жгутиков заполнена аксонемой.

Аксонема состоит из 9 пар периферических микротрубочек (МТ), расположенных по окружности (дуплетов микротрубочек), и одной пары центральных микротрубочек, описывается формулой  $(9 + 2)$ . От каждого дуплета отходят т. н. «динеиновые ручки» (рис. 1А). Центральные МТ, обозначаемые С1 и С2, соединены мостиком, окружены центральной оболочкой. Биение ресничек осуществляется перпендикулярно плоскости, проведенной через центральную пару МТ. Периферические дуплеты МТ нумеруются следующим образом: первым дуплетом принято называть «дуплет, лежащий над мостиком между центральными МТ» (рис. 1В). Следующие дуплеты нумеруются по порядку по направлению динеиновых ручек периферических дуплетов микротрубочек.

Каждый периферический дуплет состоит из полной «А» и неполной «В» МТ (рис. 1А). МТ «А» и «В» состоят из 13 и 10 протофиламентов соответственно, причем 4 протофиламента являются общими для МТ «А» и «В». Протофиламенты состоят из тубулинов и тектинов. Динеиновые выросты, т. н. «динеиновые ручки» (внутренние и наружные) простираются от МТ «А» до неполной МТ «В» следующего дуплета. Внутренние и внешние динеиновые ручки, регулярно расположенные вдоль внешних дуплетов МТ, обладают АТФазной активностью и являются движущей силой, необходимой для движения ресничек. Соседние дуплеты, связанные нексिनными мостиками,

совместно с динеином формируют регуляторный комплекс. Радиальные спицы связывают МТ «А» каждого дуплета с центральной МТ [16, 17].

Реснички покрыты плазматической мембраной, являющейся продолжением плазматической мембраны клетки. Динеин наружных динеиновых ручек состоит из тяжелых, промежуточных и легких полипептидных цепей. Тяжелые цепи необходимы для скольжения МТ, они присоединяются к МТ «А» дуплетов и меняют свою конфигурацию во время гидролиза АТФ. Внутренние динеиновые ручки состоят из 7 типов динеина, актина и центрина. Механизмы активации внутренних динеиновых ручек отличаются на молекулярном уровне от механизмов активации наружных ручек и включают центральную пару МТ и радиальных спиц. Направление и форма изгиба аксонемы определяются взаимодействием между радиальными спицами и центральными МТ аксонемы.

### Нарушение структуры ресничек при первичной цилиарной дискинезии

При фенотипических признаках, позволяющих предполагать наличие ПЦД, с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) исследуются реснитчатые клетки назального соскоба, полученные с помощью бронхоскопического ершика [19].

Наиболее распространенными ультраструктурными дефектами, идентифицированными в респираторных ресничках пациентов с ПЦД, является отсутствие, частичное отсутствие или укорочение наружных и / или внутренних динеиновых ручек (рис. 2А–С) [20]. Другие дефекты включают полное или частичное отсутствие центральной пары микротрубочек, иногда сопровождающееся изменениями

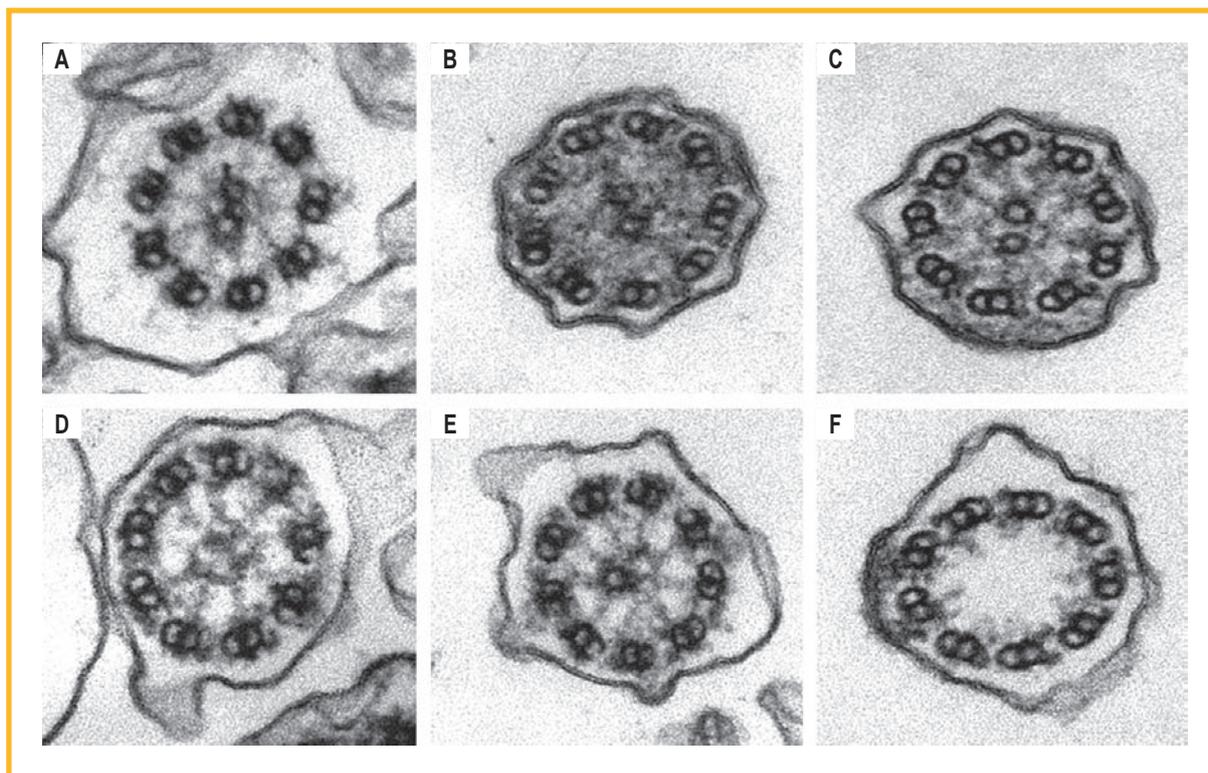


Рис. 2. Поперечные срезы через реснички с аномальной структурой динеиновых ручек аксонемы [22]: А – отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек; В – нарушение структуры радиальных спиц аксонемы и отсутствие внутренних динеиновых ручек; С – внутренние динеиновые ручки выявляются у 2, 6, 7 и 8 дуплетов микротрубочек (возможный вариант нормы); D – отсутствие центральной пары микротрубочек при сохранении центральной капсулы, неполные микротрубочки «А» части периферических дуплетов; E – одна непарная микротрубочка в центре, неполные микротрубочки А части периферических дуплетов; F – полное отсутствие центрального аппарата аксонемы (капсулы и центральных микротрубочек)

Figure 2. Transverse sections through cilia with an abnormal structure of dynein arms of the axoneme [22]: A, Absence of external and internal dynein arms; B, Structure defects of the axoneme radial spokes and absence of internal dynein arms; C, Internal dynein arms are found at 2, 7, and 8 microtubule duplexes (possible normal variant); D, Absence of the central pair of microtubules with intact central capsule. Incomplete microtubules A of peripheral duplexes; E, One unpaired microtubule in the center. Incomplete microtubules A of peripheral doublets; F, Complete absence of the central apparatus of the axoneme (absence of the capsule and central microtubules)

положения или формы внешних дуплетов микротрубочек (см. рис. 2D–F), различные нарушения микротрубочек, связанные с дефектами регуляторного комплекса нексин-динеин и радиальных спиц [21].

Целью обзора явился анализ данных литературы о современных подходах к диагностике и лечению ПЦД.

## Методология

Использовались данные 90 статей и экспертное мнение специалистов, оказывающих помощь пациентам с ПЦД.

## Результаты

ПЦД относится к группе цилиопатий – заболеваний, основу которых составляет генетически детерминированный дефект строения ресничек [1, 13, 23]. ПЦД не представлена в Международной классификации болезней 10-го пересмотра как отдельная нозологическая форма. Для кодирования ПЦД предлагается использовать код Q32.4 «Другие врожденные аномалии бронхов». Общепринятой классификации ПЦД не существует.

Средний возраст установления диагноза в странах Европы, согласно исследованию (2010), составлял 5,3 года, при этом пациентам с синдромом Картагенера диагноз подтверждается в более раннем возрасте (3,5 года) [24].

## Клинические проявления

Изменение структуры и функции ресничек респираторного тракта приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. Последующее наложение инфекции обуславливает формирование хронической воспалительной патологии органов дыхания. Таким образом, в клинической картине заболевания основную роль играют нарушения функции респираторной системы, характеризующиеся тотальностью поражения и ранним началом.

Клинические проявления ПЦД зависят от возраста [25]. Ведущим проявлением болезни у детей с ПЦД являются рецидивирующие воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием БЭ, поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, прогрессирующее снижение слуха). В старшем возрасте присоединяются наруше-

ния репродуктивной функции (снижение подвижности сперматозоидов и репродуктивные проблемы у мужчин, внематочные беременности у женщин).

Основные клинические признаки ПЦД с учетом возраста пациента представлены в табл. 1.

**Таблица 1**  
**Клинические проявления первичной цилиарной дискинезии в разные возрастные периоды**  
**Table 1**  
**Clinical manifestations of primary ciliary dyskinesia in various age groups**

Возраст	Клинические проявления
Период новорожденности	Пневмония, ателектазы легких
	Ринит
	Респираторный дистресс-синдром
	Пороки сердца; аномалии расположения органов
Детский возраст	Круглогодичный ринит
	Хронический / рецидивирующий отит, снижение слуха
	Полипоз носа
	Рецидивирующий синусит
	Рецидивирующий бронхит / пневмония
Подростки и взрослые	БЭ
	Симптомы, характерные для детского возраста
	БЭ
	Нарушения фертильности
	Внематочная беременность

Примечание: БЭ – бронхоэктазы.

### Диагностика первичной цилиарной дискинезии

В настоящее время нет единого метода – «золотого стандарта» – диагностики ПЦД. Диагноз ПЦД ставится на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований [4, 23, 26, 27].

При установлении диагноза учитываются:

- характерная клиническая картина и оценка по предиктивной шкале PICADAR [28].
- физикальные и визуальные методы диагностики. Оптимальный алгоритм диагностики остается предметом дискуссий [29].

При установлении диагноза учитываются характерные данные анамнеза и клиническая картина:

- результаты скрининга (исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе – у большинства пациентов с ПЦД он снижен);
- анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа, трахеи или бронха с помощью световой микроскопии;
- результаты электронной микроскопии (обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха, аномалий строения жгутиков и сперматозоидов);
- результаты светооптической микроскопии сперматозоидов (наличие тотальной или субтотальной астенозооспермии);

- результаты медико-генетического обследования (анализ родословной, данные молекулярно-генетического исследования генов, связанных с развитием ПЦД).

Высокотехнологичные диагностические тесты являются достаточно дорогостоящими и недоступны для широкого использования в неспециализированных стационарах, поэтому целесообразен отбор пациентов для их углубленного обследования, которое рекомендуется проводить с учетом приведенных далее критериев.

- Дополнительному обследованию подлежат [23]:
- пациенты, имеющие несколько из перечисленных признаков: постоянный продуктивный кашель, аномалии расположения внутренних органов; врожденные пороки сердца, персистирующий ринит, полипозный риносинусит, хронический средний отит со снижением слуха (или без такового); наличие респираторных нарушений (в т. ч. при которых потребовалась интенсивная терапия) в периоде новорожденности;
  - пациенты без аномалий расположения внутренних органов, но имеющие другие характерные клинические проявления ПЦД;
  - сибсы и другие родственники пациентов с ПЦД, особенно при наличии характерных клинических проявлений;
  - взрослые пациенты с нарушением фертильности (в частности, первичное мужское бесплодие, связанное с астенозооспермией);
  - женщины, перенесшие внематочную беременность;
  - пациенты с высевом из отделяемого / материала, полученного из верхних и нижних дыхательных путей грамотрицательной флоры, MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*);
  - пациенты с сочетанием характерных клинических признаков с положительным результатом оценки по шкале PICADAR (> 5) [28].

### Лабораторные и инструментальные методы диагностики

#### Высокоскоростной видеомикроскопический анализ

В качестве материала исследования используются щеточные биоптаты слизистой оболочки носа, трахеи и / или бронхов. Щеточные биоптаты получают с малоизмененной слизистой оболочки в период ремиссии заболевания.

Рекомендовано проведение высокоскоростного видеомикроскопического анализа (BC BMA; *High-Speed Video Microscopy Analysis* – HSVA или HSVMA) у пациентов с клиническими признаками ПЦД с целью оценки функциональной активности ресничек в щеточных биоптатах слизистой оболочки носа, трахеи и / или бронхов (измерение частоты биения ресничек (*Ciliary Beat Frequency* – CBF) в сочетании с паттерном биения ресничек (*Ciliary Beat Pattern* – CBP) [23].

Метод отличается высокой чувствительностью, но низкой специфичностью; оценка функциональной активности не может производиться изолированно на основе определения частоты биения ресничек.

Самостоятельно метод не может быть использован ни для подтверждения, ни для исключения диагноза ПЦД; имеет диагностическое значение при использовании совместно с оценкой клинических симптомов и другими специальными методами.

Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society – ERS*) не рекомендуется оценивать СВФ без оценки характера биения ресничек при диагностике ПЦД. Для повышения диагностической точности ВС ВМА оценку СВФ следует повторить после культивирования клеток мерцательного эпителия.

### Компьютеризированная световая микроскопия

Для оценки биоптатов цилиарного эпителия методом компьютеризированной световой микроскопии используются нативные препараты или видеоклипы движущихся объектов. Параметрирование объектов производится в соответствии с алгоритмами, разработанными производителем программы «Мастер Морфология». Оборудование для компьютеризированной морфометрии оснащено специальным поворотным устройством конденсора, который позволяет создавать эффект объемного изображения [30].

### Трансмиссионная электронная микроскопия

Используется для оценки ультраструктурных дефектов аксонемы. Метод долгое время после первоначального описания дефектов динеиновых ручек у пациентов с ПЦД считался диагностическим «золотым стандартом» для данного заболевания.

При фенотипических признаках, позволяющих предполагать наличие ПЦД, с помощью ТЭМ исследуются реснитчатые клетки назального соскоба, полученные с помощью специального ершика [19].

Метод ТЭМ доступен только в некоторых крупных научно-исследовательских лабораториях / институтах. Для диагностики ПЦД ТЭМ имеет ряд ограничений – у 10–20 % пациентов с диагнозом ПЦД,

установленным с помощью других методов, в т. ч. молекулярно-генетического обследования, обнаруживается нормальная ультраструктура аксонемы ресничек либо недиагностируемая аномалия (около 10–20 % пациентов) [31, 32].

Метод обладает высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью. Наличие ультраструктурных дефектов достаточно для постановки диагноза и дополнительное обследование нецелесообразно. При отсутствии ультраструктурных дефектов, но при наличии четких клинических признаков следует продолжить обследование [23].

ВС ВМА в диагностике ПЦД имеет 100%-ную чувствительность и 93%-ную специфичность, в то время как ТЭМ, наоборот, – 100%-ную специфичность, но не всегда чувствительна (до 21 % пациентов с ПЦД имеют нормальную ультраструктуру ресничек) [33].

Рекомендовано проведение эндоскопии полости носа с забором биоптата или трахеобронхоскопии с биопсией трахеи или бронха (биопсия трахеи, бронхов при бронхоскопии) пациентам с клиническими признаками ПЦД с целью получения биоптата для проведения ВС ВМА и ТЭМ [30, 34, 35].

### Генетические аспекты первичной цилиарной дискинезии

Большинство генетических форм ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением *FOXJ1*-PCD (который является аутосомно-доминантным) [36], *PIH1D3*-PCD [37] и *OFD1*-PCD (которые являются X-сцепленными) [38, 39].

На портале OMIM (<http://www.omim.org/>) к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД. Тем не менее 20–30 % людей с хорошо охарактеризованной ПЦД не имеют идентифицируемых патогенных вариантов ни в одном из известных генов [5].

Основные гены, связанные с ПЦД, и распространенность патогенных вариантов среди этнических групп отражены в табл. 2.

Таблица 2  
Молекулярные основы первичной цилиарной дискинезии [5]

Table 2  
Molecular genetics of primary ciliary dyskinesia [5]

Ген	Доля случаев, обусловленных данным геном <sup>***</sup> , %	Количество экзонов в гене	Отличительные клинические особенности	Изменения ресничек, ультраструктурный анализ	Номер OMIM (ссылка)
<i>ODAD2</i> ( <i>ARMC4</i> )	< 3 <sup>†</sup>	19	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	615451
<i>CCDC39</i>	4–9	20	Аномалии расположения внутренних органов; ухудшение функции легких; ↑ БЭ; плохая прибавка массы тела	IDA дефекты + MTD	613807
<i>CCDC40</i>	3–4	20	Аномалии расположения внутренних органов; ухудшение функции легких; ↑ БЭ; плохая прибавка массы тела	IDA дефекты + MTD	613808
<i>CCDC65</i> <sup>##</sup>	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	615504
<i>CCDC103</i>	< 4 <sup>†</sup>	3	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	614679

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 524

Продолжение табл. 2. Начало см. на стр. 523

ODAD1	Редко	13	То же	То же	615067
ODAD3 CCDC151)	< 3*	13	- « -	- « -	616037
CCNO	Редко	3	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Олигоцилия <sup>###</sup>	615872
CFAP221	Редко	23	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	[40]
CFAP298	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов	ODA + IDA дефекты	615500
CFAP300 C11orf70)	Редко	7	То же	То же	618063 [41, 42]
DNAAF1	Редко	12	- « -	- « -	613193
DNAAF2	Редко	3	- « -	- « -	612518
DNAAF3	Редко	12	- « -	- « -	606763
DNAAF4	Редко	9	- « -	- « -	615482
DNAAF5	Редко	13	- « -	- « -	614874
DNAAF11 (LRRC6)	Редко	77	- « -	- « -	614935
DNAH1	Редко	79	- « -	Ультраструктура ресничек не определена	617577
DNAH5	15–29 %	92	- « -	ODA дефекты	608644
DNAH8	Редко	69	Аномалии расположения внутренних органов неизвестны	Ультраструктура ресничек не определена	[43]
DNAH9 <sup>*</sup>	Редко	82	Аномалии расположения внутренних органов	Незначительные дефекты ODA	618300 [44, 45]
DNAH11 <sup>**</sup>	6–9 %	20	То же	Нормальная ультраструктура ресничек	611884
DNAI1	2–10 %	13	- « -	ODA дефекты	244400
DNAI2	Редко	8	- « -	ODA дефекты	612444
DNAJB13	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	617091 [46]
DNAL1	Редко	17	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	614017
DRC1 <sup>5</sup>	Редко	2	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	615294
FOXJ1	Редко	6	Аномалии расположения внутренних органов; АД тип наследования	То же	602291 [36]
GAS2L2	Редко	11	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	- « -	618449
GAS8	Редко	85	То же	- « -	616726 [47]
HYDIN <sup>***</sup>	Редко	11	- « -	- « -	608647
LRRC56 <sup>6</sup>	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	- « -	618254
MCIDAS	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Олигоцилия <sup>###</sup>	[48]
NME8	Редко	16	Аномалии расположения внутренних органов	ODA-дефекты (~66 % сечений)	610852
OFD1 <sup>6&amp;</sup>	Редко	23	Аномалии расположения внутренних органов; дисморфические признаки; гипотония; ухудшение функции легких; ↑ БЭ; плохая прибавка массы тела; X-сцепленный тип наследования	Нормальная ультраструктура ресничек	[49]
PIH1D3	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов; X-сцепленный рецессивный тип наследования	ODA + IDA дефекты	300991 [37, 50]
RSPH1	Редко	9	Мягкое поражение легких; аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP-дефекты	615481
RSPH3	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	То же	616481

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 523

<i>RSPH4A</i>	Редко	6	То же	– « –	612649
<i>RSPH9</i>	Редко	5	– « –	– « –	612650
<i>SPAG1</i>	< 4 <sup>#</sup>	18	Аномалии расположения внутренних органов	ODA + IDA дефекты	615505
<i>SPEF2</i> <sup>***</sup>	Редко	37	Аномалии расположения внутренних органов не описаны; может проявляться как изолированное мужское бесплодие	Нормальная ультраструктура ресничек	610172 [51–54]
<i>STK36</i>	Редко	26	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP-дефекты	607652 / [55]
<i>TTC25</i>	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	ODA-дефекты	617092 / [56]
<i>ZMYND10</i>	< 2–4 <sup>#</sup>	12	То же	ODA + IDA-дефекты	615444

Примечание: OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов; БЭ – бронхоэктазы; АД – аутосомно-доминантный; CP (*Central Pair*)-дефекты – дефекты центральной пары (однако большинство ресничек может казаться нормальным); дефекты IDA (*Inner Dynein Arm*) + MTD (*MicroTubular Disorganization*) – дефекты внутреннего плеча динеина + дезорганизация микротрубочек; дефекты ODA (*Outer Dynein Arm*) – дефекты внешнего плеча динеина; дефекты ODA + IDA – дефекты внешнего + внутреннего плеча динеина; ‘ – гены перечислены в алфавитном порядке; ‘ – редкие – патогенные варианты этого гена регистрируются у ≤ 2 % лиц с первичной цилиарной дискинезией; ‘ – некоторые оценки являются экстраполяцией, основанной на дефектах структуры ресничек; # – ген был исследован в большой когорте в одном исследовании; процент может быть завышенным, если когорта исследования была отобрана на основе результатов предшествующего молекулярно-генетического тестирования (т. е. пациенты с двуваллельными патогенными вариантами в ранее известных генах были исключены); # – кодирует компонент регуляторного комплекса nexin-динеин; ### – нарушение биогенеза ресничек; ^ – кодирует белок, расположенный на дистальном конце ресничек; ^ – кодирует белок внешнего динеина; ^ – кодирует компонент центральных пар; & – кодирует компонент внутрижгутикового транспортного механизма; && – ген *OFD1* обуславливает классический *Oral-Facial-Digital syndrome type I* – X-сцепленное расстройство, обычно связанное с мужской летальностью, а также фенотипы, включая синдром Симпсона–Голаби–Бемеля типа 2 (OMIM № 300209).

Note: CP (*Central Pair*)-defects – defects in the central pair (however, most cilia may appear normal); Defects in IDA (*Inner Dynein Arm*) + MTD (*MicroTubular Disorganization*) – defects in the inner dynein arm + microtubule disorganization; ODA defects (*Outer Dynein Arm*) – defects in the outer dynein arm; Defects in ODA + IDA = defects in outer + inner dynein arm; ‘, The genes are listed in alphabetical order; ‘, Rare – pathogenic variants of this gene occur ≤ 2 % in individuals with PCID; ‘, Some estimates are extrapolations based on defects in cilia structure; #, The gene was screened in a large cohort in a single study. The percentage may be overestimated if the study cohort was selected on the basis of prior molecular genetic testing results (i.e., individuals with biallelic pathogenic variants in previously known genes were excluded); #, Encodes a component of nexin-dynein regulatory complex; ###, Cilia biogenesis defect; ^, Encodes a protein located at the distal end of cilia; ^, Encodes an outer dynein arm protein; ^, Encodes a component of the central pairs; &, Encodes a component of intraflagellar transport machinery; &&, *OFD1* is involved in classic *Oral-Facial-Digital syndrome type I*, which is an X-linked disorder typically associated with male lethality, as well as in additional phenotypes including *Simpson-Golabi-Behmel syndrome type 2* (OMIM No.300209).

### Стратегия молекулярно-генетической диагностики первичной цилиарной дискинезии

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования пациентам с подозрением на ПЦД с целью верификации диагноза и установления конкретной генетической формы [5, 23].

Диагностически значимым считается выявление биаллельной мутации (гомозиготной или компаунд-гетерозиготной). К настоящему моменту наличие патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (вариантов) выявлено лишь у 50–75 % пациентов с ПЦД. На сегодняшний день отсутствуют исследования, указывающие на возможность использования генетического обследования для установления диагноза. Вместе с тем при наличии технических возможностей проведение генотипирования целесообразно у всех пациентов с ПЦД.

Генетическое тестирование идентифицирует ген примерно в ≈ 65 % случаев [23, 57].

Диагноз конкретной генетической формы ПЦД устанавливается у пробанда с указанными клиническими характеристиками и двуваллельными патогенными вариантами (или гетерозиготным патогенным вариантом в *FOXJ1* или гемизиготным патогенным вариантом в *PIH1D3* или *OFD1* у мужчин), идентифицированными в одном из генов, перечисленных в табл. 2.

Подходы к молекулярному тестированию могут включать:

- целевой анализ наиболее частых патогенных вариантов в конкретном гене (актуален в первую очередь

для лиц определенной этнической принадлежности) (табл. 3);

- целевое тестирование определенного гена. В силу генетической гетерогенности предпочтительным является следующий алгоритм:
- анализ мультигенной панели;
- комплексное геномное тестирование (секвенирование экзома, секвенирование генома);
- анализ протяженных изменений в генах (делеций / дупликаций), поскольку простое секвенирование не идентифицирует такой тип изменений.

Мультигенная панель с наибольшей вероятностью идентифицирует генетическую причину заболевания. Панель может включать не только гены ПЦД, но и гены других наследственных заболеваний, имеющих перекрестные симптомы с ПЦД, что позволит одновременно проводить дифференциальную диагностику.

Можно рассмотреть и возможность всестороннего геномного тестирования. Чаще всего используется секвенирование экзома; также возможно секвенирование генома. Известно, что протяженные делеции / дупликации характерны для перечисленных генов ПЦД, что диктует необходимость 3-го этапа.

Основываясь на приведенной информации, в лаборатории ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» разработана мультигенная кастомная панель, предназначенная для эффективной диагностики / дифференциальной диагностики

**Таблица 3**  
**Наиболее частые патогенные варианты у пациентов с первичной цилиарной дискинезией из различных этнических групп**

**Table 3**  
**The most frequent pathogenic variants in patients with primary ciliary dyskinesia from various ethnic groups**

Этническая принадлежность (местоположение)	Ген	Изменение на уровне ДНК	Изменение на уровне белка*	Референсная последовательность
Амиши и / или меннониты [58]	<i>DNAAF5</i>	c.2384T>C	p.Leu795Pro	NM_017802.3
	<i>DNAH5</i>	c.10815delT	p.Pro3606HisfsTer23	NM_001369.2
	<i>DNAH5</i>	c.4348C>T	p.Gln1450Ter	NM_001369.2
	<i>DNAI1</i>	c.48 + 2dupT	–	NM_012144.3
Евреи ашкенази [59, 60]	<i>CFAP298</i>	c.735C>G	p.Tyr245Ter	NM_021254.3
	<i>DNAI2</i>	c.1304G>A	p.Trp435Ter	NM_023036.4
	<i>CCDC65</i>	c.877_878delAT	p.Ile293ProfsTer2	NM_033124.4
Азиаты [61]	<i>DRC1</i>	c.1-3952_540 + 1331del 27748-bp	–	NM_145038.4
Бедуины [62, 63]	<i>DNAL1</i>	c.449A>G	p.Asn150Ser	NM_031427.3
	<i>RSPH9</i>	c.804_806delGAA	p.Lys268del	NM_152732.4
Нидерланды (Волендам) [64]	<i>CCDC114</i>	c.742G>A	p.Ala248Thr	NM_144577.3
Фарерские острова [65]	<i>HYDIN</i>	c.922A>T	p.Lys308Ter	NM_001270974.1
Ирландские «путешественники» [66]	<i>CCNO</i>	c.258_262dupGGCC	p.Gln88ArgfsTer8	NM_021147.4
	<i>RSPH4A</i>	c.166dupC	p.Arg56ProfsTer11	NM_001010892.2
	<i>DNAAF4</i>	3549-bp large deletion	–	
Пакистанцы (Великобритания)	<i>LRRC6</i>	c.630delG [67]	p.Trp210CysfsTer12	NM_012472.4
	<i>RSPH4A</i>	c.460C>T [63]	p.Gln154Ter	NM_001010892.2
	<i>CCDC103</i>	c.383dupG [68]	p.Pro129SerfsTer25	NM_213607.2
	<i>CCDC103</i>	c.461A>C [68, 69]	p.His154Pro	NM_213607.2
Пуэрториканцы [70]	<i>RSPH4A</i>	c.921 + 3_921 + 6delAAGT	–	NM_001010892.2
Поляки [71]	<i>CFAP300</i>	c.198_200delTTTinsCC	p.Phe67ProfsTer10	NM_032930.2

Примечание: \* – согласно ресурсу *Mutalyzer Name Checker* [72].

Note: \*, According to *Mutalyzer Name Checker* [72].

ПЦД и других состояний, имеющих перекрестные симптомы с ПЦД. В панель вошли гены ПЦД, наиболее часто встречающиеся среди больных ПЦД, на долю которых приходится  $\geq 3\%$  случаев: *CCDC39* (4–9%), *CCDC40* (3–4%), *CCDC103* (< 4%), *DNAH5* (15–29%), *DNAH11* (6–9%), *DNAI1* (2–10%), *SPAG1* (< 4%), *ZMYND10* (< 2–4%), а также гены следующих заболеваний:

- муковисцидоз (МВ) (*CFTR*);
- бронхоэктазия с повышенным содержанием хлоридов пота или без такового (*SCNN1A*, *SCNN1B*, *SCNN1G*);
- изолированный гиперхлоргидроз (*CAI2*);
- синдром Швахмана–Даймонда (*SBDS*, *DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54*).

В исследование включен анализ кодирующих последовательностей и областей экзон-интронных соединений указанных генов, а для гена *CFTR* добавлены глубокоиинтронные участки с описанными патогенными вариантами.

Рабочей группой консенсуса по диагностике ПЦД резюмированы основные требования по генетическому тестированию (см. табл. 3).

### Прочие инструментальные методы

Наряду со специальными диагностическими методами, позволяющими установить диагноз, используются рутинные методы инструментальной и лабораторной диагностики с целью оценки и динамического контроля состояния респираторной и сердечно-сосудистой систем:

- рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух носа;
- исследование функции внешнего дыхания;
- электрокардиография и эхокардиография;
- бронхоскопия.

### Микробиологическая диагностика

У всех пациентов с ПЦД (или с подозрением на ПЦД) рекомендуется получить респираторный образец (для детей  $\geq 6$  лет и взрослых – мокроту или бронхоальвеолярный лаваж, в случае отсутствия мокроты у детей < 6 лет – мазок с задней стенки глотки на высоте 2–3-го кашлевого толчка) для идентификации патогена(-ов) и определения их чувствительности

к антибактериальным препаратам (АБП). Исследование проводится при первичной диагностике, для контроля эффективности терапии и в процессе динамического наблюдения не реже 1 раза в 3–6 мес., по показаниям — чаще.

Основным методом диагностики бронхолегочной инфекции является микробиологическое исследование респираторных образцов, включающее микроскопию мазка и культуральное исследование (посев образца на неселективные, селективные и дифференциально-диагностические питательные среды). Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к АБП и интерпретацию результатов исследования необходимо проводить в соответствии с актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к АБП или новых версий после их вступления в силу [73, 74].

### Дифференциальная диагностика

**Дифференциально-диагностический поиск** включает муковисцидоз (МВ), первичные иммунодефицитные состояния, врожденные аномалии строения бронхиального дерева, БЭ другого происхождения, туберкулез легких, микобактериоз легких, бронхиальная астма, врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы, идиопатический полипозный риносинусит, некоторые формы мужского и женского бесплодия, не связанные с ПЦД, цилиопатии, которые могут быть проявлением других синдромов (Сениора—Лукена, Альстрема, Барде—Бидля) и протекать с респираторными проявлениями, обратным расположением внутренних органов (гетеротаксия), поликистозом печени и / или почек, атрезией желчных путей, ретинопатией и др. или без таковых.

**Подход к терапии** предполагает использование мультидисциплинарного подхода ввиду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей в центре, специализирующемся на лечении ПЦД. Регулярное наблюдение в специализированном центре с целевым мультисистемным лечением и активным подходом к очищению дыхательных путей и лечению инфекций должно стать «краеугольным камнем» терапии.

### Принципы лечения

Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным в связи с полиорганностью поражений. Согласно Европейскому консенсусу, цель терапии ПЦД — восстановить или поддержать нормальную функцию легких, насколько это возможно, на основе раннего выявления и активного лечения осложнений. Рандомизированных исследований лечения ПЦД не проводилось, следовательно, все рекомендации по лечению основаны на доказательствах очень низкого уровня или экстраполированы из руководств по кистозному фиброзу (МВ) [27].

Основными целями терапии являются:

- максимально возможное предупреждение прогрессирования и / или развития БЭ;
- восстановление / сохранение нормальной легочной функции, носового дыхания и слуха;
- обеспечение максимально высокого качества жизни пациента;
- предупреждение и лечение обострений хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, верхних дыхательных путях и среднем ухе;
- предупреждение и лечение обострения инфекционно-воспалительного процесса в околоносовых пазухах для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;
- терапия хронического среднего отита. Консервативное лечение ПЦД включает в себя:
  - муколитическую терапию, прежде всего ингаляции с гипертоническим раствором 7%-го натрия хлорида [27];
  - бронхолитическую терапию;
  - дренирование бронхиального дерева и лечебную физкультуру [27];
  - противовоспалительную терапию [75];
  - антибактериальные препараты [75, 76–78];
  - мероприятия, направленные на предупреждение и лечение обострения инфекционно-воспалительного процесса в околоносовых пазухах для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;
  - терапию хронического отита;
  - терапию осложнений;
  - индивидуальную коррекцию рациона на основе оценки нутритивного статуса.

В клинической практике для муколитической терапии используется 2–7%-ный гипертонический раствор натрия хлорида в качестве монотерапии и / или с 0,1%-ным натрия гиалуронатом. Применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей и является базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом. Также может применяться 2–3%-ный гипертонический раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста, пациентов старшего возраста и для назального душа [79].

Рекомендовано рассмотреть возможность длительного применения ингаляций дорназы альфа с муколитической целью у пациентов с ПЦД при увеличении ФВД на фоне данного препарата [23, 80–82].

Назначение ацетилцистеина показано пациентам с ПЦД только при использовании аминогликозидов с целью профилактики снижения слуха. Ацетилцистеин не рекомендован пациентам с ПЦД для применения с муколитической целью в связи с отсутствием доказательств эффективности [80–82].

### Антибактериальная терапия

Наиболее частыми возбудителями при ПЦД являются нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (в т. ч. MRSA), *Pseudomonas*

**Таблица 4**

**Генетическое тестирование в диагностике первичной цилиарной дискинезии (адаптировано из клинических рекомендаций Европейского респираторного общества [23])**

**Table 4**

**Genetic testing in primary ciliary dyskinesia diagnostics (adapted from European Respiratory Society guidelines [23])**

1	Генетическое тестирование для подтверждения диагноза может быть выполнено у лиц с ПЦД, диагностированной другими способами (например, ВС ВМА, ТЭМ, ИФ), или у лиц с явными клиническими признаками ПЦД (типичные клинические данные, низкий уровень nNO) и при отсутствии других исследований, таких как ВС ВМА, ТЭМ, ИФ. Отрицательный генетический тест не исключает ПЦД
2	Генетическое тестирование также может быть выполнено для верификации диагноза и установления конкретной генетической формы у пациентов с явными клиническими признаками ПЦД и у которых при ВС ВМА, ТЭМ или ИФ не подтвержден диагноз, как это может быть в случае пациентов с генетическими вариантами <i>DNAH11</i> , <i>CCNO</i> , <i>MCIDAS</i> или <i>RSPH</i>
3	Генетическое тестирование и интерпретация результатов должны соответствовать национальным и международным рекомендациям [23, 27]
4	Анализ сегрегации аллелей в семье (особенно у обоих родителей) важен для подтверждения генотипа у пробандов (для различения гомозиготности и гетерозиготности, а также сложной гетерозиготности и сложного аллеля)
5	Генетическое тестирование пациентов и их родственников может быть необходимо для генетического консультирования и планирования деторождения
В будущем генетическое тестирование может быть важным для лечения пациентов с учетом генотипа	

Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия; ИФ – иммунофлуоресценция (не рекомендована экспертами для применения в Российской Федерации); ВС ВМА – высокоскоростной видеомикроскопический анализ; nNO – назальный оксид азота.

*aeruginosa*. *P. aeruginosa* у детей встречается редко, однако с подросткового возраста значение этого патогена у больных ПЦД постепенно возрастает [83, 84].

Антибактериальную терапию (АБТ) при обострении хронического бронхолегочного процесса целесообразно проводить в соответствии с результатами микробиологического исследования респираторного образца. При их отсутствии эмпирически могут назначаться аминопенициллины, в т. ч. ингибитор-защищенные, цефалоспорины II–III поколения, доксициклин (взрослые и дети  $\geq 8$  лет), левофлоксацин (табл. 3, 4).

При нетяжелом обострении рекомендуется назначать пероральные АБП; при тяжелом обострении, неэффективности стартовой пероральной АБТ, наличии сопутствующих заболеваний / состояний, нарушающих всасывание в желудочно-кишечном тракте, целесообразна стартовая в/в АБТ. Длительность АБТ обычно составляет 2–3 нед.

АБТ проводится всем больным ПЦД с хронической инфекцией *P. aeruginosa*, независимо от наличия и выраженности симптомов. Режимы терапии в целом соответствуют таковым при МВ и БЭ, не связанных с МВ. Препаратами первой линии являются ингаля-

ционные АБП – колистиметат натрия, тобрамицин и др. При хронической бронхолегочной инфекции, ассоциированной с другими бактериальными возбудителями и частыми обострениями ( $\geq 3$  раз в год), может быть рассмотрено назначение азитромицина в режиме субингибирующих концентраций. При первичном выявлении *P. aeruginosa* в респираторных образцах рекомендуется провести лечение, направленное на ее элиминацию. В качестве терапии первой линии назначаются цiproфлоксацин или антисинегнойный  $\beta$ -лактам с подтвержденной активностью *in vitro*  $\pm$  аминогликозид курсом 14 дней с последующим применением ингаляционного АБП (колистиметат натрия, тобрамицин) в течение 4–12 нед. При первичном выявлении *Burkholderia cepacia* complex и MRSA эрадикация проводится при наличии симптомов и ухудшении течения заболевания. Выбор АБТ соответствует режимам, применяющимся для лечения обострений, вызванных данными возбудителями.

Рекомендации по АБТ обострений хронической бронхолегочной инфекции при ПЦД, режим дозирования и особенности применения системных АБП при обострении ПЦД, режим дозирования АБП при стабильном течении ПЦД приведены в табл. 5–7.

**Таблица 5**

**Рекомендации по антибактериальной терапии обострений хронической бронхолегочной инфекции при первичной цилиарной дискинезии [27, 85–87]**

**Table 5**

**Recommendations for antibiotic therapy of exacerbations of chronic bronchopulmonary infection in primary ciliary dyskinesia [27, 85–87]**

Возбудитель	Нетяжелое обострение (предпочтительно амбулаторное лечение)	Тяжелое обострение (лечение в стационаре)
Начальная эмпирическая терапия*	Амоксициллин, Амоксициллин + клавулановая кислота	Ампициллин, Амоксициллин + клавулановая кислота
	Цефуросим аксетил	Ампициллин + Сульбактам
	Доксициклин**	Цефотаксим

Начало. Продолжение табл. 5 см. на стр. 529–531

Продолжение табл. 5. Начало см. на стр. 528

	Левифлоксацин <sup>***</sup>	Цефтриаксон Цефтаролин Цефепим Левифлоксацин <sup>***</sup>
Этиотропная терапия		
<i>H. influenzae</i>		
Ампициллин-Ч	Амоксициллин	Ампициллин
Ампициллин-Р	Амоксициллин + клавулановая кислота	Амоксициллин + клавулановая кислота
	Доксициклин <sup>**</sup>	Ампициллин + Сульбактам
	Цефиксим	Цефотаксим
	Ципрофлоксацин <sup>***</sup>	Цефтриаксон
	Левифлоксацин <sup>***</sup>	Цефтаролин
		Ципрофлоксацин <sup>***</sup>
		Левифлоксацин <sup>***</sup>
<i>S. pneumoniae</i>		
Пенициллин-Ч	Амоксициллин	Ампициллин
	Азитромицин <sup>†</sup>	
	Кларитромицин <sup>†</sup>	
Пенициллин-Р	Амоксициллин (высокая доза)	Цефтаролин
	Линезолид	Цефотаксим
	Левифлоксацин <sup>***</sup>	Цефтриаксон
	Моксифлоксацин <sup>***</sup>	Линезолид
		Левифлоксацин <sup>***</sup>
		Моксифлоксацин <sup>***</sup>
<i>M. catarrhalis</i>		
	Амоксициллин + клавулановая кислота	Амоксициллин + клавулановая кислота
	Цефиксим	Ампициллин + Сульбактам
	Азитромицин	Цефотаксим
	Кларитромицин	Цефтриаксон
	Ципрофлоксацин <sup>***</sup>	Ципрофлоксацин <sup>***</sup>
	Левифлоксацин <sup>***</sup>	Левифлоксацин <sup>***</sup>
	Моксифлоксацин <sup>***</sup>	Моксифлоксацин <sup>***</sup>
<i>S. aureus</i>		
MSSA	Амоксициллин + клавулановая кислота	
	Клиндамицин	
	Цефалексин	
	Левифлоксацин <sup>***</sup>	
	Моксифлоксацин <sup>***</sup>	
	Цефуроксим аксетил	
MRSA	Линезолид	Оксациллин
	Котримоксазол	Цефазолин
		Линезолид
		Линезолид
		Цефтаролин
		Ванкомицин
		Телаванцин
<i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин <sup>***</sup>	Цефтазидим Цефепим Пиперациллин + Тазобактам

Продолжение табл. 5. Начало см. на стр. 528

		Меропенем Имипенем Дорипенем Биапенем Цефтазидим + Авибактам Цефталозан + Тазобактам ± Амикацин <sup>##</sup> Гентамицин <sup>##</sup> Тобрамицин <sup>##</sup> Фосфомицин Азтреонам Полимиксин В Колистиметат натрия
<i>Enterobacterales</i>	Цефиксим	Цефотаксим
БЛРС <sup>-</sup>	Ципрофлоксацин <sup>***</sup> Левифлоксацин <sup>***</sup> Моксифлоксацин <sup>***</sup>	Цефтриаксон Цефепим Ципрофлоксацин <sup>***</sup> Левифлоксацин <sup>***</sup> Моксифлоксацин <sup>***</sup>
БЛРС <sup>+</sup>	Эртапенем	±
Карбапенемаза <sup>-</sup>		Меропенем Имипенем Дорипенем Цефтазидим + Авибактам Пиперациллин + Тазобактам <sup>###</sup> Цефепим + Сульбактам <sup>###</sup>
Карбапенемаза <sup>+</sup>	Цефтазидим + Авибактам ± Азтреонам Тигециклин (высокая доза)	Цефтазидим + Авибактам ± Азтреонам Тигециклин (высокая доза) Полимиксин В ± фосфомицин Колистиметат натрия ± фосфомицин
<i>S. maltophilia</i>	Котримоксазол Тигециклин Миноциклин Левифлоксацин	Комбинация 2 из нижеперечисленных препаратов: • Котримоксазол • Тигециклин • Левифлоксацин • Цефтазидим + Авибактам
<i>Achromobacter spp.</i> <sup>^</sup>	Котримоксазол Колистиметат натрия (ингаляционно) Цефтазидим	Комбинация 2 или 3 из нижеперечисленных препаратов (не назначать > 1 β-лактамино АБП): • Пиперациллин + тазобактам • Меропенем • Котримоксазол • Цефтазидим • Цефепим • Тигециклин • Полимиксин В • Колистиметат натрия
<i>B. ceracia complex</i>	Котримоксазол Доксициклин	Левифлоксацин Котримоксазол

Окончание табл. 5. Начало см. на стр. 528

	Миноциклин	Цефтазидим
	Цефтазидим	Меропенем
	Меропенем	Дорипенем
	Дорипенем	Цефтазидим + Авибактам
	Цефтазидим + Авибактам	

Примечание: БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра действия; MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк; <sup>†</sup> – помимо клинической тяжести, выбор стартовой антибактериальной терапии определяется результатами культурального исследования респираторных образцов (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж и др.), локальными данными чувствительности ключевых возбудителей к антибактериальным препаратам и предшествующим ответом на антибактериальную терапию; необходима консультация клинического фармаколога, если в анамнезе имеется гиперчувствительность к антибактериальным препаратам или серьезные НЛР при назначении антибактериальных препаратов, а также высокий риск значимых лекарственных взаимодействий; <sup>‡</sup> – доксициклин применяется только у взрослых и детей ≥ 8 лет; необходимо учитывать, что в России повсеместно отмечается высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к доксициклину; <sup>§</sup> – ципрофлоксацин разрешен детям ≥ 5 лет, левофлоксацин / моксифлоксацин – лицам ≥ 18 лет; <sup>¶</sup> – назначаются только при известной чувствительности возбудителя; <sup>\*\*</sup> – убедительных доказательств преимуществ комбинированной антибактериальной терапии не получено. Комбинация назначается при недостаточной эффективности монотерапии, при выявлении поли- и панрезистентных изолятов *P. aeruginosa*; <sup>\*\*\*</sup> – только при выявлении *E. coli*; <sup>^</sup> – реальная эффективность и влияние на исходы различных режимов антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных *Achromobacter* spp., не установлена.

Note: <sup>†</sup>, In addition to clinical severity, the choice of the initial antibiotic therapy is determined by the cultures of respiratory samples (sputum, bronchoalveolar lavage, etc.), local antibiotic susceptibility data for the key pathogens and the previous response to antibiotic therapy; a clinical pharmacologist should be consulted if there is a history of hypersensitivity to antibiotics or serious adverse drug reactions against antibiotics, as well as a high risk of significant drug interactions; <sup>‡</sup>, Doxycycline is only used in adults and children ≥ 8 years of age; A high prevalence of *S. pneumoniae* resistance to doxycycline in Russia should be taken into account; <sup>§</sup>, Ciprofloxacin is approved for children ≥ 5 years of age, levofloxacin/moxifloxacin for persons of 18 years of age and older; <sup>¶</sup>, Prescribed only when sensitivity of the pathogen has been confirmed; <sup>\*\*</sup>, Convincing evidence of the benefits of combined antibiotic therapy has not been found. The combination is prescribed if monotherapy is not effective enough or if poly- / pan-resistant isolates of *P. aeruginosa* are detected; <sup>\*\*\*</sup>, Only if *E. coli* is detected; <sup>^</sup>, The real effectiveness and impact on outcomes of various ABT regimens for infections caused by *Achromobacter* spp. has not been established.

**Таблица 6**  
**Режим дозирования и особенности применения системных антибактериальных препаратов при обострении первичной цилиарной дискинезии [87]**

**Table 6**  
**Dosing regimen and use of systemic antibacterial drugs during exacerbation of primary ciliary dyskinesia [87]**

Наименование АБП	Взрослые	Дети	Комментарии
Азтреонам	8 г в/в за 3–4 введения	> 9 мес. – 2 г (90–120 мг / кг), > 2 лет 150–200 мг / кг в/в за 3–4 введения	Противопоказан детям до 9 мес. <sup>††</sup>
Азитромицин <sup>†</sup>	0,5 г внутрь 1 раз в день	10 мг / кг внутрь 1 раз в день	Таблетки 125 мг противопоказаны детям до 3 лет, суспензия для приема внутрь – детям до 6 мес.
Амикацин <sup>†</sup>	15–20 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день <sup>‡</sup>	15–20 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день <sup>‡</sup>	–
Амоксициллин <sup>†</sup>	1,5 г внутрь в 3 приема 3 г внутрь в 3 приема (высокая доза)	80–90 мг / кг внутрь в 2–3 приема	–
Амоксициллин + клавулановая кислота <sup>†</sup>	1,5 г внутрь в 3 приема или 0,875 г внутрь в 2 приема (расчет по амоксициллину) 3,6–4,8 г в/в за 3–4 введения	80–90 мг / кг внутрь в 2–3 приема (расчет по амоксициллину, высокая доза) 100 мг / кг в/в за 4 введения. Дозировка клавулановой кислоты ≤ 10 мг / кг в сутки. При превышении – добавить незащищенный амоксициллин	Суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес., таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, противопоказаны детям до 12 лет (масса тела < 40 кг)
Ампициллин <sup>†</sup>	8 г в/в, в/м в 4 введения	100–200 мг / кг в/в, в/м в 4 введения	–
Ампициллин + сульбактам <sup>†</sup>	4,5–9 г в/в, в/м за 3 введения	150–300 мг / кг в/в, в/м в 4 введения	–
Биапенем	1,2 г в/в за 2 введения	–	Противопоказан детям до 18 лет <sup>††</sup>
Ванкомицин <sup>†</sup>	15–20 мг / кг в/в за 2–4 введения <sup>‡</sup>	40 мг / кг в/в за 2–4 введения	–
Гентамицин <sup>†</sup>	3–5 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день <sup>‡</sup>	3–5 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день <sup>‡</sup>	–
Доксициклин <sup>†</sup>	0,2 г внутрь в 2 приема (100 мг × 2 раз в сутки)	4 мг / кг внутрь в 2 приема	Противопоказан детям до 8 лет <sup>††</sup>
Дорипенем	1,5–3 г в/в за 3 введения (возможна продленная инфузия)	–	Противопоказан детям до 18 лет <sup>††</sup>
Имипенем + циластатин <sup>†</sup>	2–4 г (по имипенему) в/в за 3–4 введения	60–100 мг / кг (по имипенему) в/в за 4 введения	Противопоказан детям до 3 мес.
Кларитромицин <sup>†</sup>	1 г внутрь в 2 приема 0,5 г внутрь 1 раз в день (лекарственная форма с замедленным высвобождением)	15 мг / кг внутрь в 2 приема	Противопоказан детям до 6 мес. Таблетки противопоказаны детям до 12 лет <sup>††</sup>

Начало. Окончание табл. 6 см. на стр. 532

Окончание табл. 6. Начало см. на стр. 531

Клиндамицин†	1,8 г внутрь в 4 приема 1,8–2,7 г в/в за 3–4 введения	30–40 мг / кг внутрь в 3–4 приема или в/в за 3–4 введения	Раствора для в/в введения противопоказан детям < 3 лет; капсулы противопоказаны детям < 8 лет и массой тела < 25 кг)††
Колистиметат натрия	9 млн. МЕ в/в 1-я доза, далее – 9 млн МЕ за 2 введения	Дети массой тела ≤ 40 кг – 75 000–150 000 МЕ / кг в/в за 2 введения	Противопоказан детям до 6 лет††
Котримоксазол†	320 мг (по триметоприму) внутрь или в/в за 2 введения	6–10 мг / кг (по триметоприму) внутрь или в/в за 2 введения	Суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 6 нед., таблетки и раствор для инфузий – детям по 3 лет††
Левифлоксацин†	1 г внутрь в 2 приема; 1 г в/в за 2 введения	–	Противопоказан детям до 18 лет††
Линезолид†	1,2 г внутрь в 2 приема или 1,2 г в/в за 2 введения	30 мг / кг в/в за 3 приема или 30 мг / кг в/в за 3 введения (дети до 12 лет)	У детей > 12 лет режим дозирования как у взрослых
Меропенем†	3–6 г в/в за 3 введения (возможна продленная инфузия)	60–120 мг / кг за 3 введения (возможна продленная инфузия)	Противопоказан детям до 3 мес.
Миноциклин	200 мг внутрь первая доза, далее 200 мг в 2 приема	4 мг / кг внутрь первая доза, далее 4 мг / кг в 2 приема	Противопоказан детям до 8 лет††
Моксифлоксацин†	0,4 г внутрь или в/в 1 раз в день	–	Противопоказан детям до 18 лет††
Оксациллин†	8–12 г в/в за 4 введения	150–200 мг / кг в/в за 4 введения	–
Пиперациллин + тазобактам	12 г / 1,5 г в/в за 3–4 введения (возможна продленная инфузия)	300 мг / 37,5 мг / кг в/в за 3–4 введения (возможна продленная инфузия)	Противопоказан детям до 2 лет††
Полмиксин В†	1,5–2,5 мг / кг за 2 введения	1,5–2,5 мг / кг за 2 введения (дети > 1 г), 1,5–4 мг / кг за 2 введения (дети ≤ 1 г)	–
Телаванцин†	10 мг / кг в/в 1 раз в день	–	Противопоказан детям до 18 лет††
Тигециклин†	100 мг 1 доза, далее 100 мг в/в за 2 введения†	8–11 лет 2,4 мг / кг в/в за 2 введения, ≥ 12 лет – как у взрослых	Противопоказан детям до 8 лет††
Тобрамицин†	3–5 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день†	3–5 мг / кг в сутки в/в 1 раз в день†	–
Фосфомицин†	12–16 г в/в за 3–4 введения (возможна продленная инфузия)	200–400 мг / кг в/в за 3 введения (возможна продленная инфузия)	–
Цефазолин†	6 г в/в, в/м за 3 введения	100–150 мг / кг в/в, в/м за 3 введения	–
Цефалексин†	2 г внутрь в 4 приема	Дети >10 лет – 1–2 г внутрь в 4 приема; дети < 10 лет – 50–100 мг / кг внутрь в 4 приема	Капсулы 250 мг противопоказаны детям до 10 лет, таблетки 250 мг – противопоказаны детям до 7 лет††
Цефепим†	6,0 г в/в за 3 введения	100–150 мг / кг в/в за 3 введения	Противопоказан детям до 2 мес.
Цефепим + сульбактам†	4 г в/в за 2 введения	50–80 мг / кг в/в за 2 введения (расчет по цефепиму); сульбактам – ≤ 80 мг / кг в сутки	Противопоказан детям до 2 мес.
Цефотаксим†	3,0–8,0 г в/в, в/м за 3–4 введения***	100–150 мг / кг в/в, в/м в 3–4 введения	–
Цефтазидим†	6,0 г в/в, в/м за 3 введения	100–150 мг / кг в/в, в/м за 3 введения	–
Цефтазидим + авибактам†	7,8 г в/в, в/м за 3 введения	–	Противопоказан детям до 18 лет
Цефтаролина фосамил†	1,2 г в/в за 2 введения†	< 2 мес. 12 мг / кг, 2 мес. – 2 г. 16–20 мг / кг, старше 2 лет – 24 мг / кг в/в за 2 введения	–
Цефтолозан + тазобактам†	4,5–9 г в/в за 3 введения	90–120 мг / кг в/в за 3 введения	Противопоказан детям до 18 лет††
Цефтриаксон†	2,0–4,0 г в/в, в/м за 1–2 введения**	50–80 мг / кг в/в, в/м за 1–2 введения	–
Цефуроксим аксетил†	1 г внутрь в 2 приема	20–30 мг / кг внутрь в 2 приема	Суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – детям до 3 лет
Ципрофлоксацин†	1,5 г внутрь в 2–3 приема; 0,8–1,2 г в/в за 2–3 введения	40 мг / кг в/в за 2 приема†† 15–20 мг / кг в/в за 2–3 введения††	Противопоказан детям до 18 лет (назначение off label по показаниям), с МВ – до 5 лет††
Эртапенем†	1 г в/в или в/м 1 раз в день***	–	Противопоказан детям до 18 лет
Биапенем	300 мг × 2 раза, в тяжелых случаях 600 мг × 2 раза в сутки	–	–

Примечание: АБП – антибактериальный препарат; в/в – внутривенно; в/м – внутримышечно; МВ – муковисцидоз; \* – с точки зрения соотношения польза / риск однократное введение всей суточной дозы является предпочтительным, но допустимо деление суточной дозы на 2–3 введения; \*\* – при минимальной подавляющей концентрации  $\geq 1,5$  мкг / мл обосновано увеличение суточной дозы у взрослых до 3–4,5 г; \*\*\* – при выявлении пенициллин-резистентных *S. pneumoniae*, целесообразно назначать в дозе  $\geq 6$  г в сутки; # – при выявлении MRSA более эффективно увеличение дозы до 600 мг 3 раз в сутки; ## – при выявлении пенициллин-резистентных *S. pneumoniae* целесообразно назначать в дозе  $\geq 4$  г в сутки; ### – при тяжелых инфекциях целесообразно рассмотреть увеличение суточной дозы до 2 г (1 г каждые 12 ч); ^ – при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями целесообразно увеличение дозы в 2 раза; † – препарат включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.19 № 2406-р (ред. от 23.12.21 № 3781-р)); †† – применение *off-label* – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет.

Note: \*, from the point of view of the benefit/risk ratio, a single administration of the entire daily dose is preferable, but dividing the daily dose into 2–3 injections is acceptable; \*\*, with an minimum inhibitory concentration of 1.5 µg/ml and above, an increase in the daily dose in adults up to 3–4.5 g is justified; \*\*\*, when penicillin-resistant *S. pneumoniae* is detected, it is advisable to prescribe at least 6 g/day; #, when MRSA is detected, it is more effective to increase the dose to 600 mg 3 times/day; ##, when penicillin-resistant *S. pneumoniae* is detected, it is advisable to prescribe at least 4 g/day; ###, in severe infections, it is advisable to consider increasing the daily dose to 2 g (1 g every 12 hours); ^, in severe infections caused by multidrug resistant gram-negative pathogens, it is advisable to increase the dose by 2 times; †, The drug is included in the List of vital and essential drugs (Decree of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No.2406-r, as amended of December 23, 2021 No.3781-r); ††, off-label use means use outside the indications listed in the instructions for use of the medicinal product. The decision to use the drug off-label is made by a medical commission with the permission of the Local Ethics Committee of the medical organization (if any). Off-label use is subject to the signed informed consent of the parents (legal representative) and the patient if he/she is more than 15 years old.

**Таблица 7**  
**Режим дозирования антибактериальных препаратов при первичной цилиарной дискинезии (стабильное течение заболевания)**

**Table 7**  
**Antibiotic dosing regimen in primary ciliary dyskinesia (stable course of the disease)**

Наименование АБП	Форма выпуска / путь введения	Режим дозирования
Гентамицин <sup>†, *</sup>	Раствор для в/в введения / через небулайзер	80 мг 2 раза в день (дети), 80–160 мг 2 раза в день (взрослые)
Тобрамицин <sup>†</sup>	Капсулы с порошком для ингаляций	112 мг 2 раза в день (взрослые и дети > 6 лет)
Тобрамицин <sup>†</sup>	Раствор для ингаляций / через небулайзер	300 мг 2 раза в день (взрослые и дети > 6 лет)
Колистиметат натрия <sup>†</sup>	Порошок для приготовления раствора для ингаляций / через небулайзер	1–2 млн ед. 2–3 раза в день (взрослые и дети > 6 лет)
Азтреонам <sup>†, *</sup>	Раствор для в/в введения / через небулайзер	75 мг 3 раза в день (взрослые и дети > 7 лет)

Примечание: АБП – антибактериальный препарат; в/в – внутривенно; \* – по данному показанию антибактериальный препарат не зарегистрирован; † – препарат включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.19 № 2406-р, ред. от 23.12.21 № 3781-р).

Note: \*, this indication is not approved for the antibiotic; †, The drug is included in the List of vital and essential drugs (Decree of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No.2406-r, as amended of December 23, 2021 No.3781-r).

По данным многоцентровых исследований показано, что при длительной терапии макролидами достоверно снижается частота обострений по сравнению с плацебо и увеличивается время между обострениями. Наиболее эффективным оказался азитромицин [75, 88]. Для взрослых и детей с 7 лет рекомендуется доза 250 мг (масса тела < 40 кг) или 500 мг (масса тела  $\geq 40$  кг) 3 раза в неделю в течение 6 мес. или терапия азитромицином в дозе 250 мг в сутки в течение 12 мес. [75, 89, 90]. Оценка эффективности и безопасности терапии азитромицином осуществляется каждые 3 мес., данные о применении сроком > 12 мес. ограничены.

Не рекомендуется применение противовоспалительной терапии преднизолоном или глюкокортикостероидами (для ингаляционного применения) ввиду отсутствия эффективности [81, 82].

## Заключение

Таким образом, на сегодняшний день можно заключить, что распространенность ПЦД значительно различается во всем мире, а в Российской Федерации она достоверно неизвестна, требуется тщательное изучение. Подходы к генетической диагностике ПЦД в мировой практике разработаны недостаточно,

а в Российской Федерации – отсутствуют. Разработка мультигенной панели позволит не только идентифицировать генетическую причину заболевания, но и определить варианты генов и их распространенность в российской популяции больных, а также одновременно провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, сопровождающимися БЭ. Разработка нового варианта клинических рекомендаций, содержащих современную актуальную информацию, позволит усовершенствовать диагностику и лечение ПЦД в Российской Федерации.

## Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат  
АБТ – антибактериальная терапия  
БЭ – бронхоэктазы  
БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия  
в/в – внутривенно  
в/м – внутримышечно  
ВС ВМА – высокоскоростной видеомикроскопический анализ  
ИФ – иммунофлуоресценция  
МВ – муковисцидоз  
МТ – микротрубочки

ПЦД – первичная цилиарная дискинезия  
 ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия  
 CBF (*Ciliary Beat Frequency*) – частота биения ресничек  
 CBP (*Ciliary Beat Pattern*) – паттерн биения ресничек  
 ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество  
 MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк  
 MSSA (*Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus*) – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк  
 NO – оксид азота  
 nNO – назальный оксид азота  
 OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) – постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков, в котором особое внимание уделяется взаимосвязи генов и фенотипов

## Литература / References

1. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285. / Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
2. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133. / Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133 (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. Zariwala M.A., Knowles M.R., Leigh M.W., Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>
6. Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Cordier J.F., ed. Orphan Lung Diseases. European Respiratory Society Monographs. 2011; 12: 201–218. DOI: 10.1183/1025448x.erm5410.
7. O'Callaghan C., Chetcuti P., Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch. Dis. Child*. 2010; 95 (1): 51–52. DOI: 10.1136/adc.2009.158493.
8. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J*. 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
9. Coren M.E., Meeks M., Morrison I. et al. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002; 91 (6): 667–669. DOI: 10.1080/080352502760069089.
10. Kuehni C.E., Goutaki M., Carroll M., Lucas J. Primary ciliary dyskinesia: the patients grow up. *Eur. Respir. J*. 2016; 48 (2): 297–300. DOI: 10.1183/13993003.01098-2016.
11. Selimzyanova L., Sereda E. Difficulties of primary ciliary dyskinesia diagnosis in children. *Eur. Respir. J*. 2013, 42 (Suppl. 57): 1236. Available at: [https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl\\_57/P1236](https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P1236)
12. Shah A., Shoemark A., MacNeill S.J. et al. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur. Respir. J*. 2016; 48 (2): 441–450. DOI: 10.1183/13993003.00209-2016.
13. Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*. 2015; 4 (1) (2). DOI: 10.1186/s13630-014-0011-8.
14. Ibañez-Tallon I., Heintz N., Omran H. To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. *Hum. Mol. Genet*. 2003; 12 (Suppl. 1): R27–35. DOI: 10.1093/hmg/ddg061.
15. Kurkowiak M., Zietkiewicz E., Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. *J. Med. Genet*. 2015; 52 (1): 1–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-10275.
16. Shoemark A., Dixon M., Corrin B., Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Pathol*. 2012; 65 (3): 267–271. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200415.
17. Osinka A., Poprzeczko M., Zielinska M.M. et al. Ciliary proteins: filling the gaps. Recent advances in deciphering the protein composition of motile ciliary complexes. *Cells*. 2019; 8 (7): 730. DOI: 10.3390/cells8070730.
18. Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Арифалин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозооспермии: обзор литературы и результаты исследований. *Андрология и генитальная хирургия*. 2015; 16 (3): 29–39. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-29-39. / Bragina E.E., Sorokina T.M., Arifulin E.A., Kurilo L.F. [Genetically determined patozoospermia: literature review and research results]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2015; 16 (3): 29–39. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-3-29-39 (in Russian).
19. Vallet C., Escudier E., Roudot-Thoraval F. et al. Primary ciliary dyskinesia presentation in 60 children according to ciliary ultrastructure. *Eur. J. Pediatr*. 2013; 172 (8): 1053–1060. DOI: 10.1007/s00431-013-1996-5.
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. Shoemark A., Pinto A.L., Patel M.P. et al. PCD Detect: enhancing ciliary features through image averaging and classification. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2020; 319 (6): L1048–1060. DOI: 10.1152/ajplung.00264.2020.
22. Брагина Е.Е., Арифалин Е.А., Сенченков Е.П. Генетически обусловленные и функциональные нарушения подвижности сперматозоидов человека. *Онтогенез*. 2016; 47 (5): 271–286. DOI: 10.7868/S0475145016050025. / Bragina E.E., Arifulin E.A., Senchenkov E.P. [Genetically regular and functional impairment of human spermatozoa motility]. *Ontogenez*. 2016; 47 (5): 271–286. DOI: 10.7868/S0475145016050025 (in Russian).
23. 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.
24. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J*. 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.0000101023.
25. Mirra V., Werner C., Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: An update on clinical aspects, genetics, and future treatment strategies. *Front. Pediatr*. 2017; 5: 135. DOI: 10.3389/fped.2017.00135.
26. Lucas J.S., Leigh M.W. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (6): 1418–1422. DOI: 10.1183/09031936.00175614.
27. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Genetic disorders of mucociliary clearance consortium. diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol*. 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.
28. 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.
29. Nussbaumer M., Kieninger E., Tschanz S.A. et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. *ERJ Open Res*. 2021; 7 (4): 00353-2021. DOI: 10.1183/23120541.00353-2021.
30. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., ред. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии; 2005. Вып. 5. / Mizernitskiy Yu.L., Tsaregorodtsev A.D., eds. [Pulmonology of childhood: problems and solutions]. Moscow: MNII pediatrii i detskoy khirurgii; 2005. Issue. 5.

31. Escudier E., Couprie M., Duriez B. et al. Computer-assisted analysis helps detect inner dynein arm abnormalities. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (9): 1257–1262. DOI: 10.1164/rccm.2111070.
32. Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
33. Jackson C.L., Behan L., Collins S.A. et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 837–848. DOI: 10.1183/13993003.00749-2015.
34. Knowles M.R., Zariwala M., Leigh M. Primary ciliary dyskinesia. *Clin. Chest Med.* 2016; 37 (3): 449–461. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.04.008.
35. Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F. et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1057–1063. DOI: 10.1183/09031936.00046209.
36. Wallmeier J., Frank D., Shoemark A. et al. De Novo mutations in FOXJ1 result in a motile ciliopathy with hydrocephalus and randomization of left/right body asymmetry. *Am. J. Hum. Genet.* 2019; 105 (5): 1030–1039. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.09.022.
37. Paff T., Loges N.T., Aprea I. et al. Mutations in PIH1D3 cause X-linked primary ciliary dyskinesia with outer and inner dynein arm defects. *Am. J. Hum. Genet.* 2017; 100 (1): 160–168. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.019.
38. Hannah W.B., DeBrosse S., Kinghorn B. et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7 (9): e911. DOI: 10.1002/mgg3.911.
39. Stannard W., O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. *J. Aerosol Med.* 2006; 19 (1): 110–115. DOI: 10.1089/jam.2006.19.110.
40. Bustamante-Marin X.M., Shapiro A., Sears P.R. et al. Identification of genetic variants in CFAP221 as a cause of primary ciliary dyskinesia. *J. Hum. Genet.* 2020; 65 (2): 175–180. DOI: 10.1038/s10038-019-0686-1.
41. Fassad M.R., Shoemark A., le Borgne P. et al. C11orf70 mutations disrupting the intraflagellar transport-dependent assembly of multiple axonemal dyneins cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 102 (5): 956–972. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.03.024.
42. Höben I.M., Hjeij R., Olbrich H. et al. Mutations in C11orf70 cause primary ciliary dyskinesia with randomization of left/right body asymmetry due to defects of outer and inner dynein arms. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 102 (5): 973–984. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.03.025.
43. Watson C.M., Crinnion L.A., Morgan J.E. et al. Robust diagnostic genetic testing using solution capture enrichment and a novel variant-filtering interface. *Hum. Mutat.* 2014; 35 (4): 434–441. DOI: 10.1002/humu.22490.
44. Fassad M.R., Shoemark A., Legendre M. et al. Mutations in outer dynein arm heavy chain DNAH9 cause motile cilia defects and situs inversus. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 103 (6): 984–994. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.10.016.
45. Loges N.T., Antony D., Maver A. et al. Recessive DNAH9 loss-of-function mutations cause laterality defects and subtle respiratory ciliary-beating defects. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 103 (6): 995–1008. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.10.020.
46. El Khouri E., Thomas L., Jeanson L. et al. Mutations in DNAJB13, encoding an HSP40 family member, cause primary ciliary dyskinesia and male infertility. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 99 (2): 489–500. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.022.
47. Olbrich H., Cremers C., Loges N.T. et al. Loss-of-function GAS8 mutations cause primary ciliary dyskinesia and disrupt the nexin-dynein regulatory complex. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 97 (4): 546–554. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.08.012.
48. Boon M., Wallmeier J., Ma L. et al. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4418. DOI: 10.1038/ncomms5418.
49. Hannah W.B., DeBrosse S., Kinghorn B. et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7 (9): e911. DOI: 10.1002/mgg3.911.
50. Olcese C., Patel M.P., Shoemark A. et al. X-linked primary ciliary dyskinesia due to mutations in the cytoplasmic axonemal dynein assembly factor PIH1D3. *Nat. Commun.* 2017; 8: 14279. DOI: 10.1038/ncomms14279.
51. Cindrić S., Dougherty G.W., Olbrich H. et al. SPEF2- and HYDIN-mutant cilia lack the central pair-associated protein SPEF2, aiding primary ciliary dyskinesia diagnostics. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2020; 62 (3): 382–396. DOI: 10.1165/rcmb.2019-0086OC.
52. Liu C., Lv M., He X. et al. Homozygous mutations in SPEF2 induce multiple morphological abnormalities of the sperm flagella and male infertility. *J. Med. Genet.* 2020; 57 (1): 31–37. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106011.
53. Liu W., Sha Y., Li Y. et al. Loss-of-function mutations in SPEF2 cause multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF). *J. Med. Genet.* 2019; 56 (10): 678–684. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105952.
54. Sha Y., Liu W., Wei X. et al. Biallelic mutations in Sperm flagellum 2 cause human multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF) phenotype. *Clin. Genet.* 2019; 96 (5): 385–393. DOI: 10.1111/cge.13602.
55. Edelbusch C., Cindrić S., Dougherty G.W. et al. Mutation of serine/threonine protein kinase 36 (STK36) causes primary ciliary dyskinesia with a central pair defect. *Hum. Mutat.* 2017; 38 (8): 964–969. DOI: 10.1002/humu.23261.
56. Wallmeier J., Shiratori H., Dougherty G.W. et al. TTC25 deficiency results in defects of the outer dynein arm docking machinery and primary ciliary dyskinesia with left-right body asymmetry randomization. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 99 (2): 460–469. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.014.
57. Leigh M.W., Ferkol T.W., Davis S.D. et al. Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1305–1313. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.
58. Ferkol T.W., Puffenberger E.G., Lie H. et al. Primary ciliary dyskinesia-causing mutations in amish and mennonite communities. *J. Pediatr.* 2013; 163 (2): 383–387. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.061.
59. Austin-Tse C., Halbritter J., Zariwala M.A. et al. Zebrafish ciliopathy screen plus human mutational analysis identifies C21orf59 and CCDC65 defects as causing primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93 (4): 672–686. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.08.015.
60. Fedick A.M., Jalas C., Treff N.R. et al. Carrier frequencies of eleven mutations in eight genes associated with primary ciliary dyskinesia in the Ashkenazi Jewish population. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2015; 3 (2): 137–142. DOI: 10.1002/mgg3.124.
61. Morimoto K., Hijikata M., Zariwala M.A. et al. Recurring large deletion in DRC1 (CCDC164) identified as causing primary ciliary dyskinesia in two Asian patients. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019; 7 (8): e838. DOI: 10.1002/mgg3.838.
62. Mazor M., Alkrinawi S., Chalifa-Caspi V. et al. Primary ciliary dyskinesia caused by homozygous mutation in DNALI1, encoding dynein light chain 1. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 88 (5): 599–607. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.03.018.
63. Castleman V.H., Romio L., Chodhari R. et al. Mutations in radial spoke head protein genes RSPH9 and RSPH4A cause primary ciliary dyskinesia with central-microtubular-pair abnormalities. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 84 (2): 197–209. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.01.011.
64. Onoufriadis A., Paff T., Antony D. et al. Splice-site mutations in the axonemal outer dynein arm docking complex gene CCDC114 cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 92 (1): 88–98. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.11.002.
65. Olbrich H., Schmidts M., Werner C. et al. Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without randomization of left-right body asymmetry. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91 (4): 672–684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.08.016.
66. Casey J.P., McGettigan P.A., Healy F. et al. Unexpected genetic heterogeneity for primary ciliary dyskinesia in the Irish Traveller population. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015; 23 (2): 210–217. DOI: 10.1038/ejhg.2014.79.
67. Zariwala M.A., Gee H.Y., Kurkowiak M. et al. ZMYND10 is mutated in primary ciliary dyskinesia and interacts with LRRC6. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93 (2): 336–345. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.007.
68. Panizzi J.R., Becker-Heck A., Castleman V.H. et al. CCDC103 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disrupting assembly

- of ciliary dynein arms. *Nat. Genet.* 2012; 44 (6): 714–719. DOI: 10.1038/ng.2277.
69. Shoemark A., Moya E., Hirst R.A. et al. High prevalence of CCDC103 p.His154Pro mutation causing primary ciliary dyskinesia disrupts protein oligomerisation and is associated with normal diagnostic investigations. *Thorax.* 2018; 73 (2): 157–166. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-209999.
  70. Daniels M.L., Leigh M.W., Davis S.D. et al. Founder mutation in RSPH4A identified in patients of Hispanic descent with primary ciliary dyskinesia. *Hum. Mutat.* 2013; 34 (10): 1352–1356. DOI: 10.1002/humu.22371.
  71. Zietkiewicz E., Bukowy-Bieryllo Z., Rabiasz A. et al. CFAP300: Mutations in slavic patients with primary ciliary dyskinesia and a role in ciliary dynein arms trafficking. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019; 61 (4): 440–449. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0260OC.
  72. LUMC Mutalyzer. Name Checker. Available at: <https://mutalyzer.nl/name-checker>
  73. Антибиотики и антимикробная терапия. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021). Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> Antibiotics and antimicrobial therapy. [IACMAC recommendations “Determination of sensitivity to antimicrobial drugs (2021)”. Available at: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> (in Russian).
  74. Козлов Р.С., Сухорукова М.В. Эйдельштейн М.В. и др. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. М.; 2015. Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2015.pdf> / Kozlov R.S., Sukhorukova M.V. Eydel'shteyn M.V. et al. [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: clinical guidelines]. Moscow; 2015. Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2015.pdf>
  75. Kobbernagel H.E., Buchvald F.F., Haarman E.G. et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 493–505. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.
  76. Hill A.T., Pasteur M., Cornford C. et al. Primary care summary of the British Thoracic Society Guideline on the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (2): 135–140. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00007.
  77. Quon B.S., Goss C.H., Ramsey B.W. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (3): 425–434. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201311-395FR.
  78. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
  79. Paff T., Daniels J.M., Weersink E.J. et al. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2): 1601770. DOI: 10.1183/13993003.01770-2016.
  80. Barbato A., Frischer T., Kuehni C.E. et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1264–1276. DOI: 10.1183/09031936.00176608.
  81. Alanin M.C. Bacteriology and treatment of infections in the upper and lower airways in patients with primary ciliary dyskinesia: addressing the paranasal sinuses. *Dan. Med. J.* 2017; 64 (5): B5361. Available at: <http://ugeskriftet.dk/dmj/B5361>
  82. Raidt J., Brillault J., Brinkmann F. et al. [Management of primary ciliary dyskinesia]. *Pneumologie.* 2020; 74 (11): 750–765. DOI: 10.1055/a-1235-1520 (in German).
  83. Marthin J.K., Lucas J.S., Boon M. et al. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (3): 00301-2021. DOI: 10.1183/23120541.00301-2021.
  84. Cohen-Cymberek M., Weigert N., Gileles-Hillel A. et al. Clinical impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with primary ciliary dyskinesia. *Respir. Med.* 2017; 131: 241–246. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.028.
  85. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 1): i1–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119.
  86. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
  87. Министерство здравоохранения РФ. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2021–2023. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2/) Ministry of Health of the Russian Federation. [Cystic fibrosis (cystic fibrosis): Clinical guidelines. 2021 – 2023]. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2/)
  88. Bergström S.E., Das S. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome). 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome>
  89. Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y. et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013; 309 (12): 1251–1259. DOI: 10.1001/jama.2013.1937.
  90. Li W., Qin Z., Gao J. et al. Azithromycin or erythromycin? Macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: a systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Chron. Respir. Dis.* 2018; 16: 1–9. DOI: 10.1177/1479972318790269.

Поступила 21.01.22

Принята к печати: 20.06.22

Received: January 21, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

#### Информация об авторах / Author 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»; руководитель Центра муковисцидоза 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 “Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center”; Head of the Cystic Fibrosis Center, State budgetary healthcare institution Moscow region “Research Clinical Institute of Childhood”, Ministry of Health of the 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., академик Российской академии наук, профессор, 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), ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, 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), Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Мизерницкий Юрий Леонидович** — д. м. н., профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких

Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтишева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 488-44-73; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0669-2453>)

**Yuri L. Mizernitskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, The Research Clinical Institute of Pediatricians named after Academician Yuri Veltishev of Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 488-44-73; e-mail: yulmiz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0669-2453>)

**Поляков Александр Владимирович** — д. б. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий лабораторией ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (499) 612-98-46; e-mail: polyakov@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>)

**Alexander V. Polyakov**, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the DNA Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center”; tel.: (499) 612-98-46; e-mail: polyakov@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>)

**Чернуха Марина Юрьевна** — д. м. н., заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

**Marina Y. Chernukha**, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology of Nosocomial Infections The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F.Gamaleya, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 193-55-94; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2349-8556>)

**Кондратенко Ольга Владимировна** — д. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 374-91-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7750-9468>)

**Olga V. Kondratenko**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, bacteriologist, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (846) 374-91-00; e-mail: o.v.kondratenko@samsmu.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7750-9468>)

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, президент Союза педиатров России; заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

**Leyla S. Namazova-Baranova**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Union of Pediatricians of Russia; Head of Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; Chief Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of the Global Pediatric Pulmonological Alliance; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>)

**Вишнева Елена Александровна** — д. м. н. заместитель руководителя по науке Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического фа-

культета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: vishneva.e@yandex.ru (SPIN: 1109-2810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>)

**Elena A. Vishneva**, Doctor of Medicine, Deputy Director for Science, Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; Professor, Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: vishneva.e@yandex.ru (SPIN: 1109-2810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>)

**Селимзянова Лилия Робертовна** — к. м. н. доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: lilyisr@mail.ru (SPIN: 5508-1689; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>)

**Liliya R. Selimzyanova**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Clinical Institute of Children’s Health named after N.F.Filatov, 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), Leading Researcher, Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: lilyisr@mail.ru (SPIN: 5508-1689; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>)

**Симонова Ольга Игоревна** — д. м. н., врач-педиатр, профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующая пульмонологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 967-14-20; e-mail: oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

**Olga I. Simonova**, Doctor of Medicine, Pediatrician, Professor, 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), Head of the Pulmonology Department, Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 967-14-20; e-mail: oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

**Гембицкая Татьяна Евгеньевна** — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-25; e-mail: mukoviscidoz\_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

**Tatyana E. Gembitskaya**, Doctor of Medicine, Professor, Lead of Department of Therapeutic Pulmonology, Scientific Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-25; e-mail: mukoviscidoz\_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

**Брагина Елизавета Ефимовна** — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», 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; тел.:

(495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

**Elizaveta E. Bragina**, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of genetics of reproductive disorders, Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center", 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; tel.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

**Рачина Светлана Александровна** — д. м. н., профессор Российской академии наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 782-30-84; e-mail: rachina\_s\_a@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

**Svetlana A. Rachina**, Doctor of Medicine, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy No.2, 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); tel.: (499) 782-30-84; e-mail: rachina\_s\_a@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)

**Малахов Александр Борисович** — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>)

**Aleksandr B. Malakhov**, Doctor of Medicine, Professor at Department of Pediatric Diseases, 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); tel.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>)

**Поляков Дмитрий Петрович** — к. м. н., доцент кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образова-

ния Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (499) 968-69-12; e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

**Dmitry P. Polyakov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Pediatric Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution "The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia"; tel.: (499) 968-69-12; e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

**Одинаева Нуринисо Джумаевна** — д. м. н., профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» тел.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

**Nuriniso D. Odinaeva**, Doctor of Medicine, Professor, Director, State budgetary healthcare institution Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Ministry of Health of the Moscow Region; tel.: (499) 237-02-23; e-mail: nig05@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>)

**Кутев Сергей Иванович** — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова», главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Ассоциации медицинских генетиков; тел.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

**Kutsev Sergey Ivanovich**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Scientific Institution "Academician N.P.Bochkov Medical Genetic Research Center", Chief external expert in Medical Genetics of the Ministry of Health of Russia, President, Association of Medical Geneticists; tel.: (499) 612-00-37; e-mail: mgnc@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>)

## Участие авторов

**Кондратьева Елена Ивановна** — концепция и дизайн клинических рекомендаций и статьи, написание текста, координация работы авторской группы  
**Авдеев Сергей Николаевич** — концепция исследования клинических рекомендаций и статьи, утверждение окончательного варианта статьи  
**Мизерницкий Юрий Леонидович** — подготовка раздела по диагностике и терапии первичной цилиарной дискинезии у детей

**Поляков Александр Владимирович** — подготовка раздела по генетике  
**Чернуха Марина Юрьевна** — подготовка раздела по микробиологической диагностике

**Кондратенко Ольга Владимировна** — подготовка раздела по микробиологической диагностике

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — подготовка раздела по течению первичной цилиарной дискинезии в детском возрасте, утверждение окончательного варианта статьи

**Вишнева Елена Александровна** — анализ и интерпретация полученных данных при анализе литературных источников

**Селимзянова Лилия Робертовна** — подготовка раздела по эпидемиологии, клинике, написанию текста, ответственность за целостность всех частей статьи

**Симонова Ольга Игоревна** — подготовка раздела по кинезитерапии  
**Гембицкая Татьяна Евгеньевна** — подготовка раздела по течению первичной цилиарной дискинезии у взрослых

**Брагина Елизавета Ефимовна** — подготовка раздела по электронной микроскопии

**Рачина Светлана Александровна** — подготовка раздела по антибактериальной терапии взрослых с ПЦД

**Малахов Александр Борисович** — анализ и интерпретация полученных данных при анализе литературных источников

**Поляков Дмитрий Петрович** — подготовка раздела по патологии ЛОР-органов и органа слуха

**Одинаева Нуринисо Джумаевна** — подготовка статьи, редактирование текста

**Кутев Сергей Иванович** — подготовка раздела по генетике, утверждение окончательного варианта статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

## Authors Contribution

**Elena I. Kondratyeva** — concept and design of clinical guidelines and the article, writing the text, coordinating the work of the authors

**Sergey N. Avdeev** — the concept of the study of clinical recommendations and the article, approval of the final version of the article

**Yuri L. Mizernitskiy** — preparation of the section on the diagnosis and treatment of primary ciliary dyskinesia in children

**Alexander V. Polyakov** — preparation of the section on genetics

**Marina Yu. Chernukha** — preparation of the section on microbiological diagnostics

**Olga V. Kondratenko** — preparation of the section on microbiological diagnostics

**Leyla S. Namazova-Baranova** — preparation of the section on the course of primary ciliary dyskinesia in childhood, approval of the final version of the article

**Elena A. Vishneva** — analysis and interpretation of the data obtained in the analysis of literature

**Liliya R. Selimzyanova** — preparation of the section on epidemiology, clinical practice, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article

**Olga I. Simonova** — preparation of the section on kinesitherapy

**Tatyana E. Gembitskaya** — preparation of the section on the course of primary ciliary dyskinesia in adults

**Elizaveta E. Bragina** — preparation of the section on electron microscopy

**Svetlana A. Rachina** — preparation of the section on antibiotic therapy for adults with PCD

**Alexander B. Malakhov** — analysis and interpretation of the data obtained in the analysis of the literature

**Dmitry P. Polyakov** — preparation of the section on the pathology of the ENT organs and the organ of hearing

**Nuriniso D. Odinaeva** — article preparation, text editing

**Sergey I. Kutsev** — preparation of the section on genetics, approval of the final version of the article

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.