

Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы

А.А. Новак, ORCID: 0000-0001-9398-2215, e-mail: drnovakaa@yandex.ru

Ю.Л. Мизерницкий✉, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; 127412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

В обзорной статье дается современное представление о первичной цилиарной дискинезии (синдроме «неподвижных ресничек») и ее частном варианте – синдроме Картагенера – генетически детерминированной патологии, приводящей к хроническому воспалительному поражению респираторного тракта, органов слуха и нарушению фертильной функции. Данное орфанное заболевание мало известно широкому кругу врачей. Первичная цилиарная дискинезия – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит генетически детерминированный дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур, приводящий к нарушению их двигательной функции. Для верификации диагноза предложены различные пошаговые алгоритмы, обязательными компонентами которых являются оценка двигательной способности ресничек мерцательного эпителия, уровня назального оксида азота (nNO), электронно-микроскопическое исследование биоптата слизистой оболочки бронхов, генетическое обследование. Золотого стандарта диагностики первичной цилиарной дискинезии не существует. Диагностический поиск у пациентов должен быть комплексным и состоять из определенных этапов. В настоящее время терапевтические стратегии первичной цилиарной дискинезии основаны на утвержденных клинических рекомендациях. Во многих странах за основу терапии пациентов с первичной цилиарной дискинезией взяты протоколы лечения пациентов с муковисцидозом, несмотря на очевидные различия этих заболеваний. Главной задачей терапии является адекватный клиренс дыхательных путей, контроль и профилактика инфекционных заболеваний, а также устранение потенциального воздействия на дыхательные пути различных видов поллютантов, включая табачный дым. В статье описана клиника, характерные симптомы заболевания, его распространенность и генетические аспекты, обсуждаются проблемы диагностики, лечения, прогноза и наблюдения этих детей, а также необходимость национального регистра больных с данной патологией.

Ключевые слова: дети, первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, диагностика, макролиды

Благодарности: авторы выражают искреннюю благодарность к.м.н. А.Е. Богорад за помощь и ценные советы в ходе подготовки данной статьи.

Для цитирования: 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.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects

Andrey A. Novak, ORCID: 0000-0001-9398-2215, e-mail: drnovakaa@yandex.ru

Yuriy L. Mizernitskiy✉, ORCID: 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia

Abstract

This review article provides an up-to-date understanding of primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) and its particular variant, Kartagener syndrome, a genetically determined pathology leading to chronic inflammatory lesions of the respiratory tract, hearing organs, and impaired fertile function. This orphan disease is not well known to the general medical community. Primary ciliary dyskinesia is a rare hereditary disease of the group of ciliopathies that is based on a genetically determined defect in the ultrastructure of the cilia of the respiratory tract epithelium and similar structures, leading to impaired motor function. Various step-by-step algorithms have been proposed to verify the diagnosis, the obligatory components of which are assessment of the motor ability of the cilia of the atopic epithelium, nasal nitric oxide (nNO) level, electron microscopic examination of a bronchial mucosal biopsy specimen, and genetic examination. There is no gold standard for diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Diagnostic search in patients should be complex and consist of certain stages. Currently, therapeutic strategies for primary ciliary dyskinesia are based on approved clinical guidelines. In many countries, the therapy of patients with primary ciliary dyskinesia is based on treatment protocols for patients with cystic fibrosis, despite the obvious differences in these diseases. The main goal of therapy is adequate airway clearance, control and prevention of infectious diseases, and elimination of potential airway exposure to various types of pollutants, including tobacco smoke. The article describes the clinic, characteristic symptoms of the disease, its prevalence and genetic aspects, discusses the problems of diagnosis, treatment, prognosis and monitoring of these children, as well as the need for a national register of patients with this pathology.

Keywords: children, primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, diagnosis, macrolides

Acknowledgements. The authors express their sincere gratitude to Candidate of Medical Sciences A.E. Bogorad for his assistance and valuable advice in the preparation of this article.

For citation: Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):276–285. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит генетически детерминированный дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины маточных труб, реснички эпендимы желудочков мозга и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Это полностью согласуется с определением первичной цилиарной дискинезии, которое дает Европейское респираторное общество (ERS): ПЦД представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу респираторных цилиопатий, характеризующуюся сниженным мукоцилиарным клиренсом дыхательных путей. В свою очередь, Американская ассоциация легочных болезней (ALA) определяет ПЦД как редкое генетически детерминированное заболевание, которое может приводить к хроническим инфекциям легких, ушей и носовых пазух, а также к другим заболеваниям у детей и взрослых. Помимо первичной цилиарной дискинезии, в группу цилиопатий входят такие заболевания, как синдром Альстрема, Барде – Бидля, Жубера, врожденный амавроз Лебера, синдром Сьора – Лекена, Меккеля – Губера и мн. др. [1].

Обратное расположение внутренних органов в сочетании с бронхоэктазами впервые описал А. Зиверт в журнале «Русский врач» в 1902 г. [2]. Интерес к данной патологии возрос после опубликованных в 1930-х гг. работ М. Kartagener, именем которого названа соответствующая триада, включающая, помимо хронического поражения ЛОР-органов, хронический бронхолегочный процесс с бронхоэктазами и обратное расположение внутренних органов. Обобщенные данные свидетельствовали, что такое сочетание нередко носит семейный характер [3]. В последующем неоднократно предпринимались попытки определить генез бронхоэктазов у лиц с обратным расположением внутренних органов. Высказывались предположения, что сочетание является результатом нарушения внутриутробного развития. Однако в 1970-х гг. прошлого столетия R. Eliasson, B. Afzelius выявили у этих больных дефект строения аксоном ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта, что было определено как «синдром неподвижных ресничек» [4, 5]. Дальнейшие исследования, проведенные *in vitro*, показали, что при наличии ультраструктурных дефектов далеко не всегда наблюдается полная утрата подвиж-

ности ресничек, а лишь нарушается их активность и характер биения. В связи с чем было принято определение «первичная цилиарная дискинезия» [6].

Первичная цилиарная дискинезия – редкое заболевание, распространенность которого колеблется от 1:2200 до 1:60000 [7]. Широкий разброс частоты может быть обусловлен как различиями в критериях диагностики и техническими аспектами расчета данного показателя, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т.д.). Так, например, среди европейских стран самая высокая распространенность на Кипре 1:9000, а самая низкая – в Эстонии и Болгарии 1:60000 детей [8].

Диагностика первичной цилиарной дискинезии представляет определенные затруднения из-за недостаточной осведомленности врачей о заболевании и сложностей с его подтверждением, в связи с чем, несмотря на ранние проявления болезни, в Европе средний возраст постановки диагноза составляет 5,3 года, а в Японии – 7,5 года, при этом пациентам с «*situs inversus*» и признаками поражения бронхолегочной системы диагноз подтверждается в более раннем возрасте – 3,5 года [9, 10]. О недостаточной осведомленности врачей также свидетельствует частота обращения за медицинской помощью в специализированные центры до верификации диагнозов, которая может достигать 50–100 визитов [11].

Примерно в 50% случаев ПЦД наблюдается обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*) или изолированная декстрокардия, которая получила название синдрома Картагенера (СК). Его распространенность составляет 1:30000–1:60000 [12].

С целью повышения эффективности диагностики, сбора фенотипических данных, понимания патофизиологических аспектов заболевания, облегчения многоцентрового сбора данных для последующих научных обобщений создаются регистры пациентов с ПЦД. Так, к примеру, с января 2014 г. действует регистр пациентов с ПЦД в западноевропейском и североамериканском регионах [13].

В клинической картине пациентов с ПЦД и СК на первый план выступает ранняя манифестация симптомов тотального поражения респираторной системы (табл. 1). Типичные патологические проявления: влажный кашель с гнойной мокротой, яркая картина физических изменений в виде множества рассеянных разнокалиберных хрипов в легких, дыхательная недостаточность, рецидивирующий характер инфекций верх-

них и нижних дыхательных путей, беспокоящих уже с первых суток жизни. В частности, ранним проявлением ПЦД может явиться неонатальный респираторный дистресс-синдром неясного генеза [14]. Степень тяжести и проявления данного нарушения могут варьировать от транзиторного тахипноэ, начинающегося вскоре после рождения и самостоятельно разрешающегося в течение 5–7 дней, вплоть до длительной кислородозависимости в течение нескольких недель [15]. Первым проявлением, указывающим на наличие первичной цилиарной дискинезии в неонатальном периоде, может быть также пневмония или пневмоторакс [16].

● **Таблица.** Поражение ЛОР-органов у лиц с первичной цилиарной дискинезией

● **Таблица.** ENT organ disorders in persons with primary ciliary dyskinesia

Нозология	Проявление
Ринит новорожденных	Стойкое затруднение дыхания [17, 18]
Хроническая ринорея	Стойкое слизистое, слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов, которое может осложниться нарушением обоняния вплоть до anosмии, детектируемой у 76–100% детей с ПЦД [9, 19], и может приводить к диспноэ во сне [11, 12]
Хронический риносинусит	Рецидивирующее стойкое нарушение носового дыхания, сопровождающееся воспалительным процессом в придаточных пазухах носа, зачастую сочетающееся с гипоплазией лобных и клиновидных пазух [20]
Хронический средний отит	Рецидивирующие инфекционные заболевания среднего уха, характеризующиеся острыми болевыми ощущениями, локальной гиперемией, подъемом температуры, осложняющиеся перфорацией барабанной перепонки и гнойной отореей. Именно рецидивирующие отиты в раннем возрасте зачастую являются причиной частых курсов антибактериальной терапии, причем в 38% случаев требуется более 30 курсов антибиотиков в течение жизни по поводу обострений отитов [11]
Назальный полипоз	Разрастание слизистой ткани в полостях носовых ходов и придаточных пазух, приводящее к затруднению носового дыхания, anosмии, вторичному инфицированию [12]

ПОРАЖЕНИЕ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

Самым распространенным признаком первичной цилиарной дискинезии у детей дошкольного и школьного возраста является ежедневный продуктивный кашель из-за рецидивирующих эпизодов бронхита. Данное проявление может привести к развитию локальных либо диффузных бронхоэктазов. Учитывая генез бронхоэктазов, очевидно, что степень выраженности и их количество обусловлены особенностью строения бронхиального дерева и временем экспозиции гнойного экссудата в просвете бронха, однако, несмотря на это, у части

детей с ПЦД бронхоэктазы верифицируются уже в раннем возрасте.

Помимо влажного кашля и бронхоэктазов, в анамнезе детей школьного возраста часто имеют место данные о наличии бронхиальной астмы, плохо поддающейся терапии [21]. Явления бронхиальной обструкции, по данным спирометрии и рентгенологических методов диагностики, могут быть ошибочно приняты за течение бронхиальной астмы, что достаточно часто встречается среди пациентов с ПЦД. Бронхообструктивный синдром в основном обусловлен наличием густого секрета и слизистых пробок в просвете бронхов, что приводит к ошибочной диагностике бронхиальной астмы [22].

Микробиологический состав мокроты (жидкости бронхоальвеолярного лаважа) обычно представлен такими микроорганизмами, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* в раннем детстве, в то время как *Pseudomonas aeruginosa* и другие грамотрицательные патогены, такие как *Klebsiella*, преобладают в более старшем возрасте [23]. Только у 5% лиц младше 18 лет обнаруживалась *P. aeruginosa* [24].

Вследствие аномальной структуры сперматозоидов некоторые, но не все пациенты мужского пола с ПЦД имеют проблемы с фертильностью [25]. Аномальная структура ресничек сперматозоидов может привести к снижению или потере их способности двигаться, что в конечном итоге приводит к мужскому бесплодию [26, 27]. При этом наиболее частыми ультраструктурными дефектами жгутиков сперматозоидов являются отсутствие динеиновых ручек, транслокации микротрубочек и отсутствие радиальных спиц [28]. Беременность в этих случаях редко достигается без искусственного оплодотворения, включая экстракорпоральное оплодотворение и интрацитоплазматические инъекции спермы [29]. По этой причине генетическое консультирование пар, использующих вспомогательные репродуктивные технологии, должно быть обязательным. У женщин с ПЦД может наблюдаться повышенная частота внематочных беременностей и снижение способности к оплодотворению из-за нарушения двигательной функции ресничек в фаллопиевых трубах [30, 31].

Situs inversus totalis присутствует у 50% пациентов с ПЦД [12]. Гетеротаксия, определяемая как аномалия, при которой внутренние органы торакоабдоминальной области демонстрируют атипичное расположение поперек лево-правой оси тела, описывается примерно в 6% случаев [32]. Пациенты с гетеротаксией могут также иметь сложные сердечные дефекты, такие как двойное выходное отверстие правого желудочка, дефекты атрио-вентрикулярного канала, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, транспозиция магистральных сосудов и тетрада Фалло [32, 33]. Респираторные фенотипы пациентов с ПЦД с гетеротаксией не отличаются от фенотипов без гетеротаксии [19]. Другие состояния, такие как сложный врожденный порок сердца, поликистоз почек и печени, гидроцефалия, атрезия желчевыводящих путей, тяжелые заболевания пищевода (атрезия пищевода, тяжелый рефлюкс) и дегенерация

сетчатки, включая пигментный ретинит, также могут быть связаны мутациями при ПЦД [34].

Данных литературы о возможности прогрессирования первичной цилиарной дискинезии мало. Недавнее ретроспективное исследование 151 взрослого человека с ПЦД со средним возрастом 35 лет, за которыми наблюдали в течение 7 лет, показало, что частота смертности от всех причин составляет почти 5%, а смертность от респираторных заболеваний – 3,3% [35]. Авторы акцентировали внимание на необходимости регулярного наблюдения за микрофлорой дыхательных путей и своевременной детекции потенциально неблагоприятной флоры. Именно показатели колонизации грамотрицательных микроорганизмов, таких как *P. aeruginosa*, и особенно ее мультирезистентных форм, являются одним из самых главных прогностически неблагоприятных факторов. Помимо колонизации, важным является динамическое наблюдение за показателем исходного объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) [35].

Традиционно исследование функции легких является лучшим неинвазивным способом отслеживания прогрессирования заболевания при хронических заболеваниях легких, включая ПЦД. Результаты спирометрии коррелируют с изменениями структуры легких при компьютерной томографии высокого разрешения [36]. В последние годы все больше внимания уделяется показателю неоднородности легочной вентиляции, который более чувствителен, чем ОФВ₁ [37]. Тем не менее данные у пациентов с ПЦД о взаимосвязи между неоднородностью вентиляции легких, спирометрией и изменениями структуры легких при компьютерной томографии высокого разрешения противоречивы и требуют дальнейших исследований, чтобы прояснить роль показателя неоднородности легочной вентиляции в оценке среднесрочного и долгосрочного прогноза прогрессирования заболевания [38, 39].

Комплексное, полноценное обследование пациентов с подозрением на ПЦД является обязательным, несмотря на наличие отягощенного семейного анамнеза по данной патологии, который встречается почти в 10% всех случаев [40]. Обязательным также является обследование братьев и сестер пробанда при наличии у них каких-либо респираторных нарушений, которые могут указывать на первичную цилиарную дискинезию [41].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ

Для верификации диагноза предложены различные пошаговые алгоритмы, обязательными компонентами которых являются оценка двигательной способности ресничек мерцательного эпителия, уровня назального оксида азота (nNO), электронно-микроскопическое исследование биоптата слизистой оболочки бронхов, генетическое обследование [12, 42, 43]. Золотого стандарта диагностики ПЦД не существует. Диагностический поиск у пациентов с ПЦД должен быть комплексным и состоять из определенных этапов. Первый этап – адекватная и своевременная оценка клинических проявлений, при наличии которой осуществляется следующий этап –

фазово-контрастная или световая микроскопия биоптата слизистой оболочки бронха или носа. В настоящее время в нашей клинике используется модифицированный метод световой микроскопии «в темном поле», который позволяет как расширить возможности оценки морфологических особенностей клеток цилиарного эпителия, так и дифференцировать функциональную активность по следующим критериям: характер и синхронность движения, число клеток с подвижными ресничками и интенсивность движения ресничек [12].

Измерение nNO – полезный инструмент для скрининга ПЦД. Его уровни чрезвычайно низки при ПЦД по сравнению со здоровыми людьми и контролем [44, 45]. Возможное объяснение включает снижение биосинтеза NO в околоносовых пазухах или возможное повышенное потребление супероксид-анионами [46]. Измерение nNO следует использовать как скрининг в части диагностического обследования школьников старше 6 лет и взрослых с подозрением на ПЦД [47]. Это чувствительный, быстрый, неинвазивный тест, результаты которого доступны немедленно. К сожалению, стандартизованные методы измерения nNO затруднительны для детей младшего возраста, которые особенно остро нуждаются в данном тесте.

Исторически диагноз «ПЦД» основывался на анализе с помощью электронной микроскопии поперечных срезов ресничек из биоптата цилиарного эпителия слизистой оболочки носа [48]. Обычно его получают из нижней носовой раковины при биопсии кистью или кюреткой или из нижних дыхательных путей во время бронхоскопии. Чистка носа представляет собой простой, хорошо переносимый и минимально инвазивный способ забора мерцательного эпителия [49]. Образец фиксируют глутаровым альдегидом, обрабатывают и анализируют реснички с помощью микроскопа [48]. Исследование ультраструктуры ресничек с помощью электронной микроскопии остается главным диагностическим тестом для ПЦД [44]. Тем не менее электронная микроскопия может подтвердить, но не всегда исключает диагноз «ПЦД» [50]. Обычно она позволяет идентифицировать варианты ПЦД, демонстрирующие полное или частичное отсутствие наружных динеиновых ручек, комбинированные дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек и пр. [12, 43]. Важно отметить, что ряд цилиарных аномалий, включая отсутствие центральной пары микротрубочек, дезориентацию ресничек и нарушение порядка микротрубочек, также могут быть проявлениями вторичной цилиарной дискинезии, обусловленной воспалительным процессом, влиянием инфекционных агентов [41]. В то же время нарушение ультраструктуры ресничек не всегда приводит к полной утрате их функции [51].

При получении отрицательных результатов микроскопии диагностический поиск должен быть продолжен, если анамнестические и клинические данные свидетельствуют в пользу первичной цилиарной дискинезии [52].

Визуализация биения ресничек и оценка частоты колебаний с помощью высокоскоростной микроскопии должна использоваться как часть обследования пациен-

тов с ПЦД. К сожалению, техника проведения данного исследования сильно разнится между различными центрами по многим показателям, таким как методы отбора проб, технические характеристики микроскопов и камер, температура окружающей среды во время анализа, программное обеспечение и критерии оценки. Видео записывается с помощью цифровой высокоскоростной видеокамеры, присоединенной к инвертированному фазово-контрастному микроскопу. Выборка цифрового изображения производится со скоростью 120–150 кадров в секунду с разрешением не менее 640 × 480 пикселей [53].

Иммунофлуоресцентный анализ (ИФ) с высоким разрешением – достаточно новый инструмент для исследования субклеточной локализации цилиарных белков в респираторном эпителии [54]. Он высокоточно идентифицирует ультраструктурные аномалии, которые можно обнаружить с помощью электронной микроскопии [54], а также аномалии компонентов нексина [55] и белков головки радиальной спицы [56]. В связи с высокой чувствительностью и специфичностью данный метод все чаще берется на вооружение многими европейскими и азиатскими клиниками, что позволяет сделать вывод о его перспективности [57, 58].

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Учитывая генетически детерминированный характер заболевания, важную роль в диагностике занимает генетическое обследование. Большинство вариантов ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу. На данный момент выявлено сочетание с формированием ПЦД-мутаций уже в более чем в 40 генах [59]. Генетическая диагностика представляет безусловный интерес в научном плане. Так, к примеру, случаи ПЦД, проявляющиеся отсутствием наружных и внутренних динеиновых ручек, в ряде случаев связаны не с мутацией в генах их кодирующих, а мутацией в генах, отвечающих за цитоплазматический белок, называемый фактором сборки динеина аксонемы (DNAAF), который является ко-шапероном, предварительной сборки динеиновых ручек, а также белков, отвечающих за транспортировку наружных и внутренних динеиновых ручек непосредственно к ресничкам [60].

Таким образом, развитие ПЦД может быть обусловлено уменьшением количества ресничек (мутация в MULTICILIN/MCIDAS) [61], нарушением структуры аксонем в виде уменьшения числа микротрубочек (CCDC39 и CCDC40), нарушением структуры тяжелых цепей динеиновых ручек (DNAH5, DNAH11, DNAH9) [62], нарушением прикрепления наружных динеиновых ручек к микротрубочкам, которые обусловлены мутацией в генах, кодирующих белки стыковочного комплекса (CCDC114, CCDC151, ARMC4, TTC25) [63], мутациями в генах, кодирующих белки нексиновых связок (DRC1/CCDC164, DRC2/CCDC65 и DRC4/GAS8) [64], мутациями в генах, кодирующих белки радиальных спиц (RSPH1, RSPH3 и DNAI13B/HSP40) [65] и мн. др.

Все описанные мутации приводят не только к нарушению функции цилиарного эпителия, но и модификации самой структуры реснички.

Учитывая сложность диагностики ПЦД с использованием множества различных и порой повторяющихся тестов, во многих случаях секвенирование нового поколения (NGS) является перспективным методом как в диагностическом, так и в медико-экономическом отношении. Весьма вероятно, что дальнейшие успехи в молекулярной генетике ПЦД будут способствовать ранней диагностике и лечению. Таким образом, несмотря на большие достижения в генетической диагностике ПЦД, на данный момент, по оценкам некоторых авторов, почти у 30% пациентов не удается верифицировать генетический дефект, ответственный за развитие дискинезии [66].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ

В настоящее время терапевтические стратегии ПЦД основаны на утвержденных клинических рекомендациях [67]. Во многих странах за основу терапии пациентов с первичной цилиарной дискинезией взяты протоколы лечения пациентов с муковисцидозом, несмотря на очевидные различия этих заболеваний.

Главной задачей терапии является адекватный клиренс дыхательных путей, контроль и профилактика инфекционных заболеваний, а также устранение потенциального воздействия на дыхательные пути различных видов поллютантов, включая табачный дым.

Клиренс дыхательных путей включает различные методы физиотерапии грудной клетки, такие как постуральный дренаж, активные циклы дыхания, контролируемое откашливание и различные виды физических упражнений [68].

Всем пациентам с первичной цилиарной дискинезией следует назначать адекватные физические нагрузки и упражнения с целью тренировки дыхательной мускулатуры. Это особенно важно в связи с тем, что 79% пациентов ведут малоподвижный образ жизни и примерно 50% уделяют менее 3 ч/нед физической активности, которая необходима для поддержания адекватной силы дыхательной мускулатуры [69].

Непосредственно перед проведением комплекса упражнений, направленных на эвакуацию мокроты из дыхательных путей, рекомендована ингаляционная терапия через небулайзер. При этом с целью бронходилатации предпочтение отдается β^2 -агонистам [70], после чего рекомендованы ингаляции с гипертоническим раствором, помогающим увлажнить и разбавить вязкий секрет [71]. В рандомизированном исследовании эффективности 7%-ного гипертонического раствора, по сравнению с изотоническим физиологическим раствором, взрослые с бронхоэктазами без муковисцидоза сообщили об увеличении объема отделяемой мокроты, сокращении использования антибиотиков и обращениях за неотложной медицинской помощью в течение последующего 3-месячного периода [72]. При этом не отмечалось ухудшения качества жизни или отрицательного влияния со стороны микрофлоры дыхательных путей.

При обострении ПЦД пациенты должны получать адекватную этиотропную антибактериальную терапию. Выбор антибиотиков должен производиться на основе

данных последних результатов бактериологических анализов мокроты и с учетом истории колонизации дыхательных путей конкретного пациента. В эмпирической антибактериальной терапии предпочтение отдается современным, защищенным пенициллинам с расширенным спектром активности, цефалоспорином второго и третьего поколения, а также современным макролидам [12]. Макролиды – класс антибиотиков, заслуживающий особого внимания пульмонологов. Они обладают антибактериальной активностью при более низких концентрациях, чем те, которые необходимы для уничтожения инфекционных или колонизирующих бактерий [73]. В дополнение к этому хорошо известны противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов [74, 75]. Три рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования бронхоэктазов без муковисцидоза показали, что прием азитромицина или эритромицина в течение 6–12 мес. приводил к значительному снижению частоты обострений и снижению функциональных нарушений легких [76].

Наш отдел хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, на базе которого ведется самый крупный регистр пациентов с ПЦД в Российской Федерации, активно работает над стандартизацией подходов к диагностике и лечению детей. Ежегодно в отделении динамически наблюдается около 60 пациентов с данным диагнозом, состояние которых регулярно контролируется посредством комплексного обследования. В нашем цен-

тре реализуется программа выявления мутаций в генах, ответственных за развитие ПЦД, что в будущем позволит повысить эффективность диагностики [77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первичная цилиарная дискинезия является чрезвычайно актуальной проблемой современной пульмонологии и педиатрии. Данное заболевание клинически проявляется с первых дней жизни и имеет прогрессирующее течение, однако недостаточная осведомленность в отношении данной патологии приводит к запоздалой диагностике заболевания. В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на оптимизацию диагностического поиска, попытки минимизировать сроки установления диагноза с целью назначения адекватного лечения. К сожалению, первичная цилиарная дискинезия – сложное с диагностической точки зрения заболевание, которое требует большого количества специфических методов диагностики, порой недоступных региональным клиникам, и комплексного подхода к анализу получаемых данных с учетом гетерогенности клинических вариантов болезни. Детям с ПЦД требуется максимально ранняя диагностика, ведь именно раннее лечение способно улучшить прогноз и предотвратить инвалидизацию ребенка.



Поступила / Received 10.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2021

Принята в печать / Accepted 02.02.2021

Список литературы

- Hildebrandt F., Benzing T., Ciliopathies. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1533–1543. doi: 10.1056/NEJMr1010172.
- Зиверт А.К. Случай врожденной бронхоэктазии у больного с обратным расположением внутренних органов. *Русский врач.* 1902;1(38):1361–1362.
- Kartagener M., Mulli K. Familiäres Vorkommen von brouchiktasien. *Schweiz Z Tuberk.* 1956;13:221–225.
- Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *New Engl J Med.* 1977;297(1):1–6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
- Afzelius B., Camner P., Eliasson R., Mossberg B. Kartagener's syndrome does exit. *Lancet.* 1978;2(8096):950. doi: 10.1016/s0140-6736(78)91676-8.
- Розина Н.Н., Богорад А.Е. *Синдром Картагенера у детей.* М.: Династия; 2007. 78 с.
- Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier J.-F. (ed.). *Orphan Lung Diseases.* Lausanne; 2011, pp. 201–217. doi: 10.1183/1025448x.10008310.
- 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.
- Coren M.E., Meeks M., Morrison I., Buchdahl R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr.* 2002;91(6):667–669. doi: 10.1080/080352502760069089.
- Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P., Maurer E., Bush A., Nielsen K.G. 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.
- Sommer J.U., Schäfer K., Omran H., Olbrich H., Wallmeier J., Blum A. et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(3):383–388. doi: 10.1007/s00405-010-1341-9.
- 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.
- Werner C., Lablans M., Ataian M., Raidt J., Wallmeier J., Große-Onnebrink J. et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(3):849–859. doi: 10.1183/13993003.00776-2015.
- Fedakar A., Aydogdu C. Clinical features of neonates treated in the intensive care unit for respiratory distress. *Turk J Pediatr.* 2011;53(2):173–179. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21853655/>.
- Ferkol T., Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol.* 2006;30(6):335–340. doi: 10.1053/j.semperi.2005.11.001.
- Mullowney T., Manson D., Kim R., Stephens D., Shah V., Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics.* 2014;134(6):1160–1166. doi: 10.1542/peds.2014-0808.
- Nakhleh N., Francis R., Giese R.A., Tian X., Li Y., Zariwala M.A. et al. High prevalence of respiratory ciliary dysfunction in congenital heart disease patients with heterotaxy. *Circulation.* 2012;125(18):2232–2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079780.
- Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S., Lucas J.S., Dell S.D., Maurer E. et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016;48(8):1081–1095. doi: 10.1183/13993003.00736-2016.
- Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A., Minnix S.L., Carson J.L., Hazucha M. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):459–467. doi: 10.1164/rccm.200303-365OC.
- Pifferi M., Bush A., Caramella D., Di Cicco M., Zangani M., Chinellato I. et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2011;37(3):566–571. doi: 10.1183/09031936.00068810.

21. Sagel S.D., Davis S.D., Campisi P., Dell S.D. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(5):438–443. doi: 10.1513/pats.201103-0245D.
22. Patella V., Bocchino M., Steinhilber G. Asthma is associated with increased susceptibility to infection. *Minerva Med*. 2015;106(4 Suppl):1–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427119/>
23. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J., Wildhaber J.H., Zariwala M., Kennedy M. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1343–1949. doi: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
24. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M., Lee H.S., Dell S.D., Sagel S.D. et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):316–324. doi: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
25. Munro N.C., Currie D.C., Lindsay K.S., Ryder T.A., Rutman A., Dewar A. et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994;49(7):684–687. doi: 10.1136/thx.49.7.684.
26. Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med*. 1977;297(1):1–6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
27. Mossberg B., Afzelius B.A., Eliasson R., Camner P. On the pathogenesis of obstructive lung disease. A study on the immotile-cilia syndrome. *Scand J Respir Dis*. 1978;59(2):55–65. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/684380/>.
28. Afzelius B.A. Genetic and ultrastructural aspects of the immotile-cilia syndrome. *Am J Hum Genet*. 1981;33(6):852–864. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1685161/>.
29. Yan-Wei S., Ding L., Li P. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl*. 2014;16(1):101–106. doi: 10.4103/1008-682X.122192.
30. Afzelius B.A. Cilia-related diseases. *J Pathol*. 2004;204(4):470–477. doi: 10.1002/path.1652.
31. Halbert S.A., Patton D.L., Zarutskie P.W., Soules M.R. Function and structure of cilia in the fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome. *Hum Reprod*. 1997;12(1):55–58. doi: 10.1093/humrep/12.1.55.
32. Kennedy M.P., Ostrowski L.E. Primary ciliary dyskinesia and upper airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6(6):513–517. doi: 10.1007/s11882-006-0030-7.
33. Nakhleh N., Francis R., Giese R.A., Tian X., Li Y., Zariwala M.A. et al. High prevalence of respiratory ciliary dysfunction in congenital heart disease patients with heterotaxy. *Circulation*. 2012;125(18):2232–2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.097980.
34. Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S., Lucas J.S., Dell S.D., Maurer E. et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1081–1095. doi: 10.1183/13993003.00736-2016.
35. Shah A., Shoemark A., MacNeill S.J., Bhaludin B., Rogers A., Bilton D. 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.
36. Maglione M., Bush A., Montella S., Mollica C., Manna A., Esposito A., Santamaria F. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT? *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(5):498–504. doi: 10.1002/ppul.21569.
37. Fuchs S.I., Ellemunter H., Eder J., Mellies U., Grosse-Onnebrink J., Tümmler B. et al. Feasibility and variability of measuring the lung clearance index in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(7):649–657. doi: 10.1002/ppul.21610.
38. Boon M., Vermeulen F.L., Gysmans W., Proesmans M., Jorissen M., De Boeck K. Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2015;70(4):339–345. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206578.
39. Irving S.J., Ives A., Davies G., Donovan J., Edey A.J., Gill S.S. et al. Lung clearance index and high-resolution computed tomography scores in primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):545–549. doi: 10.1164/rccm.201304-0800OC.
40. Coren M.E., Meeks M., Morrison I., Buchdahl R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):667–669. doi: 10.1080/080352502760069089.
41. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D. et al. 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.
42. Розина Н.Н., Сухоруков В.С., Мизерницкий Ю.Л., Ружицкая Е.А., Смирнова М.О., Захаров П.П. Диагностика цилиарной дискинезии с использованием фазово-контрастной и компьютеризированной световой микроскопии. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. 2009;(9):72–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24019198>.
43. Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н., Шахназарова М.Д., Павлинова Е.Б. *Орфанные заболевания легких у детей*. М.: Медпрактика-М; 2015. 240 с. Режим доступа: <https://books-up.ru/ru/excerpt/orfannye-zabolevaniya-legkih-u-detey-2715838/?page=9>.
44. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudri D. 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.
45. Marthin J.K., Nielsen K.G. Choice of nasal nitric oxide technique as first-line test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):559–565. doi: 10.1183/09031936.00032610.
46. Walker W.T., Jackson C.L., Lackie P.M., Hogg C., Lucas J.S. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2012;40(4):1024–1032. doi: 10.1183/09031936.00176111.
47. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912–930. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST.
48. Sturgess J.M., Turner J.A. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol*. 1984;8(2):133–161. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6377227/>.
49. Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F., Boucherat M., Roger G., Tamalet A. 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.
50. 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/jclin-path-2011-200415.
51. O'Callaghan C., Rutman A., Williams G.M., Hirst R.A. Inner dynein arm defects causing primary ciliary dyskinesia: repeat testing required. *Eur Respir J*. 2011;38(3):603–607. doi: 10.1183/09031936.00108410.
52. Schwabe G.C., Hoffmann K., Loges N.T., Birker D., Rossier C., de Santi M.M. et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum Mutat*. 2008;29(2):289–298. doi: 10.1002/humu.20656.
53. Bush A., Cole P., Hariri M., Mackay I., Phillips G., O'Callaghan C. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J*. 1998;12(4):982–988. doi: 10.1183/09031936.98.12040982.
54. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J., Wildhaber J.H., Zariwala M., Kennedy M. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1343–1949. doi: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
55. Wirschell M., Olbrich H., Werner C., Tritschler D., Bower R., Sale W.S. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet*. 2013;45(3):262–268. doi: 10.1038/ng.2533.
56. Merville A.C., Davis E.E., Becker-Heck A., Legendre M., Amirav I., Bataille G. et al. CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs. *Nat Genet*. 2011;43(1):72–78. doi: 10.1038/ng.726.
57. Katsuhara K., Kawamoto S., Wakabayashi T., Belsky J.L. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. *Chest*. 1972;61(1):56–61. doi: 10.1378/chest.61.1.56.
58. Sturgess J.M., Turner J.A. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol*. 1984;8(2):133–161. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6377227/>.
59. Leigh M.W., Horani A., Kinghorn B., O'Connor M.G., Zariwala M.A., Knowles M.R. Primary Ciliary Dyskinesia (PCD): A genetic disorder of motile cilia. *Transl Sci Rare Dis*. 2019;4(1–2):51–75. doi: 10.3233/TRD-190036.
60. Liu G., Wang L., Pan J. Chlamydomonas WDR92 in association with R2TP-like complex and multiple DNAAFs to regulate ciliary dynein preassembly. *J Mol Cell Biol*. 2018;11(9):770–780. doi: 10.1093/jmcb/mjy067.
61. Boon M., Wallmeier J., Ma L., Loges N.T., Jaspers M., Olbrich H. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Commun*. 2014;5:4418. doi: 10.1038/ncomms5418.
62. Loges N.T., Omran H. Dynein dysfunction as a cause of primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies. In: King S.M. (ed.). *Dynein: Mechanics, Dysfunction, and Disease*. 2nd ed. Elsevier; 2018, pp. 316–355.
63. Hjeij R., Onoufriadis A., Watson C.M., Slagle C.E., Klena N.T., Dougherty G.W. et al. CCDC151 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disruption of the outer dynein arm docking complex formation. *Am J Hum Genet*. 2014;95(3):257–274. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.08.005.
64. Wirschell M., Olbrich H., Werner C., Tritschler D., Bower R., Sale W.S. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet*. 2013;45(3):262–268. doi: 10.1038/ng.2533.
65. Piperno G., Huang B., Ramanis Z., Luck D.J. Radial spokes of Chlamydomonas flagella: polypeptide composition and phosphorylation of stalk components. *J Cell Biol*. 1981;88(1):73–79. doi: 10.1083/jcb.88.1.73.

66. Poprzeczko M., Bicka M., Farahat H., Bazan R., Osinka A., Fabczak H. et al. Rare Human Diseases: Model Organisms in Deciphering the Molecular Basis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Cell*. 2019;8(12):1614. doi: 10.3390/cells8121614.
67. Rubbo B., Lucas J.S. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170023. doi: 10.1183/16000617.0023-2017.
68. Bradley J., Moran F., Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2002(3):CD002166. doi: 10.1002/14651858.CD002166.
69. Mirra V., Caffarelli C., Maglione M., Valentino R., Perruolo G., Mazzarella C. et al. Hypovitaminosis D: a novel finding in primary ciliary dyskinesia. *Ital J Pediatr*. 2015;41:14. doi: 10.1186/s13052-015-0119-5.
70. Phillips G.E., Thomas S., Heather S., Bush A. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta2-agonist challenge. *Eur Respir J*. 1998;11(6):1389–1391. doi: 10.1183/09031936.98.11061389.
71. Hart A., Sugumar K., Milan S.J., Fowler S.J., Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD002996. doi: 10.1002/14651858.CD002996.pub5.
72. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831–1835. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
73. Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986;147:6–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3535593/>.
74. Spagnolo P., Fabbri L.M., Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2013;42(1):239–251. doi: 10.1183/09031936.00136712.
75. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия. *Consilium Medicum*. 2006;(1):37–39. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23217167>.
76. Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y., Sloos J.H., van Haren E.H., Koppers R.J. 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.
77. Богорад А.Е., Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е. и др. Опыт работы Всероссийского центра первичной цилиарной дискинезии у детей. Тезисы XIX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):298. Режим доступа: <https://congress-pedklin.ru/pgs/downloads/theses.pdf>.
1. Hildebrandt F., Benzing T., Ciliopathies. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1533–1543. doi: 10.1056/NEJMra1010172.
2. Zivert A.K. Case of congenital bronchiectasis in a patient with reversed location of internal organs. *Russkij vrach = Russian doctor*. 1902;1(38):1361–1362. (In Russ.)
3. Kartagener M., Mulli K. Familiäres Vorkommen von Brouchiectasien. *Schweiz Z Tuberk*. 1956;13:221–225.
4. Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *New Engl J Med*. 1977;297(1):1–6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
5. Afzelius B., Camner P., Eliasson R., Mossberg B. Kartagener's syndrome does exist. *Lancet*. 1978;2(8096):950. doi: 10.1016/S0140-6736(78)91676-8.
6. Rozinova N.N., Bogorad A.E. *Kartagener's syndrome in children*. Moscow; 2007. 78 p. (In Russ.)
7. Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier (ed) J.-F. *Orphan Lung Diseases*. Lausanne; 2011, pp. 201–217. doi: 10.1183/1025448X.10008310.
8. 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.
9. Coren M.E., Meeks M., Morrison I., Buchdahl R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):667–669. doi: 10.1080/080352502760069089.
10. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P., Maurer E., Bush A., Nielsen K.G. 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.
11. Sommer J.U., Schäfer K., Omran H., Olbrich H., Wallmeier J., Blum A. et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(3):383–388. doi: 10.1007/s00405-010-1341-9.
12. Bogorad A.E., Diakova S.E., Mizernitsky Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5):123–133. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133.
13. Werner C., Lablans M., Ataian M., Raidt J., Wallmeier J., Große-Onnebrink J. et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016;47(3):849–859. doi: 10.1183/13993003.00776-2015.
14. Fedakar A., Aydogdu C. Clinical features of neonates treated in the intensive care unit for respiratory distress. *Turk J Pediatr*. 2011;53(2):173–179. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21853655/>.
15. Ferkol T., Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol*. 2006;30(6):335–340. doi: 10.1053/j.sem-peri.2005.11.001.
16. Mullowney T., Manson D., Kim R., Stephens D., Shah V., Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;134(6):1160–1166. doi: 10.1542/peds.2014-0808.
17. Nakhleh N., Francis R., Giese R.A., Tian X., Li Y., Zariwala M.A. et al. High prevalence of respiratory ciliary dysfunction in congenital heart disease patients with heterotaxy. *Circulation*. 2012;125(18):2232–2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079780.
18. Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S., Lucas J.S., Dell S.D., Maurer E. et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(8):1081–1095. doi: 10.1183/13993003.00736-2016.
19. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A., Minnix S.L., Carson J.L., Hazucha M. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):459–467. doi: 10.1164/rccm.200303-365OC.
20. Pifferi M., Bush A., Caramella D., Di Cicco M., Zangani M., Chinellato I. et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):566–571. doi: 10.1183/09031936.00068810.
21. Sagel S.D., Davis S.D., Campisi P., Dell S.D. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(5):438–443. doi: 10.1513/pats.201103-024SD.
22. Patella V., Bocchino M., Steinhilber G. Asthma is associated with increased susceptibility to infection. *Minerva Med*. 2015;106(4 Suppl):1–7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427119/>.
23. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J., Wildhaber J.H., Zariwala M., Kennedy M. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(12):1343–1349. doi: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
24. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M., Lee H.S., Dell S.D., Sagel S.D. et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):316–324. doi: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
25. Munro N.C., Currie D.C., Lindsay K.S., Ryder T.A., Rutman A., Dewar A. et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994;49(7):684–687. doi: 10.1136/thx.49.7.684.
26. Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med*. 1977;297(1):1–6. doi: 10.1056/NEJM197707072970101.
27. Mossberg B., Afzelius B.A., Eliasson R., Camner P. On the pathogenesis of obstructive lung disease. A study on the immotile-cilia syndrome. *Scand J Respir Dis*. 1978;59(2):55–65. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/684380/>.
28. Afzelius B.A. Genetic and ultrastructural aspects of the immotile-cilia syndrome. *Am J Hum Genet*. 1981;33(6):852–864. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1685161/>.
29. Yan-Wei S., Ding L., Li P. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl*. 2014;16(1):101–106. doi: 10.4103/1008-682X.122192.
30. Afzelius B.A. Cilia-related diseases. *J Pathol*. 2004;204(4):470–477. doi: 10.1002/path.1652.

31. Halbert S.A., Patton D.L., Zarutskie P.W., Soules M.R. Function and structure of cilia in the fallopian tube of an infertile woman with Kartagener's syndrome. *Hum Reprod.* 1997;12(1):55–58. doi: 10.1093/humrep/12.1.55.
32. Kennedy M.P., Ostrowski L.E. Primary ciliary dyskinesia and upper airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6(6):513–517. doi: 10.1007/s11882-006-0030-7.
33. Nakhleh N., Francis R., Giese R.A., Tian X., Li Y., Zariwala M.A. et al. High prevalence of respiratory ciliary dysfunction in congenital heart disease patients with heterotaxy. *Circulation.* 2012;125(18):2232–2242. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079780.
34. Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S., Lucas J.S., Dell S.D., Maurer E. et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2016;48(4):1081–1095. doi: 10.1183/13993003.00736-2016.
35. Shah A., Shoemark A., MacNeill S.J., Bhaludin B., Rogers A., Bilton D. 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.
36. Maglione M., Bush A., Montella S., Mollica C., Manna A., Esposito A., Santamaria F. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT? *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(5):498–504. doi: 10.1002/ppul.21569.
37. Fuchs S.I., Ellemunter H., Eder J., Mellies U., Grosse-Onnebrink J., Tümmler B. et al. Feasibility and variability of measuring the lung clearance index in a multi-center setting. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(7):649–657. doi: 10.1002/ppul.21610.
38. Boon M., Vermeulen F.L., Gysemans W., Proesmans M., Jorissen M., De Boeck K. Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax.* 2015;70(4):339–345. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206578.
39. Irving S.J., Ives A., Davies G., Donovan J., Edey A.J., Gill S.S. et al. Lung clearance index and high-resolution computed tomography scores in primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(5):545–549. doi: 10.1164/rccm.201304-0800OC.
40. Coren M.E., Meeks M., Morrison I., Buchdahl R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr.* 2002;91(6):667–669. doi: 10.1080/080352502760069089.
41. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D. et al. 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.
42. Rozinova N.N., Sukhorukov V.S., Mizernitskiy Yu.L., Ruzhitskaya E.A., Smirnova M.O., Zakharov P.P. Diagnosis of ciliary dyskinesia using phase contrast and computerized light microscopy. = *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya* = *Pediatric Pulmonology: Problems and Solutions.* 2009;(9):72–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24019198>.
43. Mizernitskiy Yu.L., Rozinova N.N., Shakhnazarova M.D., Pavlinova E.B. *Orphan lung diseases in children.* Moscow: Medpraktika-M; 240 p. (In Russ.) Available at: <https://books-up.ru/ru/excerpt/orfannye-zabolevaniya-legkih-u-detej-2715838/?page=9>.
44. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudri D. 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.
45. Marthin J.K., Nielsen K.G. Choice of nasal nitric oxide technique as firstline test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2011;37(3):559–565. doi: 10.1183/09031936.00032610.
46. Walker W.T., Jackson C.L., Lackie P.M., Hogg C., Lucas J.S. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2012;40(4):1024–1032. doi: 10.1183/09031936.00176111.
47. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(8):912–930. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST.
48. Sturgess J.M., Turner J.A. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol.* 1984;8(2):133–161. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6377227/>.
49. Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F., Boucherat M., Roger G., Tamalet A. 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.
50. 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.
51. O'Callaghan C., Rutman A., Williams G.M., Hirst R.A. Inner dynein arm defects causing primary ciliary dyskinesia: repeat testing required. *Eur Respir J.* 2011;38(3):603–607. doi: 10.1183/09031936.00108410.
52. Schwabe G.C., Hoffmann K., Loges N.T., Birker D., Rossier C., de Santi M.M. et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum Mutat.* 2008;29(2):289–298. doi: 10.1002/humu.20656.
53. Bush A., Cole P., Hariri M., Mackay I., Phillips G., O'Callaghan C. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J.* 1998;12(4):982–988. doi: 10.1183/09031936.98.12040982.
54. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J., Wildhaber J.H., Zariwala M., Kennedy M. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(12):1343–1349. doi: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
55. Wirschell M., Olbrich H., Werner C., Tritschler D., Bower R., Sale W.S. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet.* 2013;45(3):262–268. doi: 10.1038/ng.2533.
56. Merveille A.C., Davis E.E., Becker-Heck A., Legendre M., Amirav I., Bataille G. et al. CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs. *Nat Genet.* 2011;43(1):72–78. doi: 10.1038/ng.726.
57. Katsuhara K., Kawamoto S., Wakabayashi T., Belsky J.L. Situs inversus totalis and Kartagener's syndrome in a Japanese population. *Chest.* 1972;61(1):56–61. doi: 10.1378/chest.61.1.56.
58. Sturgess J.M., Turner J.A. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol.* 1984;8(2):133–161. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6377227/>.
59. Leigh M.W., Horani A., Kinghorn B., O'Connor M.G., Zariwala M.A., Knowles M.R. Primary Ciliary Dyskinesia (PCD): A genetic disorder of motile cilia. *Transl Sci Rare Dis.* 2019;4(1–2):51–75. doi: 10.3233/TRD-190036.
60. Liu G., Wang L., Pan J. Chlamydomonas WDR92 in association with R2TP-like complex and multiple DNAAFs to regulate ciliary dynein preassembly. *J Mol Cell Biol.* 2018;11(9):770–780. doi: 10.1093/jmcb/mjy067.
61. Boon M., Wallmeier J., Ma L., Loges N.T., Jaspers M., Olbrich H. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Commun.* 2014;5:4418. doi: 10.1038/ncomms5418.
62. Loges N.T., Omran H. Dynein dysfunction as a cause of primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies. In: King S.M. (ed.). *Dynein: Mechanics, Dysfunction, and Disease.* 2nd ed. Elsevier; 2018. pp. 316–355.
63. Hjeij R., Onoufriadi A., Watson C.M., Slagle C.E., Klena N.T., Dougherty G.W. et al. CCDC151 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disruption of the outer dynein arm docking complex formation. *Am J Hum Genet.* 2014;95(3):257–274. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.08.005.
64. Wirschell M., Olbrich H., Werner C., Tritschler D., Bower R., Sale W.S. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet.* 2013;45(3):262–268. doi: 10.1038/ng.2533.
65. Piperno G., Huang B., Ramanis Z., Luck D.J. Radial spokes of chlamydomonas flagella: polypeptide composition and phosphorylation of stalk components. *J Cell Biol.* 1981;88(1):73–79. doi: 10.1083/jcb.88.1.73.
66. Poprzeczko M., Bicka M., Farahat H., Bazan R., Osinka A., Fabczak H. et al. Rare Human Diseases: Model Organisms in Deciphering the Molecular Basis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Cell.* 2019;8(12):1614. doi: 10.3390/cells8121614.
67. Rubbo B., Lucas J.S. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170023. doi: 10.1183/16000617.0023-2017.
68. Bradley J., Moran F., Greenstone M. Physical training for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD002166. doi: 10.1002/14651858.CD002166.
69. Mirra V., Caffarelli C., Maglione M., Valentino R., Perruolo G., Mazzarella C. et al. Hypovitaminosis D: a novel finding in primary ciliary dyskinesia. *Ital J Pediatr.* 2015;41:14. doi: 10.1186/s13052-015-0119-5.
70. Phillips G.E., Thomas S., Heather S., Bush A. Airway response of children with primary ciliary dyskinesia to exercise and beta2-agonist challenge. *Eur Respir J.* 1998;11(6):1389–1391. doi: 10.1183/09031936.98.11061389.
71. Hart A., Sugumar K., Milan S.J., Fowler S.J., Crossingham I. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD002996. doi: 10.1002/14651858.CD002996.pub3.
72. Kellett F., Robert N.M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med.* 2011;105(12):1831–1835. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
73. Cole P.J. Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986;147:6–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3533593/>.
74. Spagnolo P., Fabbri L.M., Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2013;42(1):239–251. doi: 10.1183/09031936.00136712.
75. Mizernitskiy Yu.L., Sorokina E.V. Macrolides in respiratory tract infections in children: current understanding of mechanisms of action. *Consilium*

- Medicum*. 2006;(1):37–39. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23217167>.
76. Altenburg J., de Graaff C.S., Stienstra Y., Sloos J.H., van Haren E.H., Koppers R.J. 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.
77. Bogorad A.E., Mizernitskiy Yu.L., D'yakova S.E.H., Sokolova L.V., Zakharov P.P., Zorina I.E. et al. Experience of the All-Russian Center for Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Theses of the XIX Russian Congress "Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery" with international participation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatric*. 2020;65(4):186. (In Russ.) Available at: <https://congress-pedklin.ru/pgs/downloads/theses.pdf>.

Информация об авторах:

Новак Андрей Александрович, младший научный сотрудник отделения хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 127412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: drnovakaa@yandex.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 127412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; e-mail: yulmiz@mail.ru

Information about the authors:

Andrey A. Novak, Junior Research Fellow of the Department of Lung Diseases; Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; e-mail: drnovakaa@yandex.ru

Yuriy L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Lung Diseases; Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; e-mail: yulmiz@mail.ru