

Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией

Е.Д.Николаева¹ ✉, Д.Ю.Овсянников³, В.А.Стрельникова³, Д.П.Поляков^{4,5}, Т.В.Тронза⁶, О.А.Карпова⁷, И.Р.Фатхуллина^{1,2}, Е.Е.Брагина^{1,8}, О.А.Шагина¹, М.А.Старинова¹, С.А.Красовский¹, Т.А.Киян^{1,2}, Е.К.Жекайте^{1,2}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
- ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
- ⁴ 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
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»: 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2
- ⁶ Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
- ⁷ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) (код по медицинской базе данных известных заболеваний с генетическим компонентом и генов, ответственных за их развитие, «Менделевское наследование у человека») (*Online Mendelian Inheritance in Man* – OMIM – #242650) – редкое наследственное заболевание, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур, что приводит к нарушению их двигательной функции. В Российской Федерации информации о характеристиках здоровья пациентов с ПЦД недостаточно. **Целью** исследования являлось изучение клинико-лабораторной и инструментальной характеристики пациентов с ПЦД. **Материалы и методы.** Изучены данные пациентов ($n = 90$: 22 (24,4 %) взрослых и 68 (75,6 %) детей) из нескольких медицинских центров. При обследовании использовались анамнестический метод, спирометрия, микробиологическое исследование дыхательного тракта, видеомикроскопический анализ функциональной активности ресниччатого эпителия слизистой оболочки носа, трансмиссионная электронная микроскопия ресниччатого эпителия, ДНК-диагностика. **Результаты.** Медиана возраста установления диагноза у взрослых составила 17,0 лет, среди детей – 5,0 лет. Синдром Картагенера выявлен у 23 (27 %) больных, из них 6 (26,0 %) взрослых. В анамнезе пациентов преобладали рецидивирующие бронхиты, пневмонии, отиты. Снижение слуха отмечено у 5 (26,3 %) взрослых пациентов и 15 (26,8 %) детей. Световая микроскопия ресниччатого эпителия выполнена у 14 (82,3 %) детей и 3 (17,7 %) взрослых. У 12 (3 взрослых и 9 детей) пациентов двигательной активности ресничек на каждом из увеличений микроскопа ($\times 100$, $\times 400$, $\times 1000$) не зарегистрировано. При трансмиссионной электронной микроскопии чаще встречалось полное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек (51 %) и внутренних динеиновых ручек (17,9 %). Молекулярно-генетическое исследование выполнено у 55 (61,2 %) пациентов (16 (29,1 %) взрослых и 38 (70,9 %) детей). Наиболее часто встречались генетические варианты в генах *DNAH5* и *HYDIN*. Функция легких была снижена как у взрослых, так и у детей, но в значительной степени снижение отмечено у взрослых пациентов. В микробиологических посевах преобладает *Pseudomonas aeruginosa* – 21,3 % (интермиттирующий высев – у 13,2 %, хронический высев – у 9 %), обладающая повышенной резистентностью к антибактериальным препаратам (АБП). **Заключение.** Полученные результаты коррелируют с европейскими данными. У пациентов с ПЦД обнаружено преобладание инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, характеризующейся повышенной резистентностью к АБП.

Ключевые слова: цилиопатия, аксонема, электронная микроскопия, ДНК-диагностика, антибактериальные препараты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Научно-исследовательской работы «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (регистрационный номер 122032300396-1). Работа по выполнению ультраструктурных исследований поддержана программой развития Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации (PNR 5.13).

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

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность Е.И.Кондратьевой за идею статьи, организацию микроскопических и генетического обследований, помощь в сборе данных разных центров и редактуру текста.

© Николаева Е.Д. и соавт., 2023

Для цитирования: Николаева Е.Д., Овсянников Д.Ю., Стрельникова В.А., Поляков Д.П., Тронза Т.В., Карпова О.А., Фатхуллина И.Р., Брагина Е.Е., Шагина О.А., Старинова М.А., Красовский С.А., Киян Т.А., Жекайте Е.К. Характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 198–209. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209

Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia

Eugenia D. Nikolaeva¹ ✉, Dmitry Yu. Ovsyannikov³, Valeriya A. Strel'nikova³, Dmitry P. Polyakov^{4,5}, Tat'yana V. Tronza⁶, Ol'ga A. Karpova⁷, Irina R. Fatkhullina^{1,2}, Elizaveta E. Bragina^{1,8}, Ol'ga A. Shchagina¹, Marina A. Starinova¹, Stanislav A. Krasovskiy¹, Tatiana A. Kyian^{1,2}, Elena K. Zhekaite^{1,2}

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

² State budgetary healthcare institution Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Ministry of Health of the Moscow Region: ul. Bolshaya Serpukhovskaya 62, Moscow, 115093, Russia

³ The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and higher Education of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁵ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Volokolamskoe shosse 30, build. 2, Moscow, 123182, Russia

⁶ Federal Budgetary Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology", Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Novogireyevskaya 3a, Moscow, 111123, Russia

⁷ State Autonomous Health Institution "Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan": ul. Orenburgskiy trakt 140, 420138, Republic of Tatarstan, Kazan', Russia

⁸ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskiye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) (*Online Mendelian Inheritance in Man* – OMIM – #242650) is a rare hereditary disease, which is based on a defect in the ultrastructure of the cilia epithelium of the respiratory tract which leads to the motor function disorder. Data about health characteristics of patients with PCD in the Russian Federation are incomplete. **The aim** of the study was to investigate the clinical, laboratory, and instrumental characteristics of patients with PCD. **Methods.** The data of 90 patients (22 adults (24.4%) and 68 children (75.6%)) from several medical centers were studied. The following methods were used: medical history, spirometry, microbiological examination of the respiratory tract, video microscopic analysis of the functional activity of the nasal mucosa ciliated epithelium, transmission electron microscopy of the ciliated epithelium, and DNA testing. **Results.** The median age at diagnosis was 17.0 years for adults and 5.0 years for children. Kartagener syndrome was detected in 23 (27%) people, including 6 (26.0%) adults. Hearing loss was noted in 5 (26.3%) adult patients and 15 (26.8%) children. Light microscopy of the ciliated epithelium was performed in 14 (82.3%) children and 3 (17.7%) adults. In 12 patients, cilia motor activity was not registered at each of the magnifications ($\times 100$, $\times 400$, $\times 1,000$). Transmission electron microscopy showed that absence of internal and external dynein handles (51%) and absence of internal dynein handles (17.9%) were the most common disorders. DNA testing was performed in 55 (61.2%) patients: 16 (29.1%) adults and 38 (70.9%) children. The most common genetic variants were found in the *DNAH5* and *HYDIN* genes. Lung function was reduced in both adults and children, but a significant decrease was noted in adult patients. *P. aeruginosa* predominated in the culture and accounted for 21.3% (intermittent detection in 13.2%, persistent detection in 9%). It has increased resistance to antibiotics. **Conclusion.** The results correlate with the European data. Infection caused by *P. aeruginosa* with the increased resistance to antibiotics was prevalent in patients with PCD.

Key words: ciliopathy, axonema, electron microscopy, DNA testing, antibiotics.

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

Funding. This study was part of the research project "Comprehensive analysis of genophenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia" (registration number 122032300396-1). Implementation of ultrastructural studies was supported by the development program of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University (PNR 5.13).

Ethical expertise. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Minutes No.4 dated April 19, 21).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Elena I. Kondratyeva for the idea of the article, organization of microscopic and genetic examinations, assistance in collecting data from different centers, and editing the text.

© Nikolaeva E.D. et al., 2023

For citation: Nikolaeva E.D., Ovsyannikov D.Yu., Strel'nikova V.A., Polyakov D.P., Tronza T.V., Karpova O.A., Fatkhullina I.R., Bragina E.E., Shchagina O.A., Starinova M.A., Krasovskiy S.A., Kyian T.A., Zhekaite E.K. Characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 198–209 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-198-209

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) (код по медицинской базе данных известных заболеваний с генетическим компонентом и генов, ответственных за их развитие, «Менделевское наследование у человека» (*Online Mendelian Inheritance in Man* – OMIM – #242650) – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, основу которого составляет дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, энденди-

мы желудочков и др.), который приводит к нарушению их двигательной функции. При этом поражаются все отделы респираторного тракта, часто формируется хронический воспалительный процесс и нарушается фертильность (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). При этом заболевании полное или неполное обратное расположение внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии (OMIM #244400) отмечается у $\approx 50\%$ пациентов [1–5].

Классические проявления ПЦД зависят от возраста. Ведущими проявлениями болезни являются рецидивирующие воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) с формированием бронхоэктазов, поражение ЛОР-органов (хронический ринит, риносинусит, полипоз носа, повторные отиты, прогрессивное снижение слуха).

В настоящее время «золотой стандарт» диагностики ПЦД отсутствует. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований – при определении уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, ДНК-диагностики, высокоскоростной видеомикроскопии, трансмиссионной электронной микроскопии [6, 7]. Подходы к генетической диагностике в мировой практике разработаны недостаточно, а в нашей стране отсутствуют.

Актуальность работы определяется недостатком материала с описанием клинических наблюдений в российской литературе [8–11] и характеристик здоровья пациентов с ПЦД в Российской Федерации (РФ).

Целью исследования являлось изучение клинико-лабораторной и инструментальной характеристики пациентов с ПЦД.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое когортное ретроспективное исследование, материалом которого послужили данные медицинских карт пациентов ($n = 90$), наблюдаемых в 2022 г. в нескольких центрах: Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П.Бочкова» Минобрнауки России), Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», Государственном автономном учреждении здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие в анамнезе данных, указывающих на возможность ПЦД;
- жалобы и симптомы, характерные для ПЦД (ежедневный кашель, хронический риносинусит, бронхоэктазы, рецидивирующие отиты, подозрение на снижение слуха или его снижение);
- результаты диагностических тестов (снижение функции легких при спирометрии, высеv пато-

логической флоры по результатам бактериально-го посева мокроты или из задней стенки глотки, бронхоэктазы по данным компьютерной томографии легких);

- данные световой микроскопии, электронной микроскопии и генетического исследования согласно Европейским и Российским клиническим рекомендациям (2021) [6, 7].

При обследовании пациентов использовались анамнестические данные, проводилось также исследование функции внешнего дыхания – форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Исследования проводились в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society – ATS*) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society – ERS*) обществ [12].

Микробиологические исследования выполнялись в соответствии с Руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом [13], а также методическими рекомендациями «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии» (утверждены Министерством здравоохранения РСФСР 19.12.91) [14] в лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Исследования по определению чувствительности к антимикробным препаратам проводились согласно рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [15] и рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) (2021–2022), версии 11.0 и 12.0 [16].

Выполнялся видеомикроскопический анализ функциональной активности реснитчатого эпителия щеточных биоптатов слизистой оболочки носа. Для оценки биоптатов цилиарного эпителия использовались нативные препараты движущихся объектов. В качестве материала исследования использовались щеточные биоптаты слизистой оболочки носа и / или бронхов. Щеточные биоптаты получали с малоизмененной слизистой оболочки в период ремиссии заболевания.

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

кроме *Reichert Jung, Ultracut E* с помощью ножа с алмазным напылением (*Diatome*, Швейцария), монтировались на медные сетки 200 меш (*mesh*), покрытые формваровой пленкой, контрастировались 1%-ным водным раствором уранилацетата и раствором цитрата свинца. Образцы исследовались с помощью электронного микроскопа JEM-1011 (JEOL, Акишима, Япония), оборудованного камерой *Orius SC1000 W (Gatan Inc.*, Плезантон, Калифорния, США) при 80 кВ.

Молекулярно-генетические методы исследования. Для выделения ДНК из цельной крови пациентов использовался коммерческий набор «ДНК-Экстран-1» (Синотол). Анализ ДНК пациентов проведен на секвенаторе нового поколения *Ion S5*. Для пробоподготовки использовалась технология ультрамультиплексной полимеразной цепной реакции, сопряженной с последующим секвенированием (*AmpliSeq™*). Анализ проведен с использованием кастомной панели «Поиск мутаций в 17 генах, ответственных за муковисцидоз, первичную цилиарную дискинезию, бронхоэктазии и подобные состояния», включающей кодирующие последовательности генов *CCDC40, ZMYND10, CA12, DNAI1, DNAJC21, EFL1, SRP54, CCDC39, CCDC103, SCNN1G, SCNN1B, SCNN1A, DNAH5, CFTR, SBDS, DNAH11, SPAG1, CFTR*, области экзон-интронных соединений указанных генов, а также область промотора, некоторые области интронов 4, 7, 11, 12, 18, 21, 22 гена *CFTR*.

Для наименования выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте (<http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA20.05>). У некоторых пациентов проводилось секвенирование экзома. Обработка данных секвенирования выполнялась с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого *TermoFisher Scientific (Torrent Suite™)*, а также программного обеспечения *Gene-Talk* и *NGSData*.

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

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *IBM SPSS Statistics 26*. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния для количественных данных служили среднее значение (*Me*) \pm стандартное отклонение (*SD*) (при нормальном распределении); медиана (*Me*) и интерквартильный размах (*IQR*) (при распределении, отличном от нормального). Формат представления качественных признаков — абсолютные числа с указанием долей (%), достоверными считались показатели при $p < 0,05$.

Анализ полученного материала проведен с использованием системы для статистической обработки данных для *LabForce*.

Результаты

Всего в исследовании принимали участие 90 пациентов, из них 22 (24,4 %) взрослых и 68 (75,6 %) детей. Соотношение мужчин и женщин среди взрослых составляло 1 : 2,6, среди детей — 1,3 : 1. На момент исследования жив 21 (95,5 %) взрослый пациент; 1 (4,5 %) пациент умер (причина смерти — дыхательная недостаточность на фоне бронхолегочного заболевания). Среди детей были живы все пациенты.

Медиана возраста установления диагноза (*Q25; Q75*) среди взрослых составила 17,0 (7,0; 28,0) лет, среди детей — 5,0 лет (1,0; 7,0). Синдром Зиверта–Картагенера (СЗК) выявлен у 23 пациентов (6 (26,0 %) взрослых и 17 детей (74 %) из 90). Таким образом, доля пациентов с СЗК в общей группе составила 27 % (табл. 1).

Таблица 1
Возрастные и гендерные особенности пациентов*

Table 1
Age and gender of the patients*

Характеристика	Всего (n = 90)	Взрослые (n = 22)	Дети (n = 68)
Возраст, годы			
M \pm SD	14,5 \pm 10,5	29,1 \pm 8,8	9,3 \pm 4,2
Me (Q25; Q75)	11,8 (7,2; 18,3)	29,8 (20,2; 35,2)	8,2 (6,5; 13,03)
Пол, n (%):			
• мужской	45 (50,0)	6 (27,3)	39 (57,4)
• женский	45 (50,0)	16 (72,7)	29 (42,6)
Статус пациента, n (%):			
• жив	89 (98,9)	21 (95,5)	68 (100)
• умер	1 (1,1)**	1 (4,5)	0 (0,0)
Возраст установления диагноза, годы			
M \pm SD	8,3 \pm 9,5	17,9 \pm 13,5	5,1 \pm 4,5
Me (Q25; Q75)	5,5 (1,8; 12,0)	17,0 (7,0; 28,0)	5,0 (1,0; 7,0)

Начало. Окончание табл. 1 см. на стр. 202

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 201

Диагноз, n (%):			
• ПЦД (Q33.8) без СЗК	62 (73)	13 (74)	49 (74,3)
• полный СЗК	22 (24,4)	5 (22,7)	17 (25,0)
• неполный СЗК	1 (1,1)	1 (4,5)	0
• всего пациентов с СЗК	23 (27)	6 (26,0)	17 (25,7)

Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; СЗК – синдром Зиверта–Картагенера; * – согласно имеющейся информации в медицинской документации; ** – умер в 2022 г. в возрасте 35,2 года, причина смерти – бронхолегочная патология.

Note: *, according to the medical records; **, died in 2022 at the age of 35.2 years, the cause of death was bronchopulmonary pathology.

Таблица 2
Анамнестические данные* и проявления заболевания у пациентов с первичной цилиарной дискинезией; n (%)

Table 2
Medical history* and manifestations of the disease in patients with primary ciliary dyskinesia; n (%)

Данные анамнеза	Всего (n = 90)	Взрослые (n = 20)	Дети (n = 67)
Неонатальный анамнез:			
• доношенный	83 (98,8)	22 (100,0)	61 (98,4)
• недоношенный	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,6)
Анамнестические данные:			
• госпитализация в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде в связи с респираторным дистресс-синдромом	30 (36,1)	3 (13,6)	27 (44,3)
• пневмонии	69 (80,2)	21 (95,5)	48 (75,0)
• бронхиты	68 (87,2)	22 (100,0)	46 (82,1)
• синуситы	57 (67,9)	18 (81,98)	39 (62,9)
• отиты	44 (53,7)	11 (55,0)	33 (53,2)

Примечание: * – расчет проводился по данным медицинской документации.

Note: *, calculated according to the medical records.

Согласно данным анамнеза, 7 (35 %) взрослых состоят в браке, 13 (65 %) – не состоят. Внематочных беременностей ни у одной из женщин не отмечено. Экстракорпоральное оплодотворение для зачатия ребенка выполнено в 2 (2,4 %) случаях. Обследование на бесплодие проводилось у 3 (14,3 %) мужчин.

Среди детей с ПЦД 98,4 % родились доношенными, 1,6 % – недоношенными. Госпитализация в отделение интенсивной терапии в неонатальном периоде в связи с респираторным дистресс-синдромом потребовалась 27 (44,3 %) детям и 3 (13,6 %) взрослым. Пневмония в анамнезе отмечена у 21 (95,5 %) взрослых и 48 (75,0 %) детей. В общей группе в анамнезе бронхиты отмечены в 68 (22 (100 %) взрослых и 46 (82,1 %) детей), синуситы – в 57 (18 (81,9 %) детей и 39 (62,9 %) взрослых), отиты – в 44 (11 (55,0 %) взрослых и 33 (53,2 %) детей) случаях (табл. 2).

У сурдолога обследовались 75 пациентов. Снижение слуха отмечено у 5 (26,3 %) взрослых и 15 (26,8 %) детей. Глубокая степень снижения слуха не зарегистрирована, тяжелое и умеренно тяжелое снижение установлено у 1 (5,3 %) взрослого и 2 (3,6 %) детей, у остальных пациентов отмечено легкое, незначительное или умеренное снижение слуха.

У 12 (13,3 %) пациентов диагностированы следующие пороки и структурная патология сердца:

- дефект межжелудочковой перегородки – у 2 (16,6 %);
- дефект межпредсердной перегородки – у 4 (33,3 %);

- регургитация на трикуспидальном клапане – у 3 (25 %);
- открытый артериальный проток – у 2 (16,7 %);
- аневризма межпредсердной перегородки – у 1 (8,4 %) пациента.

Инструментальные методы диагностики первичной цилиарной дискинезии

Световая микроскопия реснитчатого эпителия проведена у 17 пациентов (14 (82,3 %) детей и 3 (17,7 %) взрослых). Протоколы световой микроскопии анализировались согласно медицинской документации. При каждом увеличении микроскопа ($\times 100$, $\times 400$, $\times 1000$) двигательная активность ресничек не зарегистрирована у 12 пациентов (3 взрослых, 9 детей).

Доля клеток с подвижными ресничками в цельных эпителиальных пластах у взрослых составила $11,7 \pm 20,2$ %, у детей – $23,9 \pm 44,0$ %.

По характеру движений ресничек у 3 пациентов выявлены ундулирующие, у 1 взрослого – разнонаправленные движения.

Частота движения ресничек у 3 (17,7 %) взрослых и 7 (41,2 %) детей составляла ≤ 6 Гц, у 4 (23,5 %) детей – 6,0–8,0 Гц.

Методом электронной микроскопии просмотрено 47 (52,2 %) образцов. В 8 (8,8 %) образцах имелся дефект сбора биоптата, реснитчатые клетки не обнаружены.

В 39 (43,3 %) образцах чаще всего встречались изменения наружных и внутренних динеиновых ручек — либо их полное отсутствие (20 (51 %) образцов), либо отсутствие внутренних динеиновых ручек (7 (17,9 %) образцов). Отсутствие или сдвиг центральной пары микротрубочек выявлены в 5 (12,8 %) образцах, сдвиги периферических микротрубочек — в 2 (5,1 %). Отсутствие радиальных спиц установлено в 3 (7,6 %) образцах; в 6 (15,3 %) — аксонома имела нормальное строение.

Из 90 пациентов с ПЦД молекулярно-генетическое исследование проведено в 55 (61,2 %) случаях (16 (29,1 %) взрослых и 38 (70,9 %) детей). Генетические варианты выявлены у 21 (38,1 %) пациента (18 (85,7 %) детей и 3 (14,3 %) взрослых).

Наиболее частой причиной ПЦД явились биаллельные варианты гена *DNAH5* — по 2 варианта выявлено у 5 из 55 пациентов, еще у 4 пациентов установлены безусловно патогенные, приводящие к сдвигу рамки считывания варианты, но в гетерозиготном состоянии, вторых вариантов не отмечено. Таким образом, учитывая, что не для всех больных завершены все этапы диагностики, на долю гена *DNAH5* приходится ≥ 85 % случаев ПЦД.

У 1 пациента из 55 установлен гетерозиготный вариант в гене *DNAH5*, у него же дополнительно выявлено 2 варианта в гене *HYDIN*. У 1 пациента выявлено 3 варианта в гене *HYDIN*. Однако учитывая высокую полиморфность этого гена, для уточнения патогенности этих вариантов нужны дополнительные исследования.

У 1 пациента с вариантом *CFTR* c.650A>G выявлен в гетерозиготном состоянии вариант в гене *DNAH11* — c.180C>T, который при отсутствии 2-го варианта также невозможно рассматривать как первопричину ПЦД. Кроме того, у 2 пациентов в гене *DNAH11* обнаружены патогенные варианты c.7402dupA и c.8592G>C в гетерозиготном состоянии, вторых вариантов не выявлено. Еще у 7 пациентов обнаружены генетические варианты в различных генах, однако отсутствие вторых мутаций не позволяет в настоящее время рассматривать их как причину ПЦД.

Таким образом, причина ПЦД установлена у 6 (10,9 %) из 55 обследованных больных, при этом у 5 выявлены биаллельные варианты в гене *DNAH5* (табл. 3).

Спирометрия проводилась у 26 (33,3 %) больных. *Me* ФЖЕЛ среди взрослых и детей существенно не различалась (табл. 4) и у взрослых составила 73,3 %_{долж.}, у детей — 84,3 %_{долж.}; *Me* ОФВ₁ у взрослых составила 39,0 %_{долж.}, у детей этот показатель был выше — 76,0 %_{долж.}. Эти данные свидетельствуют не только о низком охвате спирометрией пациентов с ПЦД, но и более высоких показателях ОФВ₁ у детей. При этом падение показателей функции легких у взрослых можно объяснить возможным отсутствием своевременной диагностики и лечения.

Me перцентиля (Q25; Q75) ИМТ у детей 2–18 лет составила 32,0 (11,5; 84,0) кг / м²; *Me* перцентиля (Q25; Q75) роста и массы тела детей до 10 лет составляла пределы возрастных норм (см. табл. 4). *Me* ИМТ взрослых (Q25; Q75) составила 17,0 (16,0; 21,7) кг / м²

Таблица 3

Идентифицированные генетические варианты в генах первичной цилиарной дискинезии, n

Table 3

Identified variants of the primary ciliary dyskinesia genes, n

Ген (количество вариантов)	Вариант	Всего	Взрослые	Дети
CCDC39	c.G1874T	1	1	0
	c.180C>T	1	1	0
DNAH11 (3)	c.7402dupA	1	0	1
	c.8592G>C	1	0	1
DNAH5 (10)	c.10420-2A>G	1	0	1
	c.5563dupA	1	0	1
	c.10815delT	2	1	1
	c.12850dupT	2	0	2
	c.1354A>T	1	0	1
	c.4488G>A	2	0	2
	c.8314C>T	1	0	1
	c.8361delA	1	0	1
	c.8403G>A	1	0	1
	c.8440-8447del8	2	0	2
HYDIN (6)	c.13989delC	1	0	1
	c.1443T>G	1	0	1
	c.2144C>T	1	0	1
	c.2455G>A	1	0	1
	c.7483G>A	1	0	1
	c.8795C>T	1	0	1
OFD1	c.2674C>T	1	0	1

Таблица 4

Показатели спирометрии и нутритивного статуса у пациентов с первичной цилиарной дискинезией; *Me* (Q25; Q75)

Table 4

Spirometry and nutritional status in patients with primary ciliary dyskinesia; *Me* (Q25; Q75)

Показатель	Всего	Взрослые (n = 12)	Дети (n = 14)
ФЖЕЛ, л			
<i>Me</i> (Q25; Q75)	2,65 (1,75; 3,06)	2,60 (1,77; 2,97)	2,66 (1,83; 3,06)
ФЖЕЛ, % _{долж.}			
<i>Me</i> (Q25; Q75)	83,0 (73,0; 91,0)	73,3 (47,0; 83,6)	84,3 (74,5; 93,50)
ОФВ ₁ , л			
<i>Me</i> (Q25; Q75)	1,88 (1,14; 2,25)	1,04 (1,00; 1,49)	2,12 (1,54; 2,27)
ОФВ ₁ , % _{долж.}			
<i>Me</i> (Q25; Q75)	73,5 (53,0; 85,5)	39,0 (33,2; 67,5)	76,0 (68,0; 94,0)
ИМТ, кг / м ²			
<i>Me</i> (Q25; Q75)		17,0 (16,0; 21,7)	32,0 (11,5; 84,0)
Рост, см			
<i>Me</i> (Q25; Q75)		167,0 (162,0; 174,0)	75,0 (28,0; 88,0)
Масса тела, кг			
<i>Me</i> (Q25; Q75)		53,0 (41,5; 64,0)	46,0 (11,3; 75,0)

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; *Me* – медиана; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела.

и была ниже рекомендуемых показателей (норма – 18,5–24,9 кг / м²). *Me* роста взрослых (Q25; Q75) – 167,0 (162,0; 174,0) см; *Me* массы тела (Q25; Q75) у взрослых – 53,0 (41,5; 64,0) кг.

Микробиологическое исследование дыхательных путей и антибактериальная терапия

Микробиологическое исследование проведено у 74 (16 (21,6 %) взрослых и 58 (78,4 %) детей) из 90 больных ПЦД.

По данным анализа микробиологического исследования дыхательных путей у детей (*n* = 58) установлено, что по частоте выявляемости превалирует *Pseudomonas aeruginosa* – 21,3 % (интермиттирующий высев – у 13,2 %, хронический – у 9 %), затем следуют *Staphylococcus aureus* – 17,0 %, *Haemophilus influenzae* – 13,2 %, *Streptococcus pneumoniae* – 9,4 %, метициллинрезистентный золотистый стафилококк (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) – 3,8 %. *Moraxella catarrhalis*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*, грамотрицательная флора и нетуберкулезные микобактерии у пациентов изучаемой группы не идентифицированы.

При оценке резистентности патологической микрофлоры 32 образцов отделяемого дыхательных путей показано, что все штаммы *S. aureus* являлись метициллин-чувствительными и чувствительными к ванкомицину, моксифлоксацину, оксациллину, цефокситину, линезолиду, котримоксазолу. Резистентность зарегистрирована к бензилпенициллину (64 %), тетрациклину и тобрамицину (18 %), эритромицину, гентамицину и клиндамицину (9 %).

Обнаружено, что 33 % штаммов *H. influenzae* резистентны к ампициллину, ципрофлоксацину, левофлоксацину и рифампицину; 100 % штаммов чувствительны при увеличенной экспозиции к амоксициллину / клавуланату и моксифлоксацину, а 67 % штаммов чувствительны к котримоксазолу при увеличении экспозиции.

Выявлено, что штаммы *P. aeruginosa* резистентны к тикарциллину / клавуланату (90 % случаев), пиперациллину / тазобактаму (83 %), имипенему (58 %), азтреонаму, цефепиму, цефтазидиму, цефтазидиму / авибактаму и цефталозану / тазобактаму (50 %). Чувствительность при увеличенной экспозиции отмечена к левофлоксацину (80 %) и полимиксину В (100 %) и сохранена – к аминогликазидам (82–83 %) и меропенему (73 % случаев).

Данные о проведении антибактериальной терапии (АБТ) отмечены у 69 пациентов. Из 18 взрослых у 12 проводились курсы ингаляционной АБТ, у 9 – применялись внутривенные антибактериальные препараты (АБП), у 12 – таблетированные пероральные АБП.

У большинства детей курсы ингаляционных АБП не применялись. У 12 детей проводились курсы эрадикационной АБТ, у 24 – внутривенные курсы АБТ, у 3 – курсы таблетированных АБП.

У 29 (82 %) детей проводилось до 2 курсов АБП в год, у 2 (5,8 %) – 3–5 курсов пероральных АБП в год, у 4 (11,4 %) – 6–12 курсов в год.

До 2 курсов АБП в год получали 8 (53,5 %) взрослых, 7 (46,7 %) пациентов – 3–5 курсов в год.

Me количества курсов пероральных АБП в год в общей группе составила 1,0 (1,0; 3,0); среди взрослых – 2,0 (1,0; 3,5), среди детей – 1,0 (1,0; 2,0). *Me* количе-

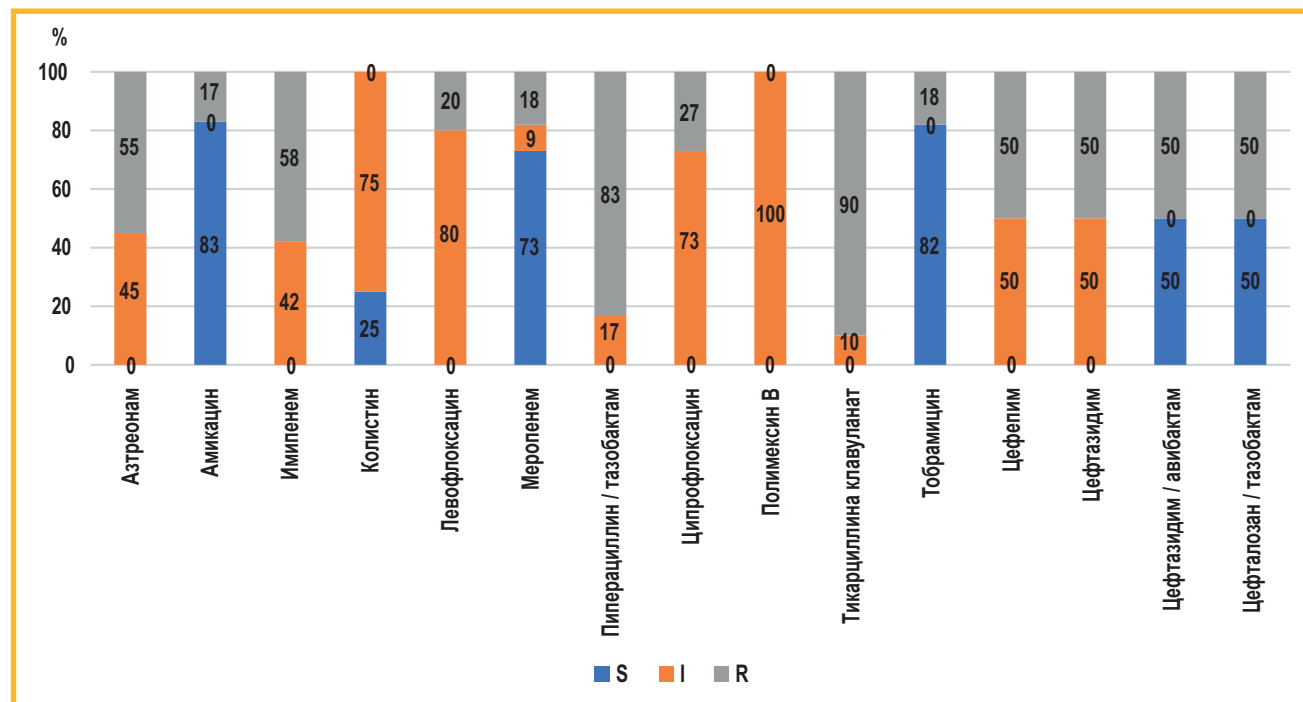


Рисунок. Спектр чувствительности *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам

Примечание: S (*Susceptible*) – чувствительный; I (*Intermediate*) – промежуточный; R (*Resistant*) – резистентный.

Figure. Antibiotic susceptibility of *P. aeruginosa*

Таблица 5
Характеристика микробиологического пейзажа дыхательного тракта и антибактериальной терапии; n (%)Table 5
Microbiological landscape of the respiratory tract and antibiotic therapy; n (%)

Возбудитель*	Всего (n = 74)	Взрослые (n = 16)	Дети (n = 58)
<i>S. pneumoniae</i>	5 (6,8)	0 (0,0)	5 (8,6)
<i>H. influenzae</i>	8 (10,8)	1 (6,2)	7 (12,1)
Хроническое инфицирование <i>P. aeruginosa</i>	14 (18,9)	9 (56,3)**	5 (8,6)
Интермиттирующий высеv <i>P. aeruginosa</i>	12 (16,2)	4 (25,0)	7 (12,0)
<i>S. aureus</i>	12 (16,2)	3 (18,7)	9 (15,5)
MRSA	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (3,4)
Курсы ингаляционных АБП	Всего (n = 69)	Взрослые (n = 18)	Дети (n = 51)
• не проводились	39 (60,9)	6 (33,3)	33 (71,7)
• проводились для эрадикации	24 (37,5)	12 (66,7)	12 (26,1)
• проводились при обострении	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (2,2)
Внутривенные АБП			
• не применялись	35 (51,5)	8 (47,1)	27 (54,0)
• применялись	33 (48,5)	9 (52,9)	24 (47,1)
Таблетированные АБП			
• не применялись	23 (34,8)	6 (33,3)	17 (34,7)
• применялись	43 (65,2)	12 (63,7)	32 (65,3)

Примечание: АБП – антибактериальные препараты; MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; * – расчет проводился по данным медицинской документации; ** – $p < 0,05$ в группе детей и взрослых.

Note: *, calculated according to the medical records; ** – $p < 0.05$ in the group of children and adults.

ства курсов внутривенных АБП в год в общей группе составила 1,0 (0,0; 1,0); среди взрослых – 2,0 (1,0; 3,0).

Муколитическая и другая терапия

Из 48 детей 18 (37,5 %) получали муколитическую терапию в виде ингаляций гипертонического раствора. Из 17 взрослых гипертонический раствор получали 11 (64 %). Длительные (> 3 мес.) курсы ингаляционных бронходилататоров получали 30 (44,8 %) пациентов достоверно чаще взрослые (72,2 %), чем дети (34,7 %); $p = 0,0007$). Курсы ингаляционных глюкокортикостероидов проводились при обострении бронхолегочного процесса у 30 (46,2 %) пациентов (в 4 раза чаще у взрослых (66,7 %) по сравнению с детьми (38,3 %); $p < 0,05$).

Терапия хронического риносинусита назальными глюкокортикостероидами проведена у 13 (19,1 %) пациентов (15,8 % – взрослые, 20,4 % – дети). Неинвазивная вентиляция легких проводилась 2 пациентам (1 взрослый, 1 ребенок). В кислородотерапии нуждались 13 пациентов (1 (5,9 %) взрослый и 12 (18,2 %) детей). Постоянный прием азитромицина назначен 76,2 % пациентов. Кинезитерапия проводилась у 6 (35,3 %) взрослых и 24 (44,4 %) детей.

Согласно полученным данным, у большинства взрослых 16 (76,2 %) пациентов и детей 64 (93,4 %) оперативные вмешательства на легких не проводились. Лобэктомия проводилась у 3 (14,03 %) взрослых и 4 (6,6 %) детей, плевральная пункция – у 1 (4,8 %) взрослого пациента. У 2 (10 %) взрослых наблюдались эпизоды кровохарканья.

Обсуждение

По данным исследования показано, что средний возраст установления диагноза ПЦД у детей – 5 лет – согласуется с таковым у европейских пациентов [17]; у взрослых – 17 лет. *C.E. Kuehni et al.* установлено, что ПЦД встречается чаще, чем принято считать, но во многих европейских странах диагностируется недостаточно и поздно [17]. Считается, что предпосылки для улучшения диагностики включают большую клиническую осведомленность о диагнозе, обследование и лечение пациентов в крупных диагностических центрах [17].

В анамнезе заболевания пациентов с ПЦД изучаемой выборки имеются указания на респираторные симптомы, синуситы и отиты, а потеря слуха чаще встречается в легкой форме. Согласно данным зарубежных авторов, у детей дошкольного и школьного возраста ежедневный влажный кашель на фоне повторных эпизодов бронхита и / или рецидивирующей пневмонии является универсальной находкой при ПЦД, а рецидивирующий отит секреторного типа встречается у 76–100 % детей с ПЦД [18].

При электронной микроскопии преобладают дефекты внутренних и наружных динеиновых ручек, что совпадает с данными литературы [19–21].

По результатам генетического исследования показано, что в небольшой группе пациентов, у которых проводилась ДНК-диагностика, наиболее часто при ПЦД встречались генетические варианты в генах *DNAH5* и *HYDIN*, а генетические варианты в генах

DNAI1 DNAH11, CCDC39, OFD1 регистрировались реже. Учитывая небольшое количество данных, можно заключить, что требуются дальнейшие исследования генетических особенностей ПЦД в РФ.

Функция легких была снижена как у взрослых, так и у детей, но в значительной степени снижение отмечено у взрослых пациентов. Это снижение можно связать с несвоевременно поставленным диагнозом, отсутствием адекватной терапии и контроля за микрофлорой дыхательных путей, что в итоге приводит к снижению функции легких.

При анализе микробиологического статуса у пациентов с ПЦД достоверно чаще показана высокая доля *P. aeruginosa*, особенно после 18 лет. Согласно зарубежным данным, в раннем детстве в мокроте обычно выявляется флора ротоглотки, включая *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. aureus*, в то время как *P. aeruginosa* (сначала гладкие, а затем мукоидные колонии) и другие грамотрицательные патогены, преобладают в более старшем возрасте [22]. Также мукоидная *P. aeruginosa* обнаруживается у 5 % пациентов с ПЦД моложе 19 лет [23]. Согласно результатам лонгитудинального исследования *M.C. Alanin et al.* [22], *P. aeruginosa* является распространенным и важным патогеном при ПЦД, ежегодно колонизируя 15–47 % пациентов. Так, хроническое инфицирование *P. aeruginosa* отмечено у 56,3 % взрослых пациентов ($p < 0,05$), табл. 5. Можно заключить, что *P. aeruginosa* превалирует в структуре микробных патогенов и у взрослых встречается чаще.

При исследовании чувствительности *P. aeruginosa* показана высокая резистентность патогена к основным классам АБП, что затрудняет выбор адекватной терапии.

По данным анализа чувствительности *H. influenzae* показано наличие резистентности к ампициллину и чувствительность при высоких дозах — к амоксициллину / клавуланату и моксифлоксацину, что отличается от чувствительности *H. influenzae* к данным АБП у детей без ПЦД [24].

Известно, функция легких пациентов с ПЦД может стабилизироваться после диагностики и адекватной терапии (оптимальные дозы и курс АБТ — 14 дней, по показаниям — использование ингаляционных АБП) [17, 25].

В исследуемой выборке пациентов ингаляционные АБП для лечения хронической легочной инфекции в основном использовались у взрослых, среди большинства детей курсы ингаляционных АБП не проводились, внутривенные курсы АБТ проводились редко, продолжительность курса не превышала 7 дней.

Согласно рекомендациям, у большинства пациентов в качестве муколитической терапии применялся ингаляционный гипертонический раствор курсами [6]. Кинезитерапия использовалась редко и в основном у детей, несмотря на высокий уровень доказательности данного вида терапии [6].

Заключение

По результатам исследования на ограниченной выборке пациентов с ПЦД показано, что проблемы свое-

временной диагностики, организации динамического наблюдения и адекватного лечения на сегодняшний день актуальны для российских пациентов и их требуется решать. Создание регистра пациентов с ПЦД в будущем позволит изучать заболевание, поможет сформировать требования к алгоритму по генетической диагностике, определять стратегии АБТ и решать многие вопросы организации помощи пациентам.

Литература

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.
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.
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. Primary ciliary dyskinesia. [Updated: 2019]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaya G.M. et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>
6. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
7. 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.
8. Фролов П.А., Колганова Н.И., Овсянников Д.Ю. и др. Возможности ранней диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (1): 107–114. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114.
9. Асманов А.И., Злобина Н.В., Радциг Е.Ю. и др. Полипозный пансинусит с деформацией наружного носа у ребенка 8 лет с синдромом первичной цилиарной дискинезии. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82 (5): 61–63. DOI: 10.17116/otolrino201782561-63.
10. Богорад А.Е., Мизерницкий Ю.Л., Дьякова С.Э. и др. Особенности генотипа у детей с первичной цилиарной дискинезией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63 (4): 241. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018.
11. Башта С.А., Маркова Ю.А., Чулкова Е.С., Кожуев В.В. Первичная цилиарная дискинезия (клиническое наблюдение у двух сиблингов). *FORCIPE*. 2019; 2: 67. Доступно на: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/1058> [Дата обращения: 20.12.22].
12. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
13. Поликарпова С.В., Жилина С.В., Кондратенко О.В. И др. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. М.: Триада: 2019.
14. Министерство здравоохранения РФ. Методы бактериологического исследования условно патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии: Методические рекомендации. М.; 1991. Доступно на: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> [Дата обращения: 17.07.22].
15. МАКМАХ. Клинические рекомендации. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов

- к антимикробным препаратам (2021)». Доступно на: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> [Дата обращения: 17.08.22].
16. The European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf [Accessed: August 17, 2022].
 17. 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.
 18. Mirra V., Werner C., Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 135. DOI: 10.3389/fped.2017.00135.
 19. Chilvers M.A., Rutman A., O’Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (3): 518–524. DOI: 10.1016/s0091-6749(03)01799-8.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
 23. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M. 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.
 24. Тулулов Д.А., Карпова Е.П. Антибактериальная терапия острых инфекций верхнего отдела дыхательных путей у детей. *Медицинский совет.* 2018; (11): 58–62. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-58-62.
 25. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. 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.

Поступила: 20.12.22
Принята к печати: 03.03.23

References

1. Novak A.A., Mizernitskiy Y.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.
2. Bogorad A.E., D’yakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to diagnosis and therapy]. *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. Primary ciliary dyskinesia. [Updated: 2019]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>
6. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
7. 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.
8. Frolov P. A., Kolganova N. I., Ovsyannikov D. Yu. [Possibilities of early diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo.* 2022; 101 (1): 107–114. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-107-114 (in Russian).
9. Asmanov A.I., Zlobina N.V., Radtsig E.Y. et al. [Polypous pansinusitis with the deformation of the external nose in a 8 year-old child presenting with the primary ciliary dyskinesia syndrome]. *Vestnik otorinolaringologii.* 2017; 82 (5): 61–63. DOI: 10.17116/otorino201782561-63 (in Russian).
10. Bogorad A.E., Mizernitskiy Yu.L., D’yakova S.E. et al. [Features of the genotype in children with primary ciliary dyskinesia]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63 (4): 241. DOI: 10.21508/1027-4065-congress-2018 (in Russian).
11. Bashta S.A., Markova Yu.A., Chulkova E.S., Kozhuev V.V. [Primary ciliary dyskinesia (clinical observation in two siblings)]. *FORCIPE.* 2019; 2: 67. Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/1058> [Accessed: December 20, 2022] (in Russian).
12. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
13. Polikarpova S.V., Zhilina S.V., Kondratenko O.V. et al. [Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis]. Moscow: Triada; 2019 (in Russian).
14. Ministry of Health of the RSFSR. [Methods of bacteriological research of conditionally pathogenic microorganisms in clinical microbiology: Guidelines]. Moscow; 1991. Available at: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm> [Accessed: July 17, 2022] (in Russian).
15. IACMAC. [Clinical guidelines. IACMAC recommendations “Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs (2021)”]. Available at: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> [Accessed: August 17, 2022] (in Russian).
16. The European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf [Accessed: August 17, 2022].
17. 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.
18. Mirra V., Werner C., Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 135. DOI: 10.3389/fped.2017.00135.
19. Chilvers M.A., Rutman A., O’Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (3): 518–524. DOI: 10.1016/s0091-6749(03)01799-8.
20. 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.
21. 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.
22. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
23. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M. 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.
24. Тулулов Д.А., Карпова Е.П. [Acute upper respiratory tract infections in children: antibiotic therapy]. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (11): 58–62. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-58-62 (in Russian).
25. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. 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.

Received: December 20, 2022
Accepted for publication: March 03, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Николаева Евгения Доржиевна — научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: eugenia786@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-3048>)

Evgenija D. Nikolaeva, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: eugenia786@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-3048>)

Овсянников Дмитрий Юрьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 959-88-00 (доб. 1508); e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Dmitry Y. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pediatrics Department, The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (495) 959-88-00 (add. 1508); e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Стрельникова Валерия Алексеевна — ассистент кафедры педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 959-88-00 (доб. 1508); e-mail: doc.strelnikova@mail.ru (SPIN: 2567-2850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>)

Valeriya A. Strel'nikova, Department Assistant, Department of Pediatrics, The Peoples' Friendship University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (495) 959-88-00 (add. 1508); e-mail: doc.strelnikova@mail.ru (SPIN: 2567-2850; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>)

Поляков Дмитрий Петрович — к. м. н., заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», доцент кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 779-16-71; e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

Dmitry P. Polyakov, Candidate of Medicine, Head of the Pediatric Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 779-16-71; e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

Тронза Татьяна Васильевна — руководитель направления лабораторных исследований лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (495) 974-96-46 (доб. 2646); e-mail: tronza@cmd.su (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0606-0747>)

Tat'yana V. Tronza, Head of Laboratory Research, Laboratory of Clinical Microbiology and Human Microbial Ecology, Federal Budgetary Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology", Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (495) 974-96-46 (add. 2646); e-mail: tronza@cmd.su (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0606-0747>)

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

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

Фатхуллина Ирина Ринатовна — врач-педиатр научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика

Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

Irina R. Fatkhullina, Pediatrician, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: irina_hatmulina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8005-5121>)

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

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

Щагина Ольга Анатольевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-81-10; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Ol'ga A. Shchagina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of DNA Diagnostics, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics No.1, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-81-10; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

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

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

Stanislav A. Krasovsky, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

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

Tatiana A. Kyian, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and

Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovata87@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8281-1162>, Scopus ID: 57205414678)

Жекайте Елена Кястутисовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник, врач-педиатр отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekaite, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Pediatrician, Department of Cystic Fibrosis, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution “Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region”; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Участие авторов

Николаева Е.Д. — создание базы данных, консультации пациентов, подготовка текста статьи

Овсянников Д.Ю. — создание базы данных, консультации пациентов, подготовка статьи

Стрельникова В.А. — создание базы данных, консультации пациентов, подготовка статьи

Поляков Д.П. — сбор базы данных и обследование пациентов

Тронза Т.В. — проведение микробиологических исследований и их анализ

Карпова О.А. — создание базы данных, консультации пациентов

Фатхуллина И.Р. — подготовка текста статьи

Жекайте Е.К. — создание базы данных, консультации пациентов

Брагина Е.Е. — проведение трансмиссионной электронной микроскопии, подготовка текста статьи

Шагина О.А. — ДНК-диагностика, анализ полученных данных, подготовка текста статьи

Красовский С.А. — создание базы данных, консультации пациентов

Киян Т.А. — организация диагностики пациентов

Старинова М.А. — статистическая обработка базы данных

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors Contribution

Nikolaeva E.D. — creation of the database, patient consultations, preparation of the text of the article

Ovsyannikov D.Yu. — creation of the database, patient consultations, preparation of the article

Strel'nikova V.A. — creation of the database, patient consultations, preparation of the article

Polyakov D.P. — database collection and patient examination

Tronza T.V. — microbiological research and analysis

Karpova O.A. — database creation, patient consultations

Fatkullina I.R. — preparation of the text of the article

Zhekaite E.K. — database creation, patient consultations

Bragina E.E. — transmission electron microscopy, preparation of the text of the article

Shchagina O.A. — DNA diagnostics, analysis of the obtained data, preparation of the text of the article

Krasovskiy S.A. — database creation, patient consultations

Kyian T.A. — organization of patient diagnostics

Starinova M.A. — database aggregation

All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the article concept, writing and editing the text, checking and approving the text of the article.