

Обратимость бронхиальной обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в обоснование коррекции ингаляционной терапии

Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Новак, Т.Н. Пронькина, Е.С. Рынгаченко, Л.В. Соколова, С.Э. Дьякова, И.Е. Зорина, П.А. Шатоха, А.Р. Шудуева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Reversibility of bronchial obstruction in patients with primary ciliary dyskinesia to justify correction of inhalation therapy

Yu.L. Mizernitskiy, A.A. Novak, T.N. Pronkina, E.S. Ryngachenko, L.V. Sokolova, S.E. Diakova, I.E. Zorina, P.A. Shatokha, A.R. Shudueva

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования. Оценка обратимости бронхиальной обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в группах с сопутствующим аллергическим воспалением и без него, а также определение целесообразности использования ингаляционных бронхолитических препаратов у пациентов с первичной цилиарной дискинезией.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ результатов оценки объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) до и после ингаляции бронхолитика и исследование зависимости обратимости обструкции от наличия маркеров атопии.

Результаты. Из 100 пациентов у 63 (63%) выявлены маркеры атопии, у 37 (37%) эти маркеры не обнаружены ($p \leq 0,05$). При сравнении ОФВ₁ у детей с аллергической отягощенностью ($n=63$) и в отсутствие таковой ($n=37$) выявлено, что у пациентов с маркерами атопии обструктивные изменения, определяемые при спирометрии, встречались на 14,2% чаще ($p \leq 0,05$). Обратимость бронхиальной обструкции зарегистрирована у 24 (24%) пациентов, из которых у 21 (87,5%) выявлены маркеры атопии ($p \leq 0,05$). У детей с сопутствующей аллергической отягощенностью и снижением ОФВ₁ обратимость обструкции обнаружена в 15 (48,4%) случаях ($p \leq 0,05$). Выявлено, что у пациентов с наличием маркеров атопии и ОФВ₁ $\leq 80\%$ обратимость обструкции встречается на 42,8% чаще, чем в группе пациентов с нормальным ОФВ₁ ($p \leq 0,05$).

Заключение. Большинство пациентов с первичной цилиарной дискинезией ($n=63$) имеют маркеры атопии, преимущественно за счет изолированного повышения уровня общего IgE в сыворотке крови ($p \leq 0,05$). Снижение ОФВ₁ $\leq 80\%$ у детей с аллергической отягощенностью определялось на 14,2% чаще, чем в группе детей в отсутствие таковой ($p \leq 0,05$). У большинства пациентов с аллергическим фенотипом зарегистрирована обратимость обструкции после пробы с бронхолитиком. Таким образом, всем пациентам с первичной цилиарной дискинезией и наличием маркеров атопии рекомендовано проведение пробы с бронхолитиком, а при выявлении обратимости обструкции целесообразно добавление в терапию бронхолитического препарата.

Ключевые слова: дети, первичная цилиарная дискинезия, ОФВ₁, маркеры атопии, обратимость бронхиальной обструкции, бронхолитик.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Пронькина Т.Н., Рынгаченко Е.С., Соколова Л.В., Дьякова С.Э., Зорина И.Е., Шатоха П.А., Шудуева А.Р. Обратимость бронхиальной обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в обоснование коррекции ингаляционной терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(2): 86–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-86-91

Purpose. To assess the reversibility of bronchial obstruction in patients with primary ciliary dyskinesia in groups with and without concomitant allergic inflammation, with the aim of a differentiated approach to inhalation therapy and the validity of prescribing bronchodilators.

Material and methods. Retrospective analysis of the results of FEV₁ before and after inhalation of a bronchodilator and study of the dependence of the reversibility of obstruction on the presence of atopy markers.

Results. Of 100 patients, 63% ($n=63$) had atopy markers; 37% ($n=37$) did not have these markers ($p \leq 0,05$). When comparing the FEV₁ indicator in children with the presence of allergic burden ($n=63$) and in the absence of it ($n=37$), it was found that in patients with markers of atopy, obstructive changes identified during spirometry were 14.2% more common ($p \leq 0,05$). Reversibility of bronchial obstruction was recorded in 24% ($n=24$), of which 87.5% ($n=21$) of patients had markers of atopy ($p \leq 0,05$). In children with concomitant allergic burden and a decrease in FEV₁, reversibility of obstruction was detected in 48.4% ($n=15$) of cases ($p \leq 0,05$). It was revealed that in patients with the presence of atopy markers and a decrease in FEV₁ $\leq 80\%$, reversibility of obstruction occurs 42.8% more often compared to the group of patients with a normal level of FEV₁ ($p \leq 0,05$).

Conclusions. The vast majority of patients with primary ciliary dyskinesia ($n=63$) have markers of atopy, mainly due to an isolated increase in total IgE in the blood serum ($p \leq 0,05$). A decrease in FEV₁ $\leq 80\%$ in children with allergies was detected 14.2% more often compared to the group of children without it ($p \leq 0,05$). In the vast majority of patients with an allergic phenotype, reversibility of obstruction was observed after a test with a bronchodilator. Thus, all patients with primary ciliary dyskinesia and the presence of atopy markers are recommended to undergo a test with a bronchodilator, and if reversibility of obstruction is detected, it is advisable to add a bronchodilator drug to therapy.

Key words: children, primary ciliary dyskinesia, atopy markers, reversibility of bronchial obstruction, bronchodilator.

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Novak A.A., Pronkina T.N., Ryngachenko E.S., Sokolova L.V., Diakova S.E., Zorina I.E., Shatokha P.A., Shudueva A.R. Reversibility of bronchial obstruction in patients with primary ciliary dyskinesia to justify correction of inhalation therapy. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69(2): 86–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-86-91

Первичная цилиарная дискинезия — редкое, генетически детерминированное заболевание, наследуемое преимущественно по аутосомно-рецессивному типу, которое характеризуется нарушением ультраструктуры и двигательной функции ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур [1–6]. Сопутствующие функциональные и структурные дефекты ресничек нарушают мукоцилиарный клиренс, обуславливая мукостаз в нижних дыхательных путях. Это способствует поддержанию хронического нейтрофильного воспаления 1-го типа и повышенного уровня провоспалительных цитокинов, обусловленных рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями. В результате ухудшается функция легких и замедляется процесс выздоровления после инфекционных заболеваний.

Для первичной цилиарной дискинезии характерны ранняя манифестация клинических симптомов и тотальное поражение всех отделов респираторного тракта [7–9]. Поражение ЛОР-органов проявляется в виде хронических рецидивирующих синуситов и отитов, которые приводят к нарушению функции слухового аппарата и возникновению тугоухости [10–13]. Поражение нижних отделов дыхательных путей характеризуется рецидивирующими брон-

хитами и пневмониями, при которых часто требуются стационарное лечение и системная антибактериальная терапия [14]. Кроме того, у отдельных пациентов выявляется нарушение репродуктивной функции, обусловленное дефектом в жгутиках сперматозоидов и подвижных ресничках в маточных трубах [15–20].

Несвоевременная диагностика первичной цилиарной дискинезии приводит к прогрессирующему снижению функции легких и может иметь инвалидизирующие последствия [21]. В настоящее время нет «золотого стандарта» диагностики первичной цилиарной дискинезии, диагноз устанавливается исходя из клинического симптомокомплекса и результатов инструментальных, функциональных исследований. Важное место занимает функциональная диагностика с целью оценки функции внешнего дыхания; при спирометрии, как правило, выявляются обструктивные и смешанные нарушения [1, 22–25].

Вариабельность клинических симптомов поражения легких требует индивидуального подхода к тактике лечения [25]. Характер и распространенность бронхолегочных воспалительных изменений определяют тяжесть и прогноз заболевания [21]. Как правило, у пациентов с первичной цилиарной дискинезией при аускультации выслушиваются разнокалиберные влажные и сухие свистящие хрипы. По данным инструментального исследования, мультиспиральной компьютерной томографии легких могут выявляться изменения по типу бронхоэктазии и/или ателектазов. При указанных проявлениях важным ключевым моментом лечения является ингаляционная терапия, направленная на снижение вязкости мокроты и улучшение ее эвакуации, так как застой слизи в нижних дыхательных путях приводит к мукостазу, персистенции инфекционно-воспалительного процесса. При морфологической оценке мокроты M. Blunter, M. Kokks, L. Wittebols обнаружили большое содержание дисфункциональных нейтрофилов, ингибирующих эффероцитоз, что способствовало поддержанию воспаления в нижних дыхательных путях [цит. по 26]. Кроме того, по данным S.D. Sageli соавт. [20], выявлена корреляция уровня воспалительных маркеров мокроты (нейтрофильная эластаза мокроты, интерлейкин-1 β , интерлейкин-8, альфа-фактор некроза опухоли) с функциональным состоянием легких. Поскольку терапия при первичной цилиарной дискинезии не носит специфического характера, к основным ее направлениям относятся ликвидация воспалительных изменений, а также улучшение дренажной функции слизистой оболочки респираторного тракта [1, 27, 28]. Важно постоянное проведение терапии. По данным исследования, проведенного V. Fein и соавт. [29], по выявлению факторов риска ухудшения функции легких у пациентов с хорошей приверженностью к лечению объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в конце периода

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева и проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии, засл. работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000–0002–0740–1718 e-mail: yulmiz@mail.ru

Новак Андрей Александрович — науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9398–2215

Пронькина Тамара Николаевна — врач-ординатор Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0007–5811–7710

Рынгаченко Елизавета Сергеевна — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–8612–2126

Соколова Людмила Вильевна — к.м.н., зав. клиническим отделением пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–2376–0518

Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–3445–4903

Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–1963–4313

Шатоха Полина Александровна — науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–2324–2454

Шудуева Амина Руслановна — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–6956–1418

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

наблюдения был выше, чем у детей с низкой приверженностью ($-0,15 \pm 0,88$ л против $-2,63 \pm 1,79$ л; $p < 0,01$) [29]. В свою очередь, V.A. Fegago и соавт. [30] в исследовании по оценке функции легких у пациентов с первичной цилиарной дискинезией отметили значение адекватной терапии; недостаточное лечение служит одной из возможных причин ухудшения функции легких. Эти данные позволяют предположить, что снижение легочной функции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией может быть предотвращено ранним вмешательством и проведением постоянной терапии в индивидуально подобранном объеме каждому пациенту [30]. В качестве базисного лечения у пациентов с первичной цилиарной дискинезией обычно рекомендуется использование различных муколитических препаратов, действие которых направлено на улучшение реологических свойств мокроты и усиление ее выведения. По мнению G.E. Phillips и соавт. [31], выполнение физических упражнений перед очищением дыхательных путей может значительно увеличить мукоцилиарный клиренс и более эффективно для бронходилатации, чем β_2 -агонисты [31]. В исследовании, проведенном Y.Y. Koh и соавт. (2000) [32], не выявлено взаимосвязи между применением ингаляций с бронхолитиком и улучшением функции легких. С целью активации дренажной функции применяется ингаляционная терапия гипертоническими растворами хлорида натрия различной концентрации, что является преимущественным и имеет большую доказательную базу у пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Однако такой подход может быть сопряжен с рядом таких нежелательных эффектов, как усиление кашля, бронхоспазм, одышка, раздражение верхних дыхательных путей, стеснение в грудной клетке [33]. Чтобы минимизировать указанные проявления, возможно применение гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой, которая дает увлажняющий эффект, снижая гиперреактивность бронхов и уменьшая выраженность воспаления в дыхательных путях [33, 34].

У пациентов с первичной цилиарной дискинезией также часто применяются ингаляции с бронхолитическими препаратами, которые влияют на тонус гладкой мускулатуры бронхов и составляют важное звено в терапии заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом. Бронхолитические препараты используются, как правило, при гиперреактивности бронхов, вызванной повышенной чувствительностью нижних дыхательных путей к неспецифическим раздражителям и специфическим агентам. При первичной цилиарной дискинезии доказано, что воспалительные изменения в дыхательных путях имеют нейтрофильный характер и редко сопровождаются сопутствующей аллергической патологией, на основании чего можно сделать вывод о нецелесообразности исполь-

зования бронхолитических средств [35]. Однако хроническое воспаление и персистирующий инфекционный процесс, обусловленный нарушением мукоцилиарного клиренса, приводят к нарушению выведения слизи, застою мокроты, увеличению ее объема и вязкости, вызывая бронхоспазм даже без наличия сопутствующих аллергических заболеваний. Таким образом, увеличение объема мокроты приводит к бронхообструкции механического генеза, и требует применения бронхолитических средств.

Одним из важных показателей, на который следует ориентироваться при назначении бронхолитической терапии, служит степень обратимости бронхиальной обструкции после применения бронходилататора (проба считается положительной, если прирост ОФВ₁ составил $\geq 12\%$ или 240 мл). При положительном результате этой пробы пациентам с первичной цилиарной дискинезией целесообразно добавлять в базисную ингаляционную терапию дополнительно бронхолитический препарат.

Цель исследования: оценка обратимости бронхиальной обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией в группах с сопутствующим аллергическим воспалением и без него, а также целесообразности использования ингаляционных бронхолитических препаратов у пациентов с первичной цилиарной дискинезией.

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы выписные эпикризы 100 пациентов с диагнозом «первичная цилиарная дискинезия», которые проходили стационарное лечение в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, в Москве с 2015 по 2023 г.

Критерии включения: возраст пациентов от 4 до 17 лет с диагнозом первичная цилиарная дискинезия, установленным на основании анамнеза заболевания, клинической картины, а также по данным результатов лабораторного и инструментального исследований: выявления нарушений при микроскопии цилиарного эпителия слизистой оболочки полости носа и/или выявления соответствующих мутаций, ответственных за развитие первичной цилиарной дискинезии и наличие добровольного информированного согласия на проведение обследования и лечения.

Критерии исключения: возраст младше 4 лет и старше 18 лет, а также отсутствие добровольного информированного согласия.

При анализе данных выписных эпикризов оценивали следующие параметры: наилучшее зарегистрированное значение ОФВ₁, проба с бронхолитиком (обратимая обструкция дыхательных путей определялась как ОФВ₁ $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл по сравнению с исходным значением). Учитываемыми маркерами атопии были самый высокий за весь период пребывания пациента в стационаре уровень сывороточного IgE,

выходящий за рамки возрастной нормы, и абсолютное количество эозинофилов $\geq 0,3$ тыс/мкл.

Клинико-диагностическое обследование в виде спирометрии проводили на аппарате Jaeger type masterscreen—body. Все пациенты выполняли стандартные инструкции перед оценкой функции внешнего дыхания, а именно: воздерживались от ингаляционной бронхолитической терапии не менее чем за 8 ч до процедуры оценки функции внешнего дыхания. Результаты функционального исследования оценивал врач диагностики.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10.0.1011 (Stat Soft Inc., США). Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана, $[Q_1; Q_3]$ — интерквартильный размах. Достоверность различий одноименных показателей осуществляли методами непараметрической вариационной статистики с использованием критерия U Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение

При оценке аллергологического профиля учитывали абсолютное количество эозинофилов и наибольший уровень общего IgE в сыворотке крови за весь период пребывания пациента в стационаре, максимальный уровень общего IgE в среднем регистрировался в возрасте 9 [8,5; 10,5] лет. В этом возрасте зарегистрированы максимальные показатели атопии по данным лабораторного исследования. У 63% ($n=63$) пациентов из общей группы выявлены один из показателей или сочетание двух показателей маркеров атопии, у 37% ($n=37$) детей эти маркеры не выявлены ($p \leq 0,05$). Таким образом, у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией выявлена аллергическая отягощенность.

Среди пациентов с аллергической отягощенностью сочетание двух маркеров атопии встречалось у 30,1% ($n=22$), изолированное повышение уровня сывороточного IgE — у 66,67% ($n=42$; $p \leq 0,05$). Медиана абсолютного количества эозинофилов составляла 0,42 [0,45; 0,49] тыс/мкл, что выше среднестатистического значения в общей популяции здоровых детей, у которых она составляла 0,21 тыс/мкл [36]. Медиана уровня сывороточного IgE составляла 120,2 [184,0; 214,2] МЕ/мл, указанный уровень повышения служит прогностически значимым маркером аллергического воспаления. Мы выявили, что у пациентов с первичной цилиарной дискинезией аллергический фенотип чаще характеризовался изолированным повышением уровня сывороточного IgE.

Основным показателем нарушения проводимости бронхиального дерева служит ОФВ₁. Медиана ОФВ₁ составила 81,5 [78,3; 86,7] % и находилась на нижней границе нормы, что полностью совпадает с данными зарубежных авторов F.S. Halbeisen, A. Jose, de S. Jong, которыми проведено ретроспективное исследование по оценке функции внешнего дыхания у детей с пер-

вичной цилиарной дискинезией — средний ОФВ₁ составил 81 [78; 83] % с гетерогенностью $I_2 \div 78\%$ [цит. по 20]. При оценке показателей функции внешнего дыхания среди пациентов различных возрастных групп особое внимание обращала группа пациентов в возрасте 6–9 лет, у которых выявлены минимальные изменения ОФВ₁ [21]. Снижение ОФВ₁ в общей группе пациентов с первичной цилиарной дискинезией ($n=100$) выявлено у 44% ($n=44$), среди которых среднее значение ОФВ₁ составляло $65,6 \pm 9,5\%$, что свидетельствовало об умеренных нарушениях вентиляционной функции легких [37]. Обструктивные нарушения сопровождались наличием маркеров атопии у 70,5% ($n=31$) пациентов, в то время как у 29,5% ($n=13$) маркеры атопии отсутствовали ($p \leq 0,05$). Выявлено, что аллергический компонент значительно влияет на функциональное состояние легких, вызывая бронхоспазм у пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Однако у 30% пациентов без сопутствующей аллергической отягощенности также выявлены обструктивные нарушения. Указано, что из группы пациентов, имеющих маркеры атопии ($n=63$), ОФВ₁ $\leq 80\%$ наблюдался у 49,2% ($n=31$), у остальных 50,8% ($n=32$) пациентов ОФВ₁ был в рамках референсных значений ($p \leq 0,05$). Выявлено, что пациенты с первичной цилиарной дискинезией и наличием маркеров атопии в равной степени имели низкий и нормальный уровень ОФВ₁. В группе пациентов без маркеров атопии ($n=37$) у 35% ($n=13$) отмечено снижение ОФВ₁ $\leq 80\%$, а у 65% ($n=24$) скоростные показатели функции внешнего дыхания были в пределах должных значений ($p \leq 0,05$). У большинства пациентов без аллергической отягощенности ОФВ₁ находился в рамках должных значений. Таким образом, в группе пациентов с первичной цилиарной дискинезией без маркеров атопии ОФВ₁ $\geq 80\%$ встречался на 14,2% чаще, чем в группе пациентов с первичной цилиарной дискинезией и сопутствующей аллергической отягощенностью ($p \leq 0,05$).

Обратимость бронхиальной обструкции выражалась в приросте ОФВ₁ $\geq 12\%$ после ингаляции бронхолитического препарата. Положительная проба с бронхолитиком, независимо от первоначального уровня ОФВ₁, выявлена у 24% ($n=24$) больных, из которых 87,5% ($n=21$) имели аллергическую отягощенность ($p \leq 0,05$). Медиана прироста ОФВ₁ составляла 22,5 [25,4; 29,0] % и свидетельствовала о статистически значимом приросте скоростных показателей. При оценке ОФВ₁ в группе пациентов с маркерами атопии обратимость обструкции выявлена у 33,3% ($n=21$), из которых у 71,4% ($n=15$) она была сопряжена со снижением ОФВ₁, а у 28,6% ($n=6$) показатели функции внешнего дыхания были в пределах нормы ($p \leq 0,05$).

По результатам настоящего исследования мы выявили, что у пациентов с сопутствующей аллергической отягощенностью и ОФВ₁ $\leq 80\%$ обратимость

обструкции встречается на 42,8% чаще, чем в группе пациентов с нормальным ОФВ₁ ($p \leq 0,05$). Обратимость обструкции у пациентов без маркеров атопии ($n=37$) встречалась в 8,1% случаев ($n=3$) ($p \leq 0,05$). Обратимость обструкции, сопряженная со снижением ОФВ₁, у пациентов с аллергической отягощенностью встречалась на 33% чаще, чем у пациентов без маркеров атопии. При сравнении двух групп пациентов в зависимости от наличия аллергической отягощенности мы установили, что обратимость бронхиальной обструкции встречалась на 24,9% чаще у пациентов с первичной цилиарной дискинезией и наличием маркеров атопии ($p \leq 0,05$). Мы выявили корреляцию и прямо пропорциональную связь между снижением ОФВ₁ и наличием обратимости обструкции у пациентов с аллергической отягощенностью ($p \leq 0,05$), несмотря на то, что по данным других исследователей такой взаимосвязи выявить не удалось [35].

Выводы

1. По результатам исследования, у 63% детей с первичной цилиарной дискинезией выявлена сопутствующая аллергическая отягощенность, наличие маркеров атопии, преимущественно за счет изолированного повышения общего уровня IgE ($p \leq 0,05$).
2. Снижение ОФВ₁ зарегистрировано у 44% ($n=100$) пациентов, из которых большинство имели маркеры атопии. Выявлено, что воспаление Th2 типа

в дыхательных путях, обусловленное аллергическим компонентом, значительно влияет на ОФВ₁ и обратимость бронхиальной обструкции, однако у 29,5% ($n=13$) пациентов с исходным снижением ОФВ₁ маркеры атопии не выявлены ($p \leq 0,05$). В группе пациентов с аллергическим фенотипом ($n=63$) ОФВ₁ имел в равной степени нормальный и сниженный уровень (51,8 и 49,2% соответственно; $p \leq 0,05$).

3. Обратимость обструкции у пациентов с первичной цилиарной дискинезией выявлена у 24% детей, из которых 87,5% ($n=21$) имели аллергический фенотип ($p \leq 0,05$). При этом среди пациентов со сниженным ОФВ₁ обратимость обструкции наблюдалась у 48,4% ($n=15$; $p \leq 0,05$). Таким образом, у пациентов с наличием маркеров атопии снижение ОФВ₁ прямо пропорционально взаимосвязано с обратимостью обструкции после ингаляции бронхолитического препарата ($p \leq 0,05$). У пациентов без аллергической отягощенности ОФВ₁ $\geq 80\%$ регистрировался на 14,2% чаще, чем в группе пациентов с маркерами аллергического воспаления ($p \leq 0,05$).

4. Таким образом, всем пациентам с первичной цилиарной дискинезией и наличием маркеров атопии рекомендовано проведение пробы с бронхолитиком; при выявлении обратимости бронхиальной обструкции целесообразно решение вопроса о добавлении в базисную ингаляционную терапию бронхолитического препарата.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. Медицинский Совет 2021; 1: 276–285. [Novak A.A., Mizernitsky Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects. Meditsinskii sovet 2021; 1: 276–285. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2021–1–276–285
2. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2023; 68(1): 39–46. [Novak A.A., Mizernitsky Yu.L. Clinical and genetic variants of primary ciliary dyskinesia in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2023; 68(1): 39–46. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–39–38
3. Strippoli M.P., Frischer T., Barbato A., Snijders D., Maurer E., Lucas J.S.A. et al. ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. Eur Respir J 2012; 39(6): 1482–1491. DOI: 10.1183/09031936.00073911
4. 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
5. 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
6. Rumman N., Fassad M.R., Driessens C., Goggin P., Abdelrahman N., Adwan A. et al. The Palestinian primary ciliary dyskinesia population: first results of the diagnostic and genetic spectrum. Eur Respir Soc 2023; 9(2): 00714–2022. DOI: 10.1183/23120541.00714–2022
7. Bush A., Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. Expert Rev Respir Med 2012; 6: 663–682. DOI: 10.1586/ers.12.60
8. 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
9. Fedakar A., Aydogdu C. Clinical features of neonates treated in the intensive care unit for respiratory distress. The Turkish J Pediatr 2011; 53(2): 173–179. DOI: 10.3109/14767058.2010.551150
10. Günaydin R.Ö., Eroğlu E., Tellioglu B., Emiralioglu N., Uğur Özçelik N., Yalçın E. et al. Evaluation of otorhinolaryngological manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2023; 168: 111520. DOI: 10.1016/j.ijporl.2023.111520
11. Goutaki M., Lam Y.T., Alexandru M., Anagiotos A., Armengot M., Boon M. et al. Characteristics of Otolologic Disease Among Patients With Primary Ciliary Dyskinesia. JAMA Otolaryngology — Head Neck Surg 2023; 149(7): 587–596. DOI: 10.1001/jamaoto.2023.0841
12. Sommer J.U., Schäfer K., Omran H., Olbrich H., Wallmeier J., Blumet A. et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol 2011; 268(3): 383–388. DOI: 10.1007/s00405–010–1341–9

13. Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S., Lucas J.S., Dell S.D., Maureret 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
14. 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
15. Munro N.C., Currie D.C., Lindsay K.S., Ryder T.A., Rutman A., Dewaret 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
16. 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
17. Bogorad A.E., Dyakova S.E., Mizernitsky 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 Russ.)
18. Newman L., Chopra J., Dossett C., Shepherd E., Bercusson A., Carrollet M. et al. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum Reprod Update* 2023; 29(3): 347–367. DOI: 10.1093/humupd/dmad003
19. Jayasena C.N., Sironen A. Diagnostics and Management of Male Infertility in Primary Ciliary Dyskinesia. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(9): 1550. DOI: 10.3390/diagnostics11091550
20. Luongo F.P., Luddi A., Ponchia R., Fusilli P., Cotugno G., Ferrante R. et al. Case report: The CCDC103 variant causes ultrastructural sperm axonemal defects and total sperm immotility in a professional athlete without primary ciliary dyskinesia. *Front Genet* 2023; 14: 1062326. DOI: 10.3389/fgene.2023.1062326
21. Marro M., Leiva-Juárez M.M., D'Ovidio F., Chan J., Raemdonck D.V., Ceulemans L.J. et al. Lung Transplantation for Primary Ciliary Dyskinesia and Kartagener Syndrome: A Multicenter Study. *Transplant Int* 2023; 36: 10819. DOI: 10.3389/ti.2023.10819
22. Mossberg B., Afzelius B.A., Eliasson R., Camner P. On the pathogenesis of obstructive lung disease. A study on the immotile-cilia syndrome. *Scandinavian J Respir Dis* 1978; 59(2): 55–65.
23. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudriet 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
24. Shapiro A.J., Davis S.D., Polineni D., Manion M., Rosenfeld M., Dell S.D. et al. American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(12): e24–e39. DOI: 10.1164/rccm.201805–0819ST
25. Sagel S.D., Davis S.D., Campisi P., Dell S.D. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proceedings of the Am Thor Soc* 2011; 8(5): 438–443. DOI: 10.1513/pats.201103–024SD
26. Blanter M., Cockx M., Wittebols L., Salama S.A., Bondt M.D., Berghmans N. et al. Sputum from patients with primary ciliary dyskinesia contains high numbers of dysfunctional neutrophils and inhibits efferocytosis. *Respir Res* 2022; 23(1): 359. DOI: 10.1186/s12931–022–02280–7
27. Pereira R., Barbosa T., Cardoso A.L., Sá R., Sousa M. Cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia: Similarities and differences. *Respir Med* 2023; 209: 107169. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107169
28. Sagel S.D., Kupfer O., Wagner B.D., Davis S.D., Dell S.D., Ferkole T.W. et al. Airway Inflammation in Children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Ann Am Thoracic Soc* 2023; 20(1): 67–74. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202204–314OC
29. Fein V., Maier C., Schlegelendal A., Denz R., Koerner-Rettberg C., Brinkmann F. Risk factors for the deterioration of pulmonary function in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58(7): 1950–1958. DOI: 10.1002/ppul.26417
30. Ferraro V.A., Castaldo R.J., Tonazzo V., Zanonato S., Carrao S. Lung Function in Children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Children (Basel)*. 2023; 10(2): 290. DOI: 10.3390/children10020290
31. Phillips G.E., Thomas S., Heather S. 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
32. Koh Y.Y., Park Y., Jeong J.H., Bush A. The effect of regular salbutamol on lung function and bronchial responsiveness in patients with primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2000; 117(2): 427–433. DOI: 10.1378/chest.117.2.427
33. Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Шудуева А.Р. Опыт ингаляционного применения гипертонического раствора в пульмонологии детского возраста. *Медицинский Совет* 2022; 12: 36–39 [Mizernitsky Yu.L., Novak A.A., Shudueva A.R. Experience of inhalation application of hypertonic solution in pediatric pulmonology. *Meditsinskii sovet* 2022; 12: 36–39. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2022–16–12–36–39
34. Денисова А.Р., Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., Глухова М.В., Лурье Е.В. Применение гипертонического раствора у детей с острым бронхитом. *Медицинский Совет* 2021; 17: 78–84. [Denisova A.R., Kolosova N.G., Grebeneva I.V., Denisova V.D., Glukhova M.V., Lurie E.V. The use of hypertonic saline in children with acute bronchitis. *Meditsinskii sovet* 2021; 17: 78–84. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2021–17–78–84
35. Levine H., Bar-On O., Nir V., West N., Dizitzer Y., Mussaffi H. et al. Reversible Bronchial Obstruction in Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med* 2022; 11(22): 6791. DOI: 10.3390/jcm11226791
36. Hartl S., Breyer M.K., Burghuber O.C., Offenheimer A., Schrott A., Urban M.H. et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 1901874. DOI: 10.1183/13993003.01874–2019
37. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205

Поступила: 30.01.24

Received on: 2024.01.30

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.