

Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии

А.Е. Богорад, С.Э. Дьякова, Ю.Л. Мизерницкий

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment

A.E. Bogorad, S.E. Diakova, Yu.L. Mizernitsky

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

Первичная цилиарная дискинезия — редкое заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит наследственно обусловленный дефект структуры двигательных ресничек эпителия респираторной системы и аналогичных им структур. Патология относится к группе аутосомно-рецессивных фенотипов с выраженной генетической гетерогенностью. Клинически характеризуется прогрессирующим воспалительным поражением всех отделов дыхательного тракта у детей, снижением фертильной функции у больных старшего возраста; нередко наблюдаются дефекты латерализации и пороки развития органов. Несмотря на яркую клиническую картину, заболевание не всегда своевременно диагностируется, что приводит к быстрому снижению легочной функции, нередко — к неоправданным хирургическим вмешательствам. Цель настоящей статьи — ознакомить широкий круг педиатров и пульмонологов с современными методами диагностики и терапии первичной цилиарной дискинезии.

Ключевые слова: дети, цилиопатия, первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, орфанные заболевания.

Для цитирования: Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 123–133. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133

Primary Ciliary Dyskinesia is an orphan disease from the group of ciliopathies based on genetically determined defect in the structure of the motor cilia of the epithelium of the respiratory system and similar structures. Pathology belongs to the group of autosomal recessive phenotypes with pronounced genetic heterogeneity. It is clinically characterized by a progressive inflammatory lesion of all parts of the respiratory tract in children, a decrease in fertile function in older patients; defects of lateralization and malformations of organs are often observed. Despite a vivid clinical picture, the disease is not always timely diagnosed, which leads to a rapid decrease in pulmonary function, often to unnecessary surgical interventions. The purpose of this article is to familiarize a wide range of pediatricians and pulmonologists with modern methods of diagnostics and therapy of primary ciliary dyskinesia.

Key words: children, ciliopathy, primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, orphan diseases.

For citation: Bogorad A.E., Diakova S.E., Mizernitsky Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 123–133 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133

Первичная цилиарная дискинезия — редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит генетически детерминированный дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины маточных труб, эпендимы желудочков мозга и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Заболевание характеризу-

ется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Приблизительно у 50% пациентов с первичной цилиарной дискинезией наблюдается обратное расположение внутренних органов или изолированная декстрокардия (синдром Картагенера); нередко имеются различные варианты гетеротаксии [1–4]. Распространенность заболевания по данным различных авторов колеблется в пределах от 1:15000 до 1:30000; она существенно выше в изолированных популяциях и среди народностей, в которых традиционно распространены кровнородственные браки [5].

Несмотря на яркую клиническую картину, патология остается недостаточно известной широкому кругу педиатров, что затрудняет ее своевременную диагностику; в наибольшей степени это касается первичной цилиарной дискинезии без обратного расположения внутренних органов. В последние годы международным научным сообществом специалистов по респираторной медицине было выпущено несколько основополагающих согласительных доку-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Богорад Анна Евсеевна — к.м.н., врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0002-2763-7795

e-mail: anna.bogorad@gmail.com

Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3445-4903

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации ORCID: 0000-0002-0740-1718

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ментов, направленных на повышение осведомленности педиатров об этой патологии, где представлены основные критерии диагностики, принципы терапии и наблюдения этих больных [3, 4, 6].

Основные характеристики клеток, имеющих реснички. Строение и функции ресничек. Первичная цилиарная дискинезия относится к группе цилиопатий – заболеваний, в основе которых лежит генетически детерминированный дефект строения ресничек [1, 7]. Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма: реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинномозговой жидкости, сенсорной рецепции, функционировании почечного эпителия, формировании лево-правой асимметрии органов у млекопитающих [8]. Реснички разделяют на 2 большие группы в соответствии с их основной функцией – моторные и сенсорные. Реснички респираторного тракта, клеток эпителия желудка, сперматозоидов и клеток семявыносящего канала у мужчин и маточных труб у женщин, выполняющие двигательную функцию, имеют структуру 9+2; к группе двигательных относят также реснички со структурой 9+0, утратившие центральную пару, но имеющие внутренние и наружные динеиновые ручки (ресничка эмбрионального узла). Сенсорные реснички (аксонема 9+0), называемые также первичными ресничками, функционируют как сенсорные органеллы, обеспечивающие выработку рецепторных молекул и иницирующие ток жидкости); последние представлены в клетках гипофиза, надпочечника, поджелудочной железе, почках, сердце, хрящевой и соединительной ткани, дерме, эпидермисе и на некоторых эмбриональных клетках; к сенсорным относят также реснички на поверхности клеток спи-

рального (кортиева) органа (киноцилии), имеющие структуру 9+2 [9].

Двигательная ресничка представляет собой высоко организованную органеллу (рис. 1), основная функциональная единица которой – аксонема, состоящая из центральной пары микротрубочек, соединенных центральным мостиком, и 9 периферических пар (9+2). Периферические пары (дублеты) микротрубочек связаны между собой нексинными связками, внутренними и наружными динеиновыми ручками, а с центральной парой – радиальными спицами. Динеиновые ручки состоят из тяжелых, промежуточных и легких полипептидных цепей; движение ресничек происходит вследствие скольжения дублетов, которое обеспечивается АТФ-зависимой активностью динеиновых ручек. В норме движение состоит из двух фаз: сильного удара в выпрямленном относительно вертикальной оси состоянии и мягкого возвращения в исходное положение, что в целом создает ундулирующий (хлыстообразный) характер движения [6]; частота биения ресничек в организме человека составляет 10–15 Гц (В.А. Afzelius, 1985; цит. по [1]).

Сложная морфология реснички подразумевает большое разнообразие структурных нарушений, способных влиять на ее функцию и приводить либо к нарушению движения, либо к полной неподвижности. Выделяют не менее 18 вариантов нарушений ультраструктуры, которые представляют собой общепринятый стандарт при описании особенностей морфологии реснички. Чаще всего наблюдаются полное отсутствие или аномалии структуры наружных и внутренних динеиновых ручек, увеличение или уменьшение числа пар микротрубочек; отсутствие или появление дополнительной центральной пары; вместе с тем у ряда больных с первичной цилиарной

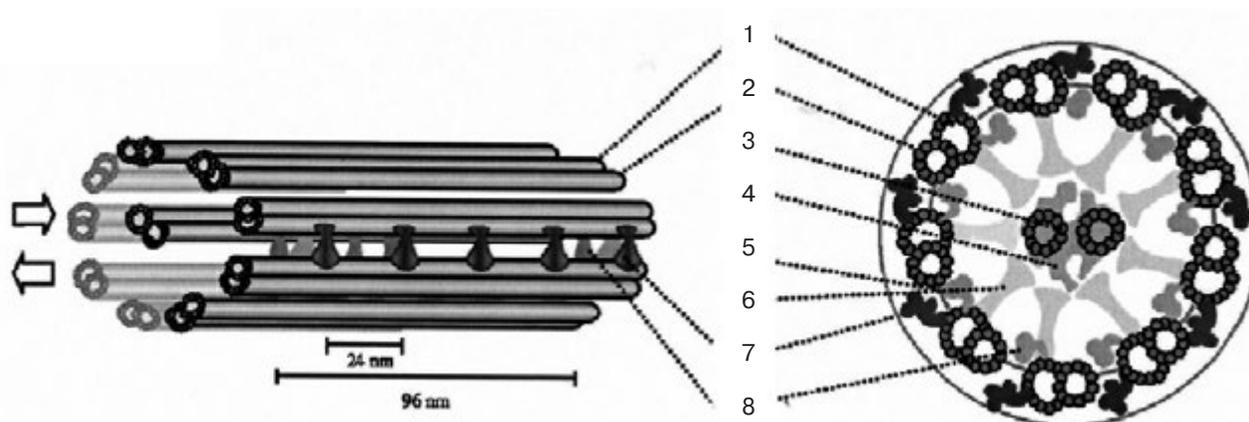


Рис. 1. Структура аксонемы реснички (I). Приводится в адаптированном варианте по [8].

1 – микротрубочки А; 2 – микротрубочки В; 3 – центральная пара; 4 – оболочка центральной пары; 5 – нексиновая связка; 6 – радиальная спица; 7 – наружные динеиновые ручки; 8 – внутренние динеиновые ручки. Дополнительные объяснения в тексте.

Fig. 1. Structure diagram of the axoneme of cilia (I), adapted from [8].

1 – microtubules A; 2 – microtubules B; 3 – central pair; 4 – covering of central pair; 5 – nexin link; 6 – radial spoke; 7 – outer dynein arms; 8 – inner dynein arms.

дискинезией ультраструктурных нарушений выявить не удастся [1, 2] (рис. 2).

Генетическая характеристика первичной цилиарной дискинезии. Как генетически детерминированная патология первичная цилиарная дискинезия характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с выраженной генетической гетерогенностью. На портале OMIM (244400) к настоящему времени указано более 30 генетических локусов, участвующих в реализации первичной цилиарной дискинезии. Следует также отметить, что там же приведены ссылки, указывающие на возможность иных (аутосомно-доминантный, X-сцепленный) вариантов наследования патологии [5].

В таблице представлен список генов, мутации в которых, по данным независимых исследований, ассоциированы с первичной цилиарной дискинезией [4].

Эти гены могут контролировать функцию белков, структуру различных компонентов аксонемы. Так, от 15 до 60% случаев заболевания обусловлено мутациями в генах (*DNAI1*, *DNAH5*), контролирующей основной белок аксонемы – динеин, входящий в состав наружных и внутренних динеиновых ручек; полное или частичное их отсутствие приводит к зна-

чительному нарушению двигательной функции или полной неподвижности реснички [4, 9]. Утрата центральной пары (*RSPH4A*, *RSPH9*) приводит к нарушениям оси движения реснички, обуславливая хаотичный разнонаправленный его характер. Вместе с тем мутации в отдельных генах, достаточно часто выявляемые у больных с первичной цилиарной дискинезией (*DNAH11*), не сопровождаются ультраструктурными нарушениями.

Современные методы генетического обследования пациентов с первичной цилиарной дискинезией включают полноэкзомное секвенирование с использованием функционального тестирования и позиционного анализа генов-кандидатов, гомозиготного картирования и другие технологии. В последние годы наибольшее распространение получил метод NGS (next generation sequencing), используемый для полного секвенирования экзома и генома; с его помощью у пациентов с первичной цилиарной дискинезией были выявлены некоторые ранее не детектируемые мутации [10, 11]. Большинство известных мутаций относятся к нонсенс-мутациям, мутациям со сдвигом рамки считывания и нарушающим сайт сплайсинга; миссенс-мутации обнаруживаются существенно реже.

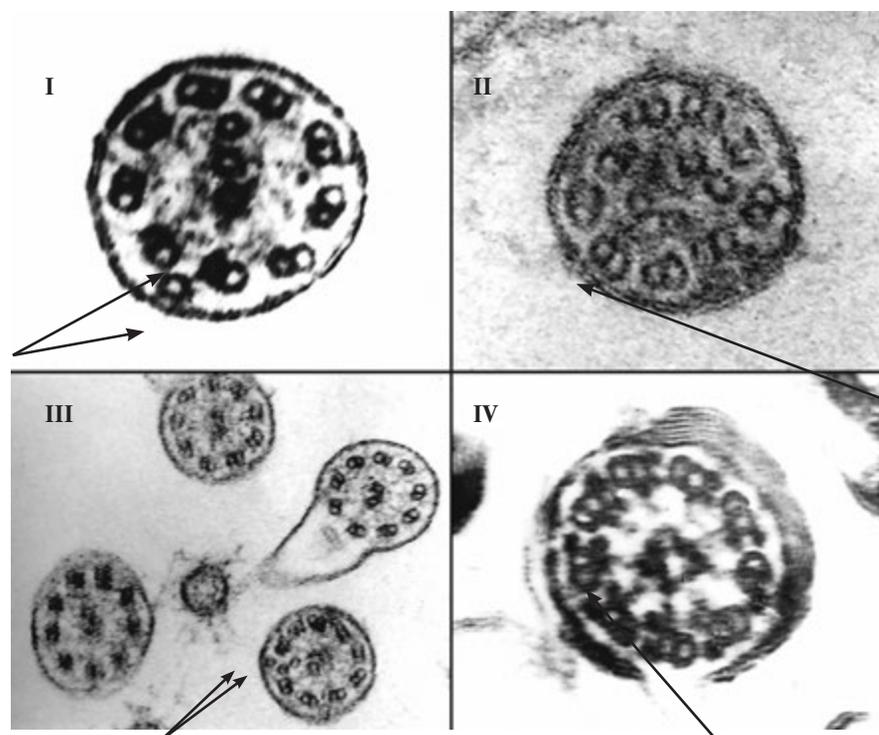


Рис. 2. Варианты ультраструктурных изменений аксонемы реснички слизистой оболочки респираторного тракта при синдроме Картагенера.

I, II, III – отсутствие динеиновых ручек; I – дополнительная микротрубочка в центральном комплексе и дополнительная микротрубочка в периферической части аксонемы (стрелки); II, IV – дополнительная пара микротрубочек в центральном комплексе реснички (стрелки); III – дополнительный периферический дублет и отдельные микротрубочки (стрелки).

Fig. 2. Variants of ultrastructural changes of the respiratory cilia axoneme in Kartagener syndrome.

I, II, III – absence of dynein arms; I – additional microtubule in the central complex and a peripheral part of the axoneme (arrows); II, IV – additional microtubule pair in the central complex of the axoneme (arrows); III – additional peripheral doublet and single microtubules (arrows).

Клиническая картина первичной цилиарной дискинезии. Изменение структуры и функции ресничек респираторного тракта приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. Последующее наслоение инфекции обуславливает формирование хрониче-

ской воспалительной патологии органов дыхания [12, 13]. Таким образом, в клинической картине заболевания основную роль играют нарушения функции респираторной системы, характеризующиеся тотальностью поражения и ранним началом.

Таблица. Перечень генов, мутации в которых ассоциированы с первичной цилиарной дискинезией, адаптировано из статьи [4]
Table. Genes with disease causing mutations associated with primary ciliary dyskinesia. Adapted from Shapiro A.J. et al., 2016 [4]

Ген	Частота случаев ПЦД, вызванных данной мутацией	Структурные дефекты реснички	Методы ДНК-диагностики
<i>NME8</i>	+	Частичный дефект НДР	Коммерческие ПЦД–NGS-панели
<i>DNAH5</i>	++++	Дефект НДР	
<i>DNAI1</i>	+++		
<i>DNAI2</i>	++		
<i>DNAL1</i>	+		
<i>CCDC114</i>	++		
<i>CCDC103</i>	++	+/- дефект НДР	
<i>DNAAF1</i>	++	Дефект НДР и ВДР	
<i>DNAAF2</i>	++		
<i>DNAAF3</i>	+		
<i>LRRC6</i>	++		
<i>HEATR2</i>	+		
<i>RPGR</i>	+	Нормальная структура	
<i>OFD1</i>	+		
<i>DNAH11</i>	+++		
<i>CCDC39</i>	+++		
<i>CCDC40</i>	+++		
<i>RSPH9</i>	+	Дефект центральной пары или нормальная структура	
<i>RSPH4A</i>	++		
<i>RSPH1</i>	++		
<i>RSPH3</i>	+		
<i>CCNO</i>	+		Олигоцилия (нормальная структура аксонемы)
<i>MCIDAS</i>	+		
<i>DNAH8</i>	+		
<i>CCDC151</i>	++		
<i>ARMC4</i>	++		
<i>DYX1C1</i>	+	Дефект НДР и ВДР	
<i>C21или f59</i>	+		
<i>ZMYND10</i>	++		
<i>SPAG1</i>	++		
<i>HYDIN</i>	+		
<i>CCDC164 (DRC1)</i>	+	НДРК-дефект	
<i>CCDC65 (DRC2)</i>	+		

Примечание. ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; + мутация, вызывающая <1% случаев ПЦД; ++ мутация, вызывающая 1–4% случаев ПЦД; +++ генетическая мутация, вызывающая 4–10% случаев ПЦД; ++++, мутация, вызывающая >15% случаев ПЦД; ВДР – внутренние динеиновые ручки; дВДР+ДМТ, дефект внутренних динеиновых ручек + дезорганизация микротрубочек; НДРК–нексин-динеин регуляторный комплекс; НДР – наружные динеиновые ручки.

Так, изменения в легких в большинстве случаев проявляются уже в первые дни жизни ребенка в виде пневмонии, множественных ателектазов, респираторного дистресса, нередко требующих интенсивной терапии, длительной оксигенотерапии. У пациентов с синдромом Картагенера выявляется обратное расположение внутренних органов; нередко у новорожденных с первичной цилиарной дискинезией диагностируют пороки сердца. С первых дней жизни отмечают персистирующую ринорею. У детей более старшего возраста и подростков, наряду с постоянным влажным кашлем, отмечаются повторные воспалительные заболевания (бронхиты, пневмонии); нередко процесс имеет непрерывно рецидивирующее течение. Физикальные изменения ярко выражены: как правило, с двух сторон прослушивается множество разнокалиберных хрипов. Перкуторный звук над патологически измененными участками легких укорочен. Грудная клетка имеет различные деформации, у пациентов с синдромом Картагенера она часто выбухает справа – в области расположения сердца, там же прослушиваются тоны сердца; при полном обратном расположении внутренних органов печень пальпируется слева.

Многие дети отстают в физическом развитии. У наиболее тяжелых больных отмечается утолщение ногтевых фаланг пальцев («барабанные палочки»), изменение формы ногтей («часовые стекла»). Тяжесть состояния в значительной степени определяется выраженностью симптомов дыхательной недостаточности. У многих больных с этой патологией имеется одышка в покое или при небольшой физической нагрузке.

Характер и распространенность бронхолегочных изменений определяют тяжесть заболевания, активность течения воспалительного процесса. При двустороннем поражении заболевание протекает по типу тяжелой бронхоэктатической болезни с частыми обо-

стрениями, с отделением значительного количества гнойной мокроты, оральной крепитацией, одышкой. У больных с бронхитом без бронхоэктазов обострения воспалительного процесса в бронхолегочной системе не столь частые; эндоскопически изменения определяются как преимущественно катарально-гнойные, одышка отсутствует. Вопрос о частоте и сроках формирования бронхоэктазов у пациентов с первичной цилиарной дискинезией остается дискуссионным: по мнению некоторых специалистов, морфологический характер бронхолегочных изменений не зависит от длительности течения процесса: бронхоэктазы нередко выявляются у детей уже первых лет жизни, и в то же время наличие бронхита (без сформировавшихся бронхоэктазов) диагностируется иногда у подростков [13–16]. Вместе с тем, по мнению Н.С. Нооне и соавт. [17] (2004), D.E. Brown и соавт. [18] (2008), уже к 8-летнему возрасту бронхоэктазы выявляются у 50% больных с первичной цилиарной дискинезией, достигая почти 100% распространенности среди взрослых больных. Наряду с бронхоэктазами, морфологические изменения в легких включают ателектазы, фиброателектазы, признаки хронического бронхита (рис. 3).

Большое значение в клинической картине первичной цилиарной дискинезии и синдрома Картагенера имеет поражение носоглотки. У больных нередко с первых дней жизни отмечается затруднение носового дыхания (сопение). Беспокоят гнойные выделения из носа. Наиболее часто поражаются верхнечелюстные пазухи. Поражение носоглотки бывает настолько тяжелым, что нередко выступает на первый план в клинической картине болезни. Одно из характерных проявлений этой патологии – отит. У маленьких детей отмечаются повторные рецидивы острого отита, у старших – хроническое воспаление среднего уха. Диагностируется также обструкция слуховой (евстахиевой) трубы. Нередко



Рис. 3. Синдром Картагенера. Компьютерные томограммы органов грудной клетки: а – обратное расположение органов грудной клетки: двусторонние фиброзные изменения, бронхоэктазы, дольковые ателектазы, фиброателектаз; б – фиброателектазы средней доли и язычковых сегментов, хронический бронхит; в – обратное расположение внутренних органов; хронический бронхит; бронхоэктазы в области средней доли.

Fig. 3. Kartagener syndrome. CT-scans of the chest.

а – situs viscerum inversus; bilateral fibrosing changes of the lung, bronchiectases, lingula; bronchiectases; б – fibrosing changes of the middle lobe, chronic bronchitis; в – situs viscerum inversus, chronic bronchitis; bronchiectases of the middle lobe.

встречается снижение, а иногда и полная потеря слуха. У 18% больных выявляется полипоз носа [19].

Наряду с поражением респираторной системы, у больных с первичной цилиарной дискинезией, отмечаются разнообразные варианты дефектов латерализации органов (рис. 4). Наряду с нормальным расположением внутренних органов (*situs solitus*), примерно у 50% пациентов имеется полное обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*) или изолированная дэкстрокардия (синдром Картагенера); примерно у 12% пациентов с первичной цилиарной дискинезией наблюдают *situs ambiguous*, вариант между полным зеркальным и нормальным расположением, нередко сочетающийся с тяжелыми комбинированными пороками сердца [20]. Среди наблюдавшихся нами больных была пациентка, у которой синдром Картагенера сочетался со сложным комбинированным пороком сердца: общий открытый атриовентрикулярный канал, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, клапанный и инфундибулярный стеноз легочной артерии, единственная коронарная артерия; изменения сердечно-сосудистой системы настолько преобладали в клинической картине заболевания, что синдром Картагенера на протяжении многих лет оставался нераспознанным [13].

Специального внимания заслуживает вопрос о состоянии репродуктивной функции у пациентов, достигших детородного возраста. Поскольку структурные изменения в жгутиках сперматозоидов идентичны таковым в ресничках респираторного тракта, у большинства пациентов мужского пола снижена подвижность сперматозоидов; вместе с тем у небольшого числа больных подвижность может быть сохранена [21, 22], что делает необходимым проведение

исследований спермограммы и изучение морфологии сперматозоидов. У женщин с первичной цилиарной дискинезией повышен риск эктопических (внематочных) беременностей.

Основные клинические признаки первичной цилиарной дискинезии с учетом возраста пациента могут быть представлены следующим образом.

Период новорожденности:

- бронхолегочные заболевания (пневмония, ателектазы на рентгенограммах);
- ринит новорожденных;
- респираторная поддержка и интенсивная терапия в связи с респираторными нарушениями;
- аномалии расположения органов, пороки сердца;
- семейный анамнез (первичная цилиарная дискинезия в семье, наличие у родственников бронхоэктазов, потери слуха, синуситов, отитов).

Детский возраст:

- круглогодичный ринит;
- хронический или рецидивирующий средний отит, перфорация барабанной перепонки;
- снижение слуха;
- хронический или рецидивирующий синусит, полипоз носа;
- круглогодичный продуктивный кашель;
- повторные бронхиты, пневмонии;
- бронхоэктазы.

Подростковый и старший возраст:

- все симптомы, характерные для детского возраста;
- нарушение фертильности.

Таким образом, первичная цилиарная дискинезия имеет яркую клиническую симптоматику, позволяющую предположить истинный характер процесса, что диктует необходимость специального обследования.



Рис. 4. Варианты нарушения латерализации органов при первичной цилиарной дискинезии. Рентгенограммы грудной клетки. а – *situs solitus*: верхушка сердца направлена влево, газовый пузырь желудка также находится слева, печень – справа; б – *situs ambiguous*: верхушка сердца направлена влево, газовый пузырь желудка находится справа, печень – слева; у этой же пациентки отсутствует печеночный фрагмент нижней полой вены, определяются полиспления, врожденный порок сердца: двухстворчатый аортальный клапан; в – *situs viscerum inversus*: верхушка сердца направлена вправо, газовый пузырь желудка находится справа, печень – слева.

Fig. 4. Radiographs of the chest organs with PCD.

а – PCD: *situs solitus*: left cardiac apex, left-sided stomach bubble, right-sided liver; б – *situs ambiguous*: left cardiac apex, right-sided stomach bubble, left-sided liver. In the same patient there is a polysplenia, the liver fragment of vena cava inferior is absent; the aortal valve is bicuspid; в – *situs viscerum inversus*: right cardiac apex, right-sided stomach bubble, left-sided liver.

Лабораторные методы диагностики первичной цилиарной дискинезии. В настоящее время по рекомендации рабочей группы ERS (Европейского респираторного общества) по диагностике первичной цилиарной дискинезии, группы экспертов Американского торакального общества (ATS) при наличии клинических признаков с целью уточнения диагноза заболевания применяются следующие специальные исследования [14]:

– nNO – определение уровня назального оксида азота. Показатель у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией значительно снижен, в среднем составляет 1/10 от нормы. Этот метод имеет высокую чувствительность и специфичность [15]. У детей старше 6 лет и взрослых исследование должно проводиться на хемилуминесцентном анализаторе с задержкой дыхания или сопротивлением на выдохе; у детей младшего возраста проводят тест на непрерывном дыхании; метод может использоваться как скрининговый тест только при наличии клинических симптомов.

– HSVA или HSVMA (high-speed video microscopy analysis) – высокоскоростной видеомикроскопический (BCBM) анализ. Проводится оценка функциональной активности ресничек в щеточных биоптатах слизистой оболочки носа/bronхов (частота биения в сочетании с паттерном биения ресничек). Метод отличается высокой чувствительностью, но низкой специфичностью; оценка функциональной активности не должна производиться только на основе определения частоты биения ресничек. Этот метод изолированно не может быть использован ни для подтверждения, ни для исключения диагноза первичной цилиарной дискинезии и имеет диагностическое значение при использовании в сочетании с оценкой клинических симптомов и другими специальными методами. В клинике пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева в настоящее время используется модифицированный метод световой микроскопии «в темном поле» [23];

– TEM – трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ); метод позволяет выявить ультраструктурные нарушения ресничек. Диагностическое значение имеет выявление «значимых» структурных аномалий. Метод должен быть применен у всех больных с подозрением на первичную цилиарную дискинезию; он обладает высокой специфичностью, ограниченной чувствительностью, так как у 15–20% больных с первичной цилиарной дискинезией имеется нормальная ультраструктура реснички [5, 11]. Наличие ультраструктурных дефектов достаточно для постановки диагноза, и дополнительное обследование нецелесообразно. В отсутствие ультраструктурных дефектов, но при наличии четких клинических признаков следует продолжить обследование;

– генотипирование – диагностически значимым считают выявление биаллельных мутаций. В настоящее

время мутации выявляются лишь у 50–75% пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Вместе с тем при наличии технических возможностей проведение генотипирования целесообразно всем пациентам с первичной цилиарной дискинезией. Важно отметить, что в каждом случае мутация имеется в пределах одного гена, но может быть как гомозиготной, так и компаунд-гетерозиготной; в последнем случае мутация касается различных участков одного гена; документированные случаи гетерозиготных мутаций в различных генах (дигенное или олигоценное наследование), ассоциированных с первичной цилиарной дискинезией, отсутствуют [4];

– иммунофлюоресценция – использование меченых антител для идентификации отсутствия ультраструктурных белков, обеспечивающих нормальную функцию реснички; этот метод удобен своей быстротой, однако в настоящее время на европейском рынке отсутствуют коммерческие антитела для всех исследуемых белков реснички; вместе с тем в специализированных центрах Северной Америки этот метод с успехом применяется, конкурируя с требующим длительного времени методом трансмиссионной электронной микроскопии.

Наряду со специальными диагностическими методами, позволяющими установить диагноз, используют обычные методы инструментальной и лабораторной диагностики, применяющиеся в пульмонологической клинике. Они имеют большое значение как на этапе первичной диагностики, так и при длительном динамическом наблюдении:

– рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух носа. При этом выявляются признаки хронического бронхита, ателектазов, бронхоэктазов; при обследовании носоглотки, придаточных пазух выявляются признаки пансинусита, назальный полипоз. При помощи рентгенологического обследования определяются также дефекты осевого расположения внутренних органов грудной и брюшной полости;

– исследование функции внешнего дыхания. При спирометрии (детям старше 5 лет) выявляются обструктивные или смешанные нарушения; по показаниям проводят пробу с бронхолитиком для оценки обратимости обструкции. Бодиплетизмография проводится пациентам старше 6 лет. Детям с первичной цилиарной дискинезией также показано определение оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO); этот показатель обычно существенно снижен;

– бактериологическое исследование мокроты, жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже, проводится с целью оптимизации антибиотикотерапии. Наиболее часто микробный спектр представлен *Haemophilus influenzae* (около 65% всех пациентов), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*; во взрослом возрасте (старше 30 лет) у больных выявляются редко встречающиеся в детском воз-

расте *Pseudomonas aeruginosa*, мукоидные формы *P. aeruginosa*, нетуберкулезные микобактерии [18, 24];

- электрокардиография и эхокардиография необходимы всем пациентам с первичной цилиарной дискинезией как для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, так и для выявления возможных пороков сердца, при наличии декстрокардии;
- бронхоскопия имеет как диагностическое, так и лечебное значение, поскольку позволяет оценить степень выраженности эндобронхиальных изменений. Бронхоскопические исследования выявляют упорный диффузный гнойный эндобронхит (рис. 5) как с наличием бронхоэктазов, так и без них, с признаками деформирующего бронхита или хронического бронхита без деформации бронхов. Бронхоскопия необходима для получения щеточного биоптата слизистой оболочки с целью оценки функционального состояния реснитчатого эпителия дыхательных путей и (как указывалось ранее) бактериологического исследования жидкости, полученной при бронхиальном лаваже, для подбора адекватной антимикробной терапии. С диагностической целью во время бронхоскопии берут шипковый биоптат и последующем проводят электронную микроскопию для выявления первичного ультраструктурного дефекта аксонемы.

Алгоритм диагностики первичной цилиарной дискинезии представлен на рис. 6.

Дифференциальный диагноз первичной цилиарной дискинезии требует также исключения широкого спектра патологии:

- врожденные пороки развития бронхолегочной системы;
- муковисцидоз;
- иммунодефицитные состояния;
- бронхоэктатическая болезнь;
- пороки развития сердца и сосудов;
- другие наследственные заболевания и синдромы (синдром Вильямса–Кэмпбелла и др.);
- бронхиальная астма.

Терапия при первичной цилиарной дискинезии не носит специфического характера и направлена на ликвидацию воспалительных изменений и улучшение дренажной функции слизистой оболочки респираторного тракта.

Обязательные составляющие терапии [24, 25]:

1. Антибиотикотерапия (сила рекомендаций 1, уровень доказательств С) определяется:

- характером возбудителя (наиболее часто: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*);
- чувствительностью к антибиотику;
- тяжестью обострения.

Эффективность длительных (не менее 3 мес) профилактических курсов лечения препаратами ряда макролидов требует дальнейшего изучения (сила рекомендаций 2, уровень доказательств D) [26]. Высокие дозы пероральных антибиотиков должны

назначаться при первых признаках обострения заболевания. При недостаточном эффекте пациенту рекомендуется парентеральное введение антибиотиков (сила рекомендаций 1; уровень доказательств D).

2. Муколитическая терапия. Используют муколитические препараты различных групп; не рекомендуется использование препаратов N-ацетилцистеина, дорназы-альфа (сила рекомендаций 1, уровень доказательств С).

3. Кинезитерапия (лечебная физкультура, массаж, дренаж с использованием специального оборудования).

4. Хирургическое лечение: только в редких случаях. Рассматриваются перспективы трансплантации (единичные сообщения у пациентов с синдромом Картагенера).

5. Терапия ЛОР-органов: консервативное лечение; при недостаточной эффективности (хронический синусит, полипоз носа) – хирургическое лечение.

6. При лечении хронического экссудативного среднего отита целесообразно избегать установки тимпаностомических трубок (сила рекомендаций 1; уровень доказательств D).

7. У пациентов мужского пола с олигозооспермией или обструктивной азооспермией для решения проблемы деторождения используют процедуры экстракорпорального оплодотворения [27].

Наблюдение и профилактика. Пациенты с первичной цилиарной дискинезией подлежат регулярному амбулаторному наблюдению педиатра. Осмотры пульмонолога рекомендованы ежеквартально и при обострении. Так как проблема носит мультидисциплинарный характер, целесообразно наблюдение оториноларинголога, кардиолога 1–2 раза в год или чаще при показаниях. При сопутствующей патологии других систем органов у этих пациентов также требуется регулярное наблюдение специалистов.

Госпитализация в специализированный пульмонологический стационар осуществляется на этапе уста-

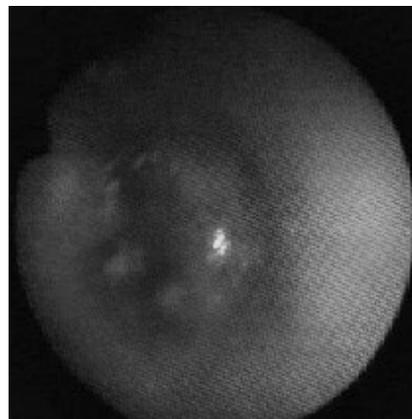


Рис. 5. Синдром Картагенера. Эндофотограмма. Гнойный эндобронхит.

Fig. 5. Kartagener syndrome. Endophotogramme: purulent bronchitis.

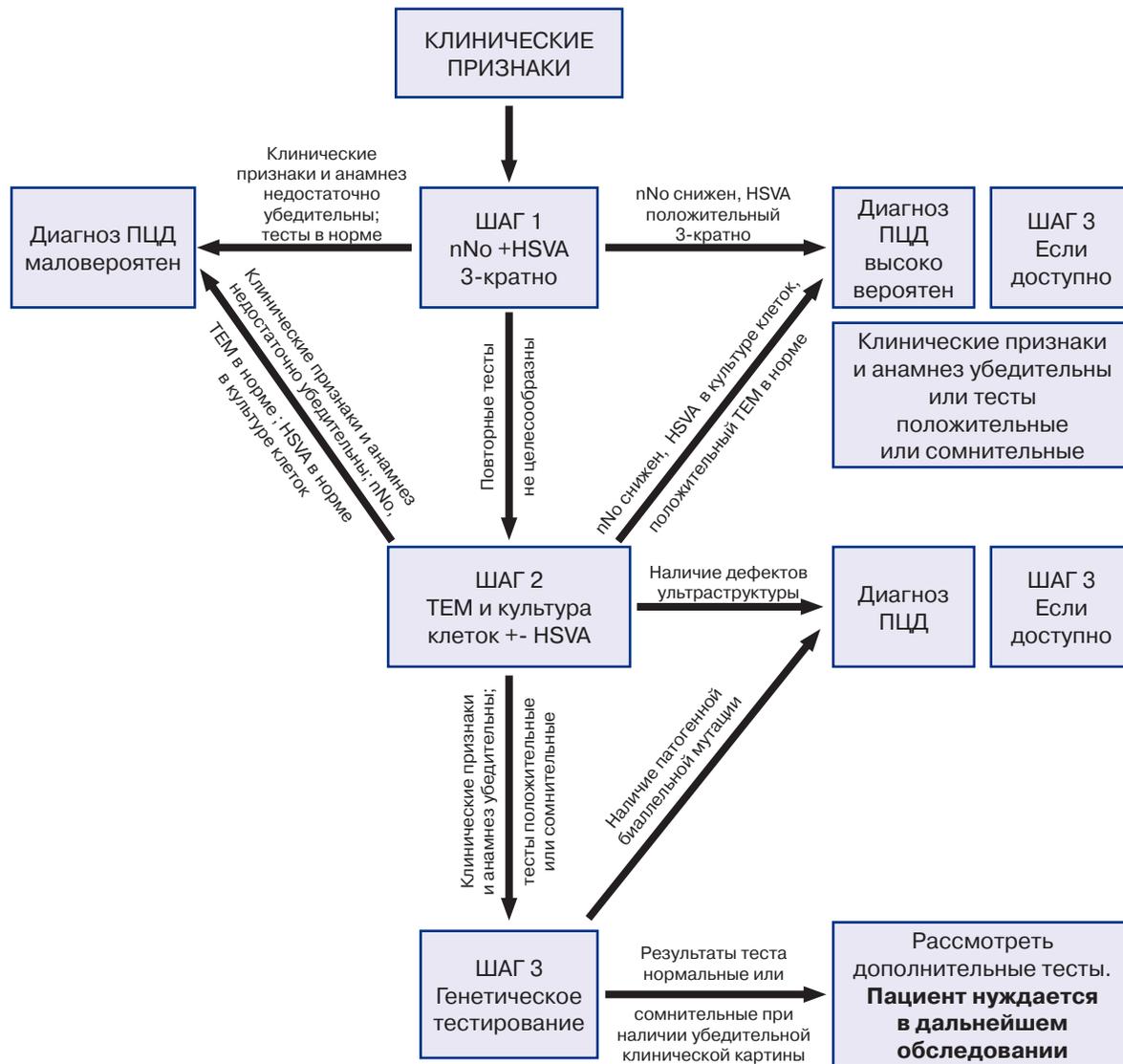


Рис. 6. Алгоритм диагностики первичной цилиарной дискинезии, приводится в адаптированном варианте по Kuehni С.Е. с соавт., 2017 [3].

ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; nNO – уровень назального оксида азота; HSVA – высокоскоростной видеомикроскопический анализ; ТЕМ – трансмиссионная электронная микроскопия.

Fig. 6. Algorithm for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia, adapted from Kuehni С.Е. et al., 2017 [3].

новления диагноза и в дальнейшем ежегодно или 1 раз в 2 года. Обострение заболевания лечится в амбулаторных условиях, при тяжелом обострении показана госпитализация в стационар по месту жительства.

Пациенты с первичной цилиарной дискинезией подлежат профилактической иммунизации, в особенности от инфекций, протекающих с респираторными симптомами: показано проведение противококлюшной, антигемофильной, противопневмококковой, ежегодной противогриппозной вакцинации. В соответствии с национальным прививочным календарем рекомендована противотуберкулезная вакцинация и проведение ежегодного профилактического обследования на туберкулез (проба Манту, Диаскинтест).

Учитывая редкий характер патологии, целесообразны ведение регистра пациентов в каждом регионе главным специалистом-пульмонологом и обобщение данных с целью создания общероссийского регистра пациентов с первичной цилиарной дискинезией. В клинике пульмонологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева в течение последних 10 лет ведется регистр больных с первичной цилиарной дискинезией. К настоящему времени он насчитывает 180 пациентов (127 – с синдромом Картагенера, 53 – с первичной цилиарной дискинезией без обратного расположения внутренних органов). Необходимо также проведение биобанкирования крови пациентов с целью проведения в дальнейшем молекулярно-генетических исследований.

Заключение

Первичная цилиарная дискинезия — редкая наследственная патология. Характерная тотальность поражения респираторной системы в сочетании с ранним началом заболевания является ключевой в клиническом симптомокомплексе болезни. Вместе с тем для окончательного установления диагноза требуется проведение специальных диагностических

тестов. Информированность широкого круга педиатров и пульмонологов по данной проблеме будет способствовать лучшему отбору пациентов, подлежащих углубленному обследованию в условиях специализированных пульмонологических центров. Использование предложенного алгоритма диагностики позволит оптимизировать сроки установления точного диагноза.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Afzelius B.A., Mossberg B., Bergstrom S.E. Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia), including Kartagener syndrome. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Childs B., Kinzler K.W., Vogelstein B., eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 4817–4827.
2. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D., Zariwala M.A., Leigh M.W. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013a; 188: 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI
3. 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
4. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D. et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304
5. Zariwala M.A., Knowles M.R., Leigh M.W. Primary Ciliary Dyskinesia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>
6. Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia* 2015; 4(1): 2. DOI: 10.1186/s13630-014-0011-8
7. Badano J.L., Mitsuma N., Beales P.L., Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7: 125–148. DOI: 10.1146/annurev.genom.7.080505.115610
8. Ibañez-Tallon I., Heintz N., Omran H. To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. *Hum Mol Genet* 2003; 2(R1): 27–35.
9. Kurkowiak M., Zietkiewicz E., Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. *J Med Genet* 2015; 52 (10): 1–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-1027559.
10. Mu W., Lu H.M., Chen J., Li S., Elliott A.M. Sanger confirmation is required to achieve optimal sensitivity and specificity in next-generation sequencing panel testing. *J Mol Diagn* 2016; 18(6): 923–932.
11. Lucas J., Burgess A., Mitchison H.M., Williamson M., Hogg C. National PCD Service, UK. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 2014; 99: 850–856. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304831
12. Stannard W., O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. *J Aerosol Med* 2006; 19: 110–115.
13. Розина Н.Н., Богорад А.Е. Синдром Картагенера у детей. М.: Династия, 2007; 80. [Rozinova N.N., Bogorad A.E. Kartagenera syndrome in children. M.: Dinastiya, 2007; 80 (in Russ.)]
14. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. *Breathe* 2017; 13(3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517
15. Collins S.A., Gove K., Walker W., Lucas J.S. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *ERJ* 2014; 6(44): 1589–1599. DOI: 10.1183/09031936.00088614
16. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Керимов М.Б. Клинические варианты синдрома Картагенера у детей. Пульмонология 1991; 2: 20–25. [Kaganov S.Yu., Rozinova N.N., Kerimov M.B. Clinical variants of Cartagener syndrome in children. *Pul'monologiya (Russian Pulmonology)* 1991; 2: 20–25 (in Russ.)]
17. 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
18. Brown D.E., Pittman J.E., Leigh M.W., Forham L., Davis S.D. Early lung disease in young children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 514–516. DOI: 10.1002/ppul.20792
19. Djakow J., O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Breathe* 2014; 10: 122–133. DOI: 10.1183/20734735.007413
20. Shapiro A.J., Davis S.D., Ferkol T., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N. et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest* 2014; 146(5): 1176–1186. DOI: 10.1378/chest.13-1704
21. Bush A., Chodhari R., Collins N., Copeland F., Hall P., Harcourt J. et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1136–1140. DOI: 10.1136/adc.2006.096958
22. Damseh N., Quercia N., Rumman N., Dell S.D., Kim R.H. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2017; 10: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S127129
23. Розина Н.Н., Сухоруков В.С., Мизерницкий Ю.Л., Ружницкая Е.А., Смирнова М.О., Захаров П.П. Диагностика цилиарной дискинезии с использованием фазово-контрастной и компьютеризированной световой микроскопии. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 9. М., 2009; 72–77. [Rozinova N.N., Sukhorukov V.S., Mizernitsky Yu.L., Ruzhitskaya E.A., Smirnova M.O., Zakharov P.P. Diagnosis of ciliary dyskinesia using phase-contrast and computerized light microscopy. *Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya*. M., 2009; 9: 72–77 (in Russ.)]
24. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р. Первичная цилиарная дискинезия у детей. Педиатрическая фармакология 2018; 15 (1): 20–31. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R. Primary ciliary dyskinesia in children. *Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric Pharmacology)* 2018; 15 (1): 20–31 (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v15i1.1840
25. Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия» (печатается с сокращениями).

- Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2014; 93(4): 107–123. [Karpanov N.I., Kondratieva E.I., Kashirska-ya N.Yu. Draft national consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy». Section «Antimicrobial Therapy» (printed in abbreviations). *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2014; 93 (4): 107–123 (in Russ.)]
26. *Kobbernagel H.E., Buchvald F.F., Haarman E.G., Casaulta C., Collins S.A., Hogg C. et al.* Study protocol rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 104. DOI: 10.1186/s12890-016-0261-x
27. *Sha Y.W., Ding L., Li P.* Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl* 2014; 16: 101–106. DOI: 10.4103/1008-682X.122192

Поступила: 26.06.19

Received on: 2019.06.26

Статья выполнена в рамках Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения».

№ госрегистрации АААА-А18-118051790107-2.

Конфликт интересов:

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

The article was carried out as part of the State Assignment “Analysis of the clinical genetic polymorphism of disabling monogenic diseases in children to predict their course and determine molecular targets for optimizing treatment.” State Registration Number АААА-А18-118051790107-2.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported. State Registration Number АААА-А18-118051790107-2.