

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: проф, д.м.н., Таранушенко Т.Е.

Проверил: доц, к.м.н., Педанова Е.А.

Реферат

На тему: «Современные подходы к диагностике и ведению детей с
первичной цилиарной дискинезией»

Выполнил: врач-ординатор Попова Д.В.

г. Красноярск, 2019 год

о.г.н
Леденев -
13.05.19
13.05.19 г.
ан. врач
Леденев

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Представление о заболевании	5
Диагностика	7
Классификация.....	6
Диагностика	7
Инструментальные методы	10
Критерии диагноза	14
Лечение.....	16
Ведение пациентов	18
Исходы и прогноз	19
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	20

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Картагенера или первичная цилиарная дискинезия - это триада симптомов, включающих обратное расположение внутренних органов, бронхоэктазы и хроническое заболевание носа и придаточных пазух (синуситы).

Впервые сообщение о больном с врожденным бронхоэктазами и обратным расположением внутренних органов представлено российским врачом А.К. Зивертом в 1902 г. В 1933 году М. Kartagener описал 4 больных, у которых обратное расположение внутренних органов сочеталось с бронхоэктазами, хроническим заболеванием носа и придаточных пазух. В 1977-78 годах R. Elliasou и B. Afzelias обнаружили врожденный дефект строения ресничек мерцательного эпителия слизистой респираторного тракта, придаточных пазух носа, среднего уха и слухового прохода, приводящий к их неподвижности. Он заключается в аномальном строении и нарушении двигательной активности ресничек: дислокации тубулярных структур, отсутствии динеиновых ручек, в которых расположена АТФ-аза, обеспечивающая их движение. Недавние исследования показали, что тяжелые цепи человеческого цитоплазматического динеина кодируются геном, который был картирован в 14 хромосоме. Таким образом, в настоящее время принято считать, что генетической основой синдрома Картагенера является мутация указанного гена. Выраженность изменений как правило неодинакова на разных участках слизистой. Неподвижность ресничек или резкое снижение их биения приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, застою бронхиального содержимого, создавая предпосылки для наложения инфекции и последующего формирования хронического бронхолегочного процесса. Наряду с ультраструктурными изменениями ресничек дыхательных путей идентичные изменения наблюдаются в строении жгутиков сперматозоидов, что является причиной мужского бесплодия.

Частота встречаемости от 1 на 2 265 до 1 на 40 000 населения. Первичная цилиарная дискинезия обнаруживается в 13% случаев среди пациентов с бронхоэктазами. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. В рамках одной семьи возможны различные варианты заболевания - как классический синдром Картагенера, так и без situs inversus. Обратное расположение внутренних органов может быть случайной находкой, однако отмечено, что бронхоэктазы в этих случаях обнаруживаются в 5-10 раз чаще, чем в среднем в популяции.

Изменения ультраструктуры мерцательного эпителия в полной мере объясняют развитие хронического воспаления в дыхательной системе: типичным для первичной цилиарной дискинезии является тотальное поражение респираторного тракта, что клинически проявляется в виде бронхита, синусита, евстахеита, отита с ранней манифестацией симптомов. Поражение легких, как правило, выявляется в первые дни жизни ребенка и обычно расценивается как пневмония с выраженными симптомами дыхательной недостаточности. Течение воспалительного процесса в бронхо-легочной системе и носоглотке характеризуется непрерывным рецидивированием. У большинства больных (90%) уже в первые 2 года жизни формируется хронический бронхо-легочный процесс.

Представление о заболевании

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое генетически детерминированное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички и жгутики). Наиболее часто проявляется рецидивирующими и хроническими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и в 40-50% случаев зеркальным расположением внутренних органов или гетеротаксией.

Заболевание отличается генетической гетерогенностью. Тип наследования: чаще аутосомно-рецессивный, однако, описаны и более редкие Х-сцепленные формы заболевания. Наиболее часто заболевание обусловлено отсутствием или дефектами строения внутренних и наружных динеиновых ручек в структуре ресничек и жгутиков. Могут обнаруживаться дефекты радиальных спиц и микротрубочек (в том числе, их транспозиция), а также есть случаи полного отсутствия ресничек. У некоторых больных имеются сочетания нескольких дефектов. Реснички и жгутики могут иметь и нормальную ультраструктуру, однако при этом, как правило, определяется аномалия белка тяжелой цепи аксонемального динеина.

В организме человека реснички и жгутики присутствуют во многих органах и системах. Это и мерцательный эпителий респираторного тракта, и клетки Кортиева органа уха, и жгутики сперматозоидов, и реснитчатые клетки эпендимы желудочков головного мозга, фоторецепторы сетчатки глаза, клетки, выстилающие желчевыводящие пути, клетки почечных канальцев, клетки, выстилающие фаллопиевы трубы. Кроме того, существуют реснички, расположенные на эмбриональном узле, которые обеспечивают поворот внутренних органов в периоде внутриутробного развития, соответственно, вследствие их аномального функционирования, у половины больных ПЦД наблюдается обратное расположение внутренних органов. Полная

неподвижность или неадекватная активность ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта приводит к нарушению нормальной очищающей функции дыхательной системы, секрет застаивается, а затем инфицируется. Формируются рецидивирующие респираторные инфекции, а впоследствии - хронический бронхит, хронический синусит, назальный полипоз. Из-за постоянного воспаления слуховой трубы - нередко и хронический средний отит со снижением слуха. Неподвижность (дефектная подвижность) сперматозоидов у больных ПЦД лиц мужского пола в репродуктивном периоде часто обуславливает бесплодие. Фимбрии фаллопиевых труб у женщин также имеют аномальное строение, при этом случаи женского бесплодия у больных с ПЦД единичны, но нередко наблюдается внематочная беременность. Аномальное функционирование ресничек, расположенных в других органах и системах ведет к формированию таких крайне редких проявлений как пигментная ретинопатия, билиарный цирроз печени, внутренняя гидроцефалия, поликистоз почек.

Рис. 1. Ультраструктура реснички (жгутика): поперечный разрез.



Классификация

Общепринятой классификации первичной цилиарной дискинезии не существует.

Диагностика

В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» — диагностики ПЦД. При установлении диагноза учитываются:

- характерная клиническая картина;
- результаты скрининга: исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с ПЦД он снижен);
- анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии;
- электронная микроскопия (обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха).

Для подтверждения диагноза рекомендовано исследование паттерна и частоты биения ресничек в сочетании с электронной микроскопией у пациентов с поражением верхних и нижних дыхательных путей в состоянии ремиссии длительностью не менее 4–6 нед.

Оценка по предиктивной шкале PICADAR1 для выявления признаков первичной цилиарной дискинезии у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы с раннего детского возраста >5 баллов.

Таблица 1. Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии

Имеется ли у пациента ежедневный влажный кашель с раннего детского возраста?	ДА: продолжить заполнение шкалы PICADAR НЕТ: пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR	
Вопрос	Ответ	Балл
Родился пациент доношенным или недоношенным?	Доношенным	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	Да	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии недоношенных?	Да	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (<i>situs inversus</i> или гетеротаксия)?	Да	4
Имеется ли у пациента врожденный дефект сердца?	Да	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	Да	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	Да	1
Сумма баллов*		

Примечание. * — чувствительность и специфичность суммы баллов >5

Жалобы и анамнез

Ведущим проявлением болезни у детей с ПЦД являются частые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые регистрируются у достаточно большой когорты детей, особенно в раннем возрасте. Однако, осведомленность врачей о ПЦД крайне невысока, в связи с чем диагностика данной патологии в большинстве случаев несвоевременна. Согласно данным зарубежных исследований, значение медианы возраста установления диагноза ПЦД в странах Западной и Восточной Европы составляет 5,3 года, при этом при наличии *situs inversus* диагноз устанавливается раньше (медиана 3,5 года), чем при нормальном расположении внутренних органов (5,8 года). По нашим данным, в России медиана возраста установления диагноза ПЦД у детей с обратным расположением органов приблизительно соответствует европейской (4 года), тогда как диагностика ПЦД у пациентов без *situs inversus* производится позже (медиана возраста 7,6 года). При сборе анамнеза следует обратить внимание на типичные клинические проявления ПЦД: для этих больных

практически с рождения характерны торпидные к терапии риниты, инфекции нижних дыхательных путей, сопровождаемые хроническим кашлем нередко уже в неонатальном периоде, или рецидивирующие бронхиты в раннем возрасте. Кроме того, у многих больных отмечаются рецидивирующие экссудативные отиты со снижением слуха. Сочетание хронического (рецидивирующего) синусита с хроническим (рецидивирующим) бронхитом служит основанием для углубленного обследования ребенка. В семейном анамнезе иногда удается обнаружить случаи мужского бесплодия, хронических бронхитов или синуситов, аномальное расположение внутренних органов, нередко случаи ПЦД у сибсов.

Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, физического развития ребенка, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, осмотр верхних дыхательных путей и зева, осмотр, пальпацию и перкуссию грудной клетки, аускультацию легких, пальпацию живота. Проявления ПЦД значительно варьируют в связи с выраженной генетической неоднородностью. В антенатальном периоде можно обнаружить обратное расположение внутренних органов (*situs inversus*) или гетеротаксию (*situs ambiguus*) примерно в 40–50% случаев, реже — церебральную вентрикуломегалию по данным ультразвукового исследования. У детей с гетеротаксией отмечается неполное аномальное расположение внутренних органов (декстрогастрия, декстрокардия, аномально расположенная печень), иногда в сочетании с врожденными пороками сердца. Описаны случаи полисплении, асплении, гипоплазии поджелудочной железы, мальротации кишечника. В периоде новорожденности более 75% доношенных с ПЦД развивают респираторный дистресс-синдром с потребностью в кислороде от

1 дня до 1 нед. Практически с первого дня жизни характерны торпидные к терапии риниты. Редко — внутренняя гидроцефалия. В старшем возрасте — персистирующие риниты, хронические синуситы, назальный полипоз. Хронический продуктивный кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой, могут наблюдаться рецидивирующие бронхиты, пневмонии или ателектазы. У отдельных детей обнаруживаются бронхоэктазы. При аускультации в легких выслушивают разнокалиберные влажные хрипы, как правило, двусторонней локализации, у некоторых пациентов — сухие свистящие хрипы на фоне удлиненного выдоха.

Характерны также отиты с выпотом жидкости в полость среднего уха и кондуктивной тугоухостью. В подростковом периоде также наблюдаются описанные выше клинические проявления. Чаще встречаются бронхоэктазы и назальный полипоз. При выраженной тяжести течения могут отмечаться косвенные признаки хронической гипоксии — деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных пальцев» и ногтевых пластинок по типу «часовых стекол».

Лабораторная диагностика

Рекомендуется проведение микробиологического исследования (посева) мокроты или трахеального аспирата в период обострения заболевания. Исследование проводят для идентификации микробных патогенов и определения их чувствительности к антибиотикам.

Инструментальная диагностика

Для уточнения объема поражения бронхиального дерева и динамического контроля рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости, рентгенографии или КТ придаточных пазух носа. При рентгенографии органов грудной клетки находят признаки хронического бронхита, иногда ателектазы, декстракардию. При КТ органов грудной

полости могут выявляться пневмосклероз, почти в половине случаев — бронхоэктазы различной локализации. При лучевом исследовании придаточных пазух носа выявляется пансинусит, нередко — недоразвитие лобных пазух. В последние годы как альтернатива КТ рассматривается магнитнорезонансная томография (МРТ) органов грудной полости, особенно для мониторингирования состояния легких, т. к. исследование не несет лучевой нагрузки. Недостатком МРТ является большая длительность проведения исследования.

Рекомендовано проведение исследования функции внешнего дыхания.

Проведение спирометрии возможно у детей с 4–5 лет в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха. При спирометрическом исследовании следует проводить пробу с бронхолитическим препаратом, т. к. у ряда пациентов с ПЦД одним из компонентов патогенеза бронхиальной обструкции может быть бронхоспазм. У детей с 6 лет возможно проведение бодиплетизмографии. При исследовании функции внешнего дыхания наиболее характерны обструктивные, реже комбинированные нарушения вентиляции, у некоторых больных параметры функции внешнего дыхания остаются нормальными. Обструкция у ряда пациентов носит обратимый или частично обратимый характер: проба с бронхолитиком положительна у 50%.

Рекомендуется исследование газов крови и/или сатурации. Для подтверждения/исключения гипоксемии.

Рекомендуется диагностическая и/или лечебная трахеобронхоскопия.

Проводится для получения бронхоальвеолярного лаважа с целью идентификации микробного возбудителя, а также для проведения биопсии слизистой оболочки бронха с последующей световой фазово-контрастной и электронной микроскопией. С целью изучения паттерна биения ресничек

мерцательного эпителия также может быть исследован биоптат слизистой оболочки носа.

Рекомендуется проведение эхокардиографии с доплеровским анализом (измерение градиента давления на легочной артерии). Должна контролироваться у пациентов с ПЦД, т. к. при этой патологии, особенно при распространенном поражении легких, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца.

Рекомендуется мониторинг состояния слуховой функции с помощью аудиологических тестов.

Генетический анализ у пациентов с ПЦД возможен, но не рекомендован как рутинный метод для установления диагноза.

Какие пациенты должны быть направлены для диагностики первичной цилиарной дискинезии (ПЦД)?

1. Рекомендовано обследовать пациентов на наличие ПЦД, если у них присутствует несколько из перечисленных проявлений:
 - персистирующий влажный кашель
 - аномалии расположения внутренних органов
 - врожденные дефекты со стороны сердца
 - персистирующие риниты
 - хронические средние отиты со снижением слуха (или без такового)
 - наличие респираторных симптомов с локализацией в верхних или нижних дыхательных путях
 - госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных *(сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств B²)*
2. Пациенты с нормальным расположением внутренних органов, но имеющие другие симптомы, предполагающие наличие ПЦД (см. п. 1), должны быть направлены на обследование для диагностики данной патологии *(сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств B)*
3. Сиблинги пациента с ПЦД должны быть обследованы на наличие этого заболевания, особенно если у них имеются симптомы, характерные для данной патологии (см. п. 1) *(сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств B)*
4. Рекомендуется при решении вопроса о необходимости направления на диагностику ПЦД учитывать как комбинацию характерных для ПЦД симптомов, так и предиктивную шкалу, например PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule (см. табл. 1)

Следует ли использовать измерение уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (pNO) у пациентов с подозрением на ПЦД?

1. Измерение pNO рекомендуется использовать в качестве этапа диагностического поиска у пациентов в возрасте старше 6 лет с подозрением на ПЦД. Предпочтительнее использовать хемилиюминесцентный анализатор с возможностью применения техники ограничения потока, способствующего закрытию входа в носоглотку мягким небом (чувствительность и специфичность 0,90–1 и 0,75–0,97 соответственно) (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств В*)
2. У детей младше 6 лет с подозрением на ПЦД возможно измерение уровня оксида азота в назальном выдыхаемом воздухе с использованием Tidal-теста (*сила рекомендации 3, уровень достоверности доказательств В*)

Комментарий. Если у пациента имеется четкая клиническая картина ПЦД и характерный анамнез, даже при нормальном уровне оксида азота в выдыхаемом воздухе следует провести дальнейшее обследование для подтверждения/исключения ПЦД

Следует ли использовать исследование биоптата слизистой оболочки с помощью высокоскоростной видеомикроскопии для диагностики у пациентов с предполагаемым диагнозом ПЦД?

1. Высокоскоростную видеомикроскопию с оценкой частоты и паттерна биения ресничек следует использовать как этап диагностического поиска у пациентов с предполагаемым диагнозом ПЦД (*сила рекомендации 3, уровень достоверности доказательств С*)
2. Следует оценивать одновременно и частоту, и паттерн биения ресничек (чувствительность и специфичность одновременного исследования 0,95–1,00 и 0,93–0,95 соответственно). Не следует ограничиваться только исследованием частоты биения ресничек (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*)
3. С целью исключения ложноположительных результатов для повышения достоверности результатов высокоскоростной видеомикроскопии, следует повторно исследовать оценку частоты и паттерна биения ресничек в культуре клеток (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*)

Комментарий.

- Исследование следует проводить незамедлительно после получения биоптата и после культивирования клеток
- При некоторых генетических дефектах изменения биения и паттерна ресничек настолько малы, что могут быть практически неразличимы даже при высокоскоростной видеомикроскопии (например, мутация GAS8)
- До настоящего времени не разработаны единые стандартизированные протоколы по данному исследованию у пациентов с ПЦД
- При отсутствии возможности проведения высокоскоростной видеомикроскопии для оценки частоты и паттерна биения ресничек мерцательного эпителия возможно использование световой микроскопии

Следует ли использовать трансмиссионную электронную микроскопию (ТЭМ) биоптата ресничек в качестве диагностического теста у пациентов с предполагаемой ПЦД?

1. Ультраструктурный анализ ресничек следует использовать как этап диагностического поиска у пациентов с предполагаемой ПЦД (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств В*)
2. При обнаружении нормальной ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия у пациента с явными клиническими признаками ПЦД следует продолжить диагностический поиск в отношении данного заболевания (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*)
3. У пациента с диагностически значимыми для ПЦД дефектами ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия дальнейших исследований для подтверждения диагноза не требуется (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*)

Комментарий. ТЭМ — высокоспецифичный метод исследования для диагностики ПЦД: 0,92–1,00 (чувствительность 0,71–1,00) с низкой частотой ложноположительных результатов, однако следует иметь в виду, что некоторые пациенты с ПЦД по данным ТЭМ имеют нормальное строение ресничек, что, возможно, связано с техникой ТЭМ, доступной в настоящее время

Следует ли включать в диагностику генетические исследования у пациентов с подозрением на ПЦД?

В настоящее время нет окончательного ответа на данный вопрос, однако Рабочая группа по генетике сформировала ряд положений на основе согласованного мнения экспертов в этой области.

1. Генетическое тестирование для подтверждения диагноза может быть рекомендовано пациентам, продиагностированным другими методами (высокоскоростная видеомикроскопия, ТЭМ, иммунофлуоресценция), или пациентам с высоковероятным диагнозом ПЦД (типичными клиническими проявлениями, низким уровнем pNO) при условии недоступности других исследований (высокоскоростная видеомикроскопия, ТЭМ, иммунофлуоресценция). Отрицательный результат генетического тестирования не исключает наличие ПЦД у пациента в случае, если обследованы не все гены, мутации в которых описаны для ПЦД
2. Известны не все гены, определяющие развитие ПЦД
3. Генетическое тестирование также может быть применено для уточнения диагностики у пациентов с высокой вероятностью диагноза ПЦД и отрицательными результатами по данным высокоскоростной видеомикроскопии, ТЭМ, иммунофлуоресценции, что может быть в случаях наличия у пациентов мутаций в генах *DNAH11*, *CCNO*, *MCIDAS*, *RSPH*
4. Генетическое тестирование и его интерпретация должны соответствовать международным рекомендациям
5. Генетический диагноз должен согласовываться с клиническими и лабораторными (ТЭМ, световая микроскопия, иммунофлуоресцентная микроскопия) фенотипами, либо диагноз пересматривается в случае несовпадения картины
6. Анализ аллельной сегрегации (обязательное обследование обоих родителей) важен для подтверждения патогенности генотипа у пробанда (для дифференцировки между гомо-/гетеро-/гемизиготностью, а также в случае комплексных аллелей)
7. Генетическое тестирование пробандов и их родственников целесообразно для генетической консультации при планировании семьи
8. В перспективе генетическое тестирование может быть применимо для специфической генотипической терапии

Высоковоероятный диагноз ПЦД

Дети с симптомами, похожими на симптомы ПЦД, и со следующими результатами тестов:

- 1) очень низкий уровень оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе + положительный результат при световой микроскопии биоптата эпителия дыхательных путей (неподвижные реснички или циркулярное движение ресничек);
- 2) очень низкий уровень оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе + положительный результат при световой микроскопии культуры клеток биоптата эпителия дыхательных путей (неподвижные реснички или циркулярное движение ресничек).

Высоковоероятное исключение диагноза ПЦД

Дети с недостаточно четкими клинико-анамнестическими признаками ПЦД при нормальном/повышенном уровне оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе и отрицательным результатом световой микроскопии биоптата (культуры клеток) эпителия дыхательных путей. При наличии синдрома Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR более 10 диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов.

Алгоритм диагностики ПЦД

Рекомендовано применение следующего алгоритма диагностики ПЦД

Ступень 1. Определение уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе и световая микроскопия: — при нормальном уровне оксида азота и отсутствии изменений по данным световой микроскопии диагноз ПЦД крайне маловероятен, поэтому дальнейшее тестирование можно не проводить; — при низком уровне оксида азота и/или патологии частоты и паттерна биения ресничек, обнаруженной при световой микроскопии, а

также характерной клинической картине ПЦД диагноз ПЦД можно считать подтвержденным, при сомнении следует повторить тесты ступени 1 и перейти к тестам ступени 2.

Ступень 2. Трансмиссионная электронная микроскопия: — при отсутствии патологии по данным ТЭМ рассмотреть возможность проведения генетического тестирования на предмет поиска генов, ассоциированных с нормальным строением ресничек или тонкими повреждениями цилиарного эпителия; — при обнаружении патологии по данным ТЭМ рассмотреть возможность проведения генетического тестирования при необходимости; — при отсутствии возможности проведения ТЭМ рассмотреть возможность генетического тестирования.

Ступень 3. Генетическое тестирование и повторная световая микроскопия ($\pm$ клеточная культура).

Дифференциальный диагноз

Дифференциально-диагностический поиск включает муковисцидоз, первичные иммунодефицитные состояния, врожденные аномалии строения бронхиального дерева, бронхоэктазы другого происхождения, бронхиальную астму, ряд врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы — транспозицию магистральных сосудов и т. п. Цилиарная дисфункция может также быть причиной других состояний, таких как поликистоз печени и/или почек, атрезия желчных путей, ретинопатия, которые могут протекать без респираторных проявлений и нередко расцениваются как самостоятельные генетические синдромы (Сениора–Локена, Альстрёма, Барде–Бидля).

ЛЕЧЕНИЕ

Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным в связи с полиорганностью поражений. Основными целями терапии являются максимально возможное предупреждение прогрессирования и/или развития бронхоэктазов и восстановление/сохранение нормальной легочной функции, а также носового дыхания и слуха.

Консервативное лечение

- Рекомендовано использование различных методик, способствующих очистке дыхательных путей. Кинезитерапия является основным лечебно-реабилитационным мероприятием для детей с ПЦД. Рекомендуются промывание носовых ходов гипертоническим раствором натрия хлорида, назальный душ. Ирригационная терапия оказывает положительное влияние при назальных симптомах (заложенность носа, постоянное выделение слизи).
- При обострении хронического бронхолегочного процесса рекомендуется назначение *антибактериальных препаратов* в соответствии с чувствительностью выделенных возбудителей. Антибактериальная терапия применяется также при обострениях синусита в случае отсутствия эффекта от ирригационного лечения. Наиболее характерными микробными патогенами при ПЦД являются *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, реже *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* у детей высевается редко, однако с возрастом значение этого патогена у больных с ПЦД постепенно возрастает. Препараты в соответствии с чувствительностью выделенных возбудителей назначают в максимально допустимых для данного возраста дозах и используют парентерально или внутрь (в зависимости от состояния пациента),

также используется ступенчатый метод введения. Длительность курса лечения — от 1 до 3 нед. При высеве *P. aeruginosa* терапия проводится аналогично протоколам лечения больных муковисцидозом. Противомикробная терапия проводится в соответствии с результатами микробиологического исследования. Препаратом выбора в большинстве случаев является амоксициллин + клавулановая кислота, вк, могут быть использованы цефалоспорины 2–3-го поколения.

- Рекомендуется рассмотреть назначение ингаляционной бронхоспазмолитической терапии (ипратропия бромид + фенотерол, сальбутамол, салметерол, формотерол) при наличии бронхообструктивного синдрома. Рекомендуется проведение курсового лечения пероральными муколитическими препаратами (наиболее часто используются амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин). Есть данные об эффективности ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида. Не рекомендовано ингаляторное применение дорназы альфа, и ацетилцистеина. Эффективность ингаляторного применения дорназы альфа до настоящего времени не доказана, а ацетилцистеина — низкая.

Хирургическое лечение

Оперативное лечение нижних дыхательных путей рекомендуется крайне редко. Резекции легких в настоящее время практически не производятся. Описаны случаи пациентов с ПЦД, которым проводилась трансплантация легких, однако они касаются взрослых больных. Полипэктомию рекомендуется проводить только в случаях тяжелой назальной обструкции. Хирургическое вмешательство при назальном полипозе оказывает лишь временный эффект, т. к. полипы у пациентов с ПЦД быстро рецидивируют. Терапия топическими интраназальными стероидами может быть рекомендована пациентам с сопутствующим

аллергическим ринитом. Не рекомендуется рутинное установление тимпаностомической трубки в связи с противоречивыми данными об эффективности данного метода лечения. При частых обострениях хронического синусита рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении операции с целью улучшения аэрации и дренажа параназальных синусов.

Иное лечение

В связи с возможным развитием гипотрофии у некоторых пациентов с ПЦД рекомендуется индивидуальная коррекция рациона на основе оценки нутритивного статуса. Диета должна обеспечивать адекватное количество энергетических и питательных компонентов.

Ведение пациентов

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляются в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения (пациенты с нетяжелым течением, особенно при катamnестическом наблюдении, могут быть госпитализированы в дневной стационар); ведение пациентов совместно со специалистом-оториноларингологом и, по показаниям, с сурдологом, при наличии признаков легочной гипертензии — с детским кардиологом. Срок пребывания в стационаре в среднем может составить 14–21 день. В амбулаторно-поликлинических учреждениях при подозрении на ПЦД участковые врачи-педиатры направляют больных на консультацию к врачу-пульмонологу. Частота визитов пациента с первичной цилиарной дискинезией устанавливается индивидуально в зависимости от тяжести течения. В среднем контрольные осмотры пациентов с ПЦД должны проводиться не реже 1 раза в год (по показаниям чаще), с ежегодным исследованием функции внешнего дыхания, сатурации, эхокардиографии с доплеровским анализом и периодическим контролем КТ органов грудной полости (в среднем 1 раз в 2 года).

Исходы и прогноз

Определяющими факторами являются своевременное установление диагноза и адекватная терапия. Прогноз зависит от объема и характера поражения легких и, как правило, при правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий относительно благоприятный. Для взрослых пациентов мужского пола характерна сниженная фертильность вследствие недостаточности (отсутствия) подвижности сперматозоидов. Женщины могут обладать нормальной фертильностью, однако в некоторых случаях способность к деторождению снижена, при этом вероятность развития внематочной беременности более высока по сравнению со средними значениями в популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атлас редких болезней / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 420 с.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Середа Е.В., Розина Н.Н., Цыгина Е.Н., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Кустова О.В. Современные подходы к диагностике и ведению детей с первичной цилиарной дискинезией. Педиатрическая фармакология. 2017
3. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Учебно-методическое пособие: наследственные заболевания лёгких у детей.
4. Клинические рекомендации: первичная цилиарная дискинезия у детей. Союз педиатров России, 2018 г.
5. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2016
6. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr* [Internet]. 2017