

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

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., доцент Педанова Е. А.

Реферат

На тему: «Первичная цилиарная дискинезия у детей»

Выполнил: врач-ординатор

Ефимовская А.Г.

г. Красноярск, 2019 год.

кор
Легенда -

25.03.2019

09.04.19
с.м. ф.м. Л.м.

Оглавление

Введение	3
Определение.....	3
Этиология и патогенез	3
Диагностика	4
Дифференциальный диагноз	8
Лечение.....	8
Профилактика и диспансерное наблюдение.....	9
Заключение.....	9
Список литературы.....	10

Введение

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), или синдром неподвижных ресничек, характеризуется врождённым нарушением мукоцилиарного клиренса (МЦК). В основе синдрома лежит отсутствие ресничек в дыхательных путях (мерцательная аплазия) или их дефект, который делает невозможным осуществление колебаний (цилиарная неподвижность) или правильного биения (цилиарная дискинезия). Заболевание относится к наследственным формам патологии, встречается во всем мире с одинаковой распространённостью среди лиц мужского и женского пола. Частота встречаемости от 1 на 2 265 до 1 на 40 000 населения. ПЦД обнаруживается в 13% случаев среди пациентов с бронхоэктазами. Цилиарный дефект может касаться не только респираторного тракта, но и затрагивать эмбриональные реснички, тогда в процессе раннего эмбриогенеза у 50% больных нарушается поворот внутренних органов, вплоть до их полной транспозиции.

Определение

Первичная цилиарная дискинезия (МКБ10: Q33.8 - Другие врожденные аномалии лёгкого. Q89.3 - Situs inversus. J98.0 – Болезни бронхов, не классифицированные в других рубриках) – 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.

Синонимы: синдром Картагенера (Зиверта-Картагенера), синдром неподвижных ресничек, двигательная цилиопатия.

Этиология и патогенез

Заболевание отличается генетической гетерогенностью. Тип наследования: чаще аутосомно-рецессивный, однако, описаны и более редкие X-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.

Классификация - общепринятой классификации первичной цилиарной дискинезии не существует.

Примеры диагнозов:

Первичная цилиарная дискинезия: Синдром Картагенера. Полное обратное расположение внутренних органов. Хронический бронхит. Пневмосклероз 4 и 5 сегментов левого легкого. Двусторонний гнойный эндобронхит. Двусторонний хронический синусит. Назальный полипоз. Двусторонний хронический экссудативный средний отит. Гипертрофия аденоидов 2-3 степени. Двусторонняя кондуктивная тугоухость 1 степени

Диагностика

В настоящее время нет единого метода - «золотого» стандарта диагностики ПЦД.

При установлении диагноза учитываются:

- **характерная клиническая картина и оценка по Предииктивной шкале PICADAR** для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы с раннего детского возраста >5 баллов;
- **результаты скрининга** - исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (у подавляющего большинства пациентов с ПЦД он снижен, при этом до настоящего времени нет единого мнения о референсных положительных и отрицательных значениях данного показателя у пациентов с ПЦД). Допустимо в качестве ориентировочного скрининга использовать методики определения оксида азота в выдыхаемом воздухе, в т.ч., с помощью портативных приборов;
- **анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии** (для минимизации ошибок (получение поврежденного эпителия или обнаружение вторичной цилиарной недостаточности) биопсию следует брать не ранее, чем через 4-6 недель после острой респираторной инфекции);
- **трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ)** - обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха.
- **генетическое тестирование** — к настоящему времени генетическое подтверждение возможно у 50-75% пациентов с ПЦД.

Несмотря на достаточно большой арсенал исследований, используемых для подтверждения диагноза ПЦД, не обязательно проведение абсолютно всех методов конкретному пациенту.

При этом в настоящее время ни один из тестов или их комбинации не могут полностью исключить данный диагноз.

Критерии подтвержденного диагноза ПЦД, высоко вероятного диагноза ПЦД и высоко вероятного исключения диагноза ПЦД:

- Подтвержденный диагноз ПЦД:

Дети с явными клинико-анамнестическими признаками с ПЦД и со следующими результатами:

1. Обнаружение при ТЭМ характерных для ПЦД дефектов строения ресничек (отсутствие наружных динеиновых ручек, одновременное отсутствие и наружных, и внутренних динеиновых ручек, отсутствие внутренних динеиновых ручек в сочетании с нарушениями со стороны микротрубочек);
2. Обнаружение биаллельной мутации генов, патогномоничных для ПЦД.

- Высоко вероятный диагноз ПЦД:

Дети 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).

- Высоко вероятное исключение диагноза ПЦД: дети с недостаточно четкими клинико-анамнестическими признаками ПЦД при нормальном /повышенном уровне оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе и отрицательный результат световой микроскопии биоптата (культуры клеток) эпителия дыхательных путей.

При наличии синдрома Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR ≥ 10 - диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов.

Рекомендовано применение ступенчатого 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 – дальнейшее тестирование можно не проводить

- При низком уровне оксида азота и/или патологии частоты и паттерна биения ресничек, обнаруженной при световой микроскопии + 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 (ТЭМ)

- при отсутствии патологии по данным ТЭМ - рассмотреть возможность проведения генетического тестирования на предмет поиска генов, ассоциированных с нормальным строением ресничек или с 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 (±клеточная культура).

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 средний возраст установления диагноза ПЦД в странах Западной и Восточной Европы составляет 5,3 лет, при этом при наличии situs inversus диагноз устанавливается раньше (3,5 года), чем без обратного расположения внутренних органов (5,8 лет). По нашим данным, в России возраст установления диагноза ПЦД у детей с обратным расположением органов приблизительно соответствует европейской и соответствует 4 годам, тогда как диагностика ПЦД у пациентов без situs inversus производится позже (7,6 лет).

При сборе анамнеза следует обратить внимание на типичные клинические проявления ПЦД: для этих больных характерны торпидные к терапии риниты практически с рождения, инфекции нижних дыхательных путей, сопровождающиеся 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 является 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 венкуломегалию по данным УЗИ. 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 чем у 75% доношенных новорожденных с ПЦД развивается респираторный дистресс-синдром с потребностью в кислороде от 1 дня до 1 недели. Характерны торпидные к терапии риниты практически с первого дня жизни. 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 части детей обнаруживаются бронхоэктазы (БЭ). При аускультации в легких выслушивают разнокалиберные влажные хрипы, как правило, двусторонней локализации, у некоторых детей - сухие свистящие хрипы на фоне удлиненного выдоха.

Характерны также отиты с выпотом жидкости в полость среднего уха и кондуктивной тугоухостью.

В подростковом периоде: клинические проявления, описанные выше. Чаше встречаются БЭ 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 - микробиологическое исследование (посев) мокроты или трахеального аспирата в период обострения заболевания (для идентификации микробных патогенов и определения их чувствительности к антибиотикам).

Инструментальная диагностика

- КТ органов грудной полости, рентгенография или КТ придаточных пазух носа - для уточнения объема поражения бронхиального дерева и динамического контроля.

В последние годы как альтернатива КТ рассматривается МРТ органов грудной полости, особенно для мониторингирования состояния легких, так как исследование не несет лучевую нагрузку.

- исследования функции внешнего дыхания (ФВД).

Проведение спирометрии возможно у детей с 6, а в ряде случаев и в 4-5 лет, в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха, у детей младше 6 лет можно использовать Tidal-test. При спирометрическом исследовании следует проводить пробу с бронхолитическим препаратом, т.к. у ряда детей с ПЦД одним из компонентов патогенеза бронхиальной обструкции может быть бронхоспазм. У детей с 6 лет возможно проведение бодиплетизмографии. При исследовании ФВД: наиболее характерны обструктивные, реже - комбинированные нарушения вентилиации, у части больных параметры ФВД остаются нормальными. Обструкция у ряда пациентов носит обратимый или частично обратимый характер: проба с бронхолитиком положительна у 50%.

- исследование газов крови и/или сатурации (для подтверждения/исключения гипоксемии).

- диагностическая и/или лечебная трахеобронхоскопия (для получения бронхоальвеолярного лаважа с целью идентификации микробного возбудителя, а также для

проведения биопсии слизистой оболочки бронха для последующей световой фазово-контрастной и электронной микроскопии).

- исследование биоптата слизистой оболочки носа (для изучения паттерна биения ресничек мерцательного эпителия).
- ЭхоКГ (для исключения/подтверждения аномалий строения сердца, легочной гипертензии и формирования легочного сердца).
- аудиологические тесты (для мониторингирования состояния слуховой функции).

Дифференциальный диагноз

Дифференциально-диагностический поиск включает: муковисцидоз, первичные иммунодефицитные состояния, врожденные аномалии строения бронхиального дерева, бронхоэктазы другого происхождения, бронхиальная астма, ряд врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы: транспозиция 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-Лукена, Альстрёма, Бардет-Бидля).

Лечение

Основными целями терапии является максимально возможное предупреждение прогрессирования и/или развития бронхоэктазов и восстановление / сохранение нормальной легочной функции, а также носового дыхания и слуха.

Консервативное лечение

- использование различных методик, способствующих очистке дыхательных путей. Кинезитерапия является основным лечебно-реабилитационным мероприятием для детей с ПЦД.

- промывание носовых ходов гипертоническим раствором натрия хлорида, применение назального душа.

- антибактериальная терапия при обострении хронического бронхолегочного процесса, при обострениях синусита, в случае отсутствия эффекта от ирригационного лечения.

Препараты в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры 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 недель. При высеве *Pseudomonas aeruginosa* терапия проводится аналогично протоколам лечения больных муковисцидозом.

Препаратом выбора, в большинстве случаев, является амоксициллин+клавулановая кислота, могут быть использованы цефалоспорины 2, 3 поколения.

- ингаляционная бронхоспазмолитическая терапия (ипратропия бромид+фенотерол, сальбутамол, салметерол, формотерол) при наличии бронхообструктивного синдрома.

Хирургическое лечение

- оперативное лечение нижних дыхательных путей рекомендуется крайне редко.

- полипэктомии проводят только в случаях тяжелой назальной обструкции (хирургическое вмешательство имеет лишь временный эффект, так как полипы у пациентов с ПЦД быстро

рецидивируют. Терапия топическими интраназальными стероидами может быть рекомендована пациентам с сопутствующим аллергическим ринитом).

- при частом обострении хронического синусита рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении операции с целью улучшения аэрации и дренажа параназальных синусов.

Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика

Генетическое консультирование родителей детей с ПЦД при планировании последующих беременностей с целью минимизации риска рождения больного ребенка.

Для улучшения общего состояния пациента следует соблюдать меры профилактики обострений, а лечебные мероприятия должны проводиться комплексно и в полном объеме, включать регулярные курсы реабилитации.

Вакцинация у пациентов с ПЦД проводится в соответствии с Национальным календарем прививок. Рекомендуется также активная иммунизация против пневмококка и гемофильной инфекции, а также ежегодная вакцинация от гриппа.

Ведение пациентов

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляется в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения в референсных федеральных центрах (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 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 ФВД, сатурации, Эхо-КГ с доплеровским анализом и периодическим контролем КТ органов грудной полости (в среднем 1 раз в 2 года).

Заключение

Первичная цилиарная дискинезия относится к орфанным заболеваниям. Симптомы данной патологии варьируют, что обусловлено генетической неоднородностью заболевания. Распространенное проявление болезни у детей — частые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей. Классической формой ПЦД является синдром Зиверта-Картагенера, который включает в себя обратное расположение внутренних органов, хронические бронхоэктазы, гипоплазию пазух носа или синусит.

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.

Недостаточная осведомленность врачей первичного звена о данной нозологии приводит к несвоевременной постановке диагноза, что в дальнейшем способствует высокой инвалидизации пациентов.

Список литературы

1. Клинический случай ранней диагностики и лечения первичной цилиарной дискинезии (синдрома Картагенера) / И. В. Рыбакова, И. В. Королева, А. В. Хижняк [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – № 4. – С. 313 - 316.
2. Федеральные клинические рекомендации. Первичная цилиарная дискинезия у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, О. И. Симонова [и др.] // Министерство здравоохранения РФ; Союз педиатров России. – 2018. – 37 с.
3. Бронхоэктазы у детей: обзор современных клинических рекомендаций / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, О. И. Симонова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14. - № 1. - С. 33 – 42.
4. Царева, Ю. А. Первичная цилиарная дискинезия – синдром неподвижных ресничек / Ю. А. Царева, Н. И. Зрячкин, М. А. Кузнецова // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20. - № 4. – С. 238 – 245.