

Первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера) у ребенка

Налетов А. В., Чалая Л. Ф., Москалюк О. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (пр. Ильича, 16, Донецк, 283003, Донецкая Народная Республика)

Резюме

В статье представлены современные данные по вопросу первичной цилиарной дисфункции. Первичная цилиарная дисфункция и ее вариант – синдром Картагенера, представляет собой редко встречающуюся патологию. Несмотря на наличие хронических

респираторных симптомов у пациентов, начиная с неонатального периода, осведомленность педиатров о данном заболевании остается невысокой. В статье представлено собственное клиническое наблюдение пациента с синдромом Картагенера.

Для переписки:

Налетов

Андрей Васильевич

e-mail:

nalyotov-a@mail.ru

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, дети, клинический случай

EDN: SGRBHD



Primary ciliary dyskinesia (Kartagener syndrome) in a child

A. V. Nalyotov, L. F. Chalaya, O. N. Moskaljuk

M. Gorky Donetsk State Medical University, (16 Illich ave., Donetsk People's Republic, Donetsk, 283003)

Summary

Corresponding author:

Andrew V. Nalyotov

e-mail:

nalyotov-a@mail.ru

The article presents current data on the issue of primary ciliary dysfunction. Primary ciliary dysfunction and its variant, Kartagener's syndrome, is a rare pathology. Despite the presence of chronic

respiratory symptoms in patients from the neonatal period, pediatricians' awareness of this disease remains low. The article presents the own clinical observation of a patient with Kartagener's syndrome.

Keywords: primary ciliary dyskinesia, Kartagener's syndrome, children, clinical case

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) (синонимы: двигательная цилиопатия, синдром неподвижных ресничек) – редкое генетически детерминированное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (№ 2426500 по OMIM). Наиболее часто ПЦД проявляется хроническими инфекциями дыхательных путей, органов слуха и нарушениями фертильной функции. В 40–50% случаях у пациентов наблюдается зеркальное расположение или неполное аномальное расположение внутренних органов – данная патология известна как синдром Картагенера (OMIM № 244400) [1,2]. Впервые обратное расположение внутренних органов в сочетании с бронхоэктазами описал А. Зиверт (1902). Более подробное описание данной патологии и ее семейных форм представлено М. Картагенером (1933).

Код ПЦД согласно МКБ-10: Q33.8 – Другие врожденные аномалии легкого, Q89.3 – Situs inversus, J98.0 – Болезни бронхов, не классифицированные в других рубриках.

ПЦД является достаточно редкой патологией. Частота заболевания составляет от 1:10000 до 1:30 000 детей, родившихся живыми. Осведомленность врачей о ПЦД невысока, в связи с чем диагностика и проведение лечебных мероприятий данной патологии в большинстве случаев несвоевременны. Средний возраст установления диагноза ПЦД в странах Европы составляет 5,3 года, синдрома Картагенера – 3,5 года [3].

ПЦД обусловлена дефектами строения или полным отсутствием ресничек и жгутиков, расположенных на поверхности многих эпителиальных клеток, что приводит к нарушению их подвижности. Тип наследования заболевания – чаще аутосомно-рецессивный, реже встречаются Х-сцепленные формы заболевания. На портале OMIM (244400) указано более 30 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД. Данные гены контролируют функцию структурных белков аксономы. Наличие генетического дефекта приводит к нарушению синтеза белков жгутиков и ресничек, в результате чего подвижность ресничек снижается или вовсе утрачивается [4,5].

В организме человека реснички и жгутики представлены во многих органах и системах: мерцательный эпителий респираторного тракта, клетки Кортиева органа уха, клетки почечных канальцев, реснитчатые клетки эпендимы желудочков головного мозга, фоторецепторы сетчатки глаза, клетки, выстилающие желчевыводящие пути и фаллопиевы трубы, жгутики сперматозоидов. Сложная морфология реснички обуславливает большое разнообразие структурных нарушений, влияющих на ее функцию и приводящих к нарушению движения или к полной неподвижности. Выделяют 18 фенотипических вариантов нарушений ультраструктуры ресничек [6].

Полная неподвижность или неполноценная работа ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта приводят к нарушению нормальной очищающей функции дыхательной системы и дальнейшему инфицированию секрета верхних и нижних дыхательных путей, что способствует формированию рецидивирующих и хронических респираторных инфекций, хронического синусита.

Следствием постоянного воспаления слуховой трубы является хронический средний отит со снижением слуха.

В результате нарушения структуры и функций ресничек, расположенных в эмбриональном узле, которые обеспечивают поворот внутренних органов в периоде внутриутробного развития. У половины больных ПЦД наблюдается обратное расположение внутренних органов.

Аномальное строение фимбрий фаллопиевых труб у женщин приводит к внематочной беременности, дефектная подвижность сперматозоидов у мужчин – к бесплодию [7].

На сегодняшний день классификация ПЦД не разработана.

Клиническая картина ПЦД разнообразна в связи с выраженной генетической неоднородностью и полиорганностью поражения. Ведущими клиническими проявлениями ПЦД являются: частые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, связанные с нарушением мукоцилиарного клиренса и развитием хронического бронхолегочного процесса. С раннего возраста для ребенка характерным является

наличие рецидивирующего бронхита, который сопровождается длительным продуктивным кашлем с гнойной или слизисто-гнойной мокротой, рецидивирующего экссудативного отита со снижением слуха, устойчивого к терапии риносинусита, связанного с нарушением строения (агенезией или гипоплазией) придаточных пазух носа.

При синдроме Картагенера, кроме данных проявлений, имеет место полное обратное («зеркальное») расположение (*situs inversus*) или неполное аномальное расположение внутренних органов – гетеротаксия (*situs ambiguus*): декстрогастрия, декстрокардия, аномально расположенная печень [1,7].

Для выявления ПЦД у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы с раннего детства, разработана Предиктивная шкала PICADAR (Primary CiliAry Diskinesia A Rule), которая включает следующие вопросы:

- родился пациент доношенным или недоношенным?
- были ли у пациента раннем неонатальном периоде респираторные симптомы (тахипноз, кашель, пневмония)?
- была ли госпитализация пациента в отделение интенсивной терапии недоношенных?
- имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов?
- имеется ли у пациента врожденный порок сердца?
- имеется ли у пациента круглогодичный ринит?
- имеет ли пациент хронические симптомы со стороны органа слуха: отит, снижение слуха, перфорацию барабанной перепонки?

Чувствительность и специфичность суммы баллов оценки признаков более 5: 0,90 и 0,75 соответственно [8].

При установлении диагноза учитываются: результаты скрининга – снижение уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе, анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха путем световой микроскопии, данные трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) – обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха, генетическое тестирование [9].

Стандартизованные подходы к диагностике ПЦД изложены в согласительном документе Европейского респираторного общества.

Критериями подтвержденного диагноза ПЦД являются: явные клинико-анамнестические признаки ПЦР; обнаружение при ТЭМ характерных дефектов строения ресничек (отсутствие наружных динеиновых ручек, одновременное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек, отсутствие внутренних динеиновых ручек в сочетании с нарушениями со стороны микротрубочек); обнаружение биаллельной мутации генов, патогномоничных для ПЦД.

К критериям высоко вероятного диагноза ПЦД относятся: симптомы, похожие на ПЦД; очень низкий уровень оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе в сочетании с положительным результатом при световой микроскопии биоптата эпителия дыхательных путей (неподвижные реснички или циркулярное движение ресничек). При наличии синдрома Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR ≥ 10 – диагноз является правомочным даже при отрицательном результате всех остальных тестов [2].

Диагностика синдрома Картагенера также включает: рентгенографию или компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (выявляют признаки хронического бронхита, в некоторых случаях – ателектазы, пневмосклероз, декстрокардию, почти в половине случаев – бронхоэктазы различной локализации); рентгенографию или КТ придаточных пазух носа (выявляют пансинусит, нередко – недоразвитие лобных пазух); исследование функции внешнего дыхания (позволяет определить снижение показателей спирометрии); исследование газового состава крови и/или сатурации (подтверждает гипоксемию).

Диагностическая и/или лечебная трахеобронхоскопия проводится для получения бронхоальвеолярного секрета с целью определения микробного возбудителя, а также для проведения биопсии слизистой оболочки бронха для последующей электронной микроскопии. Исследование биоптата слизистой оболочки носа помогает изучить строение ресничек мерцательного эпителия. Допплер-эхокардиография проводится для

выявления нарушений строения или расположения органов сердечно-сосудистой системы и измерения градиента давления на легочной артерии. Мониторирование состояния слуховой функции с помощью аудиологических тестов выявляет тугоухость [1].

Подход к терапии детей с ПЦД должен быть мультидисциплинарным в связи с полиорганностью поражения. Основными целями терапии является предупреждение прогрессирования и/или развития бронхоэктазов и сохранение нормальной легочной функции, носового дыхания и слуха. Консервативное лечение включает: кинезитерапию, которая является основным лечебно-реабилитационным мероприятием в детском

возрасте; ирригационную терапию (промывание носовых ходов гипертоническим раствором натрия хлорида), антибактериальную терапию при обострении хронического бронхолегочного процесса в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры; ингаляционную бронхолитическую терапию при наличии бронхообструктивного синдрома (ипратропия бромид в сочетании с фенотеролом, сальбутамолом, сальметеролом, формотеролом). Оперативное лечение нижних дыхательных путей рекомендуется крайне редко [1,10].

Описания случаев синдрома Картагенера в детском возрасте остаются немногочисленными.

Представляем собственное клиническое наблюдение

Под нашим наблюдением находится девочка М. 1,5 лет.

Обследование плода (срок гестации 37–38 недель): плацентарные нарушения, задержка внутриутробного развития плода, единственная артерия пуповины, трихомонадный кольпит, многоводие, аномалия развития внутренних органов (*situs inversus*).

Диагноз в роддоме (возраст ребенка 1 день): Врожденный порок сердца (транспозиция магистральных сосудов, дефект межпредсердной перегородки), НК 26. *Situs inversus totalis*. Врожденные рассеянные ателектазы. Задержка внутриутробного развития, гипопластический тип.

Диагноз СПбГМУ ПЦ ОАРДКХП (возраст ребенка 3 месяца):

Основной: *Situs inversus totalis*. Декстрокардия. Оперированный врожденный порок сердца: транспозиция магистральных сосудов. Фенистрированная заслонка овального окна (рестриктивные дефекты). Коарктация аорты. Открытый артериальный проток.

Осложнения: Послеоперационный стеноз неолегочной артерии, умеренно выраженный. Регургитация неолегочной артерии, 2 степени. НК 2А степени.

Фон: Синдром Картагенера.

Сопутствующий: Первичная цилиарная дискинезия. Хронический бронхит. Двусторонний врожденный стеноз

носослезного протока. Перинатальное смешанное поражение ЦНС 1 степени, подострый период, синдром мышечной дистонии. Снижение толерантности к физической нагрузке. Белково-энергетическая недостаточность II ст.

Операции: Ангиокардиография. Рентген-эндоваскулярная коррекция – баллонная атриосептостомия (процедура Рашкинда). Резекция коарктации аорты с анастомозом. Артериальное переключение (операция Жатане). Ушивание дефекта межпредсердной перегородки с фенистрацией 3 мм. Пересечение, с прошиванием открытого артериального протока.

Диагноз ГБУ «ГДКБ № 2 г. Донецка» (возраст ребенка 1,5 года):

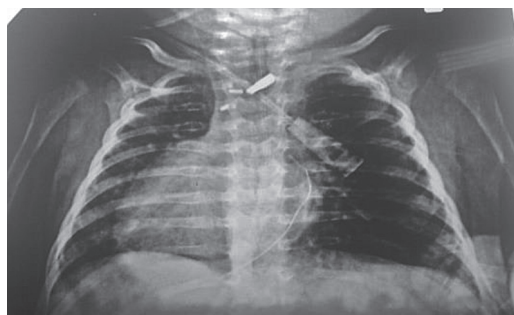
Острая респираторная инфекция.

Первичная цилиарная дискинезия: синдром Картагенера. Полное обратное расположение внутренних органов. Двусторонний врожденный стеноз носослезного протока. Хронический ринит. Хронический бронхит, ДН 2.

Врожденный порок сердца: декстрокардия, транспозиция магистральных сосудов, коарктация аорты, открытый артериальный проток. Состояние после операций: процедуры Рашкинда, резекции коарктации аорты, операции артериального переключения, ушивания дефекта межпредсердной перегородки с фенистрацией, пересечения

Рисунок 1.

Рентгенография органов грудной клетки обследованного нами пациента с синдромом Картагенера. Наличие декстрокардия.



с прошиванием открытого артериального протока. Послеоперационный стеноз неолеченной артерии, с регургитацией I степени. Недостаточность неоаортального клапана I степени. Недостаточность трикуспидального клапана I степени. Дилатация правых камер сердца. Межпредсердное сообщение (фенистрация). НК 2А.

Ложный копчиковый ход.

Дополнительная доля селезенки.

Белково-энергетическая недостаточность II степени.

Заключение

ПЦД и ее вариант – синдром Картагенера, представляет собой редко встречающуюся патологию. Несмотря на наличие хронических респираторных симптомов у пациентов с неонатального периода, осведомленность педиатров о данном заболевании остается невысокой. Особенностью представленного клинического случая является обнаружение полного обратного расположения внутренних органов при обследовании плода, раннее формирование у ребенка

хронического бронхита и хронического ринита, наличие сочетанного врожденного порока сердца (декстрокардии, транспозиции магистральных сосудов, коарктации аорты, открытого артериального протока). Своевременная хирургическая коррекция порока сердца, адекватная терапия нарушения гемодинамики, регулярное проведение реабилитационных мероприятий первичной цилиарной дискинезии позволяют продлить жизнь пациенту.

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2

Чалая Любовь Феликсовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии № 2

Москалюк Оксана Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики педиатрии

Andrew V. Nalyotov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics No 2; ORCID: 0000-0002-4733-3262

Lubov F. Chalaya, MD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No 2; ORCID: 0009-0005-4627-8360

Oksana N. Moskaljuk, MD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatrics; ORCID: 0000-0003-4857-98561

Литература

1. [Primary ciliary dyskinesia in children]. Clinical recommendations. Moscow. 2018, 37 P. (in Russ.)

Первичная цилиарная дискинезия у детей. Клинические рекомендации. М. 2018: 37.

2. Ernst Eber, Fabio Midulla, Emilia Alterio et al. Pediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernest Eber. Fabio Medulla. European Respiratory Society. 2013: 719.
3. Kondratyeva E. I., Avdeev S. N., Mizernitskiy Yu. L. et al. Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022. *PULMONOLOGIYA*. 2022;32(4):517–538. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.

Кондратьева Е. И., Авдеев С. Н., Мизерницкий Ю. Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32(4): 517–538. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.

4. Novak A. A., Mizernitskiy Yu. L. Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):276–285. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.

Новак А. А., Мизерницкий Ю. Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021, 1:276–285. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.

5. 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*. 2013 Oct 15;188(8):913–22. doi: 10.1164/rccm.201301–0059CI.
6. Bogorad A. E., Diakova S. E., Mizernitsky Yu. L. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2019;64(5):123–133. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–123–133.
Богорад А. Е., Дьякова С. Э., Мизерницкий Ю. Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (5): 123–133. doi: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–123–133.
7. Baranov A. A., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E. A. et al Primary Ciliary Dyskinesia in Children. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(1):20–31. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v15i1.1840.
Баранов А. А., Баранова-Намазова Л. С., Вишнева Е. А. и др. Первичная цилиарная дискинезия у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 20–31. doi: 10.15690/pf.v15i1.1840.
8. Behan L., Dimitrov B. D., Kuehni C. E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016 Apr;47(4):1103–12. doi: 10.1183/13993003.01551–2015.
9. Namazova-Baranova L.S., Vishneva E. A., Selimzianova L. R. et al. P340 exhaled nitric oxide level evaluation as an additory screening method for differential diagnosis asthma and others lung disease in children. *Arch. Dis. Childhood*. 2017; 102 (Suppl 2): 164–165. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017–313273.428>
10. Strippoli M. P., Frischer T., Barbato A., Snijders D., Maurer E., Lucas J. S., Eber E., Karadag B., Pohunek P., Zivkovic Z., Escibano A., O'Callaghan C., Bush A., Kuehni C. E.; ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1482–91. doi: 10.1183/09031936.00073911.