

Первичная цилиарная дискинезия: анализ семейных случаев заболевания

А.Е. Богорад, Е.В. Сорокина, П.П. Захаров, Н.Н. Розина

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России

В статье рассмотрены семейные случаи первичной цилиарной дискинезии, установлены возможности формирования в одной семье различных вариантов заболевания – как с обратным расположением внутренних органов (синдром Картагенера), так и без него. Приведено клиническое наблюдение одной семьи.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, семьи.

Среди различных форм наследственной патологии легких особое место занимает первичная цилиарная дискинезия (ПЦД). Согласно данным эпидемиологических исследований, частота ПЦД в целом составляет от 1:12500 до 1:60000 новорождённых [1–3]. Заболевание чаще встречается в популяциях, где традиционно приняты кровнородственные браки; зависимости частоты от пола не наблюдается [4, 5].

Примерно 50 % больных ПЦД имеют обратное расположение внутренних органов. Частота синдрома Картагенера (СК) – классической формы ПЦД, включающей бронхоэктазы, обратное расположение внутренних органов и синусит, составляет около 1:50000 [6].

ПЦД и СК представлены в online-регистре наследственных болезней человека OMIM под номерами 242650 и 244400 соответственно [7]. Характер наследования ПЦД, по мнению большинства исследователей, аутосомно-рецессивный. Вместе с тем при анализе родословных с повторными случаями ПЦД и СК отдельными авторами высказывалось предположение о возможном доминантном [8] и X-сцепленном [9] наследовании.

Современное понимание основ формирования ПЦД базируется на исследованиях В.А. Afzelius [10], R. Eliasson, B. Mossberg и др. [11], которые выявили у больных с синдромом Картагенера врождённый дефект строения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта, приводящий к нарушению цилиарной функции. Эта патология была первоначально определена как «синдром неподвижных ресничек». Позднее по предложению С.М. Rossman [12], J. Rutland и P. Cole [13] понятие «синдрома неподвижных ресничек» было заменено более точным определением – синдромом цилиарной дискинезии.

Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах ор-

ганизма. Так, в респираторном тракте реснички осуществляют мукоцилиарный клиренс; в органах репродуктивной системы жгутики сперматозоидов и клеток семявыносящего канала у мужчин и фаллопиевых труб у женщин обеспечивают движение гамет; в эмбриональном периоде реснитчатые структуры определяют правильное или обратное расположение внутренних органов у зародыша. В клиническом отношении наиболее значимыми являются нарушения цилиарной функции респираторного тракта, что проявляется тотальным поражением с ранней манифестацией симптомов и определяет тяжесть заболевания [14].

Первичная цилиарная дискинезия – генетически детерминированное заболевание. Подтверждением наследственной природы ПЦД в первую очередь является наличие семей с повторными случаями заболевания. М. Kartagener и К. Mully [15], наблюдая пациентов с классическим синдромом Картагенера, отметили, что среди их ближайших родственников нередко встречались больные как с полной триадой, так и с составляющими ее компонентами. Так, у 49 членов 21 семьи были обнаружены бронхоэктазы; при этом у 39 имело место и обратное расположение внутренних органов.

Под наблюдением клиники пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии к настоящему времени находится 109 больных с ПЦД, из которых 90 пациентов – с синдромом Картагенера. Среди обследованного контингента – 10 семей с повторными случаями ПЦД и СК. В каждой семье не менее двух sibсов (в одной – три sibса) страдают различными вариантами ПЦД; у 9 детей из этих семей имеет место синдром Картагенера; у 12 – ПЦД без обратного расположения внутренних органов. В рамках одной семьи имеются больные как с ПЦД, так и с СК (семь семей). В двух семьях имелись больные с ПЦД без обратного расположения внутренних органов; в одной семье – только дети с СК. В трёх из

обследованных семей наряду с больными ПЦД имелись и здоровые дети (см. таблицу).

У всех обследованных детей поражение бронхолёгочной системы характеризовалось наличием хронического бронхита с бронхоэктазами или без них. Морфологические изменения, оценённые на основании рентгено-бронхологических методов обследования, не зависели от варианта ПЦД, однако наличие бронхоэктазов мы наблюдали у всех пациентов с СК, тогда как при ПЦД без обратного расположения внутренних органов преобладали изменения по типу деформирующего бронхита, как правило – двухстороннего [16, 17].

Поражения лор-органов включали у всех больных, независимо от варианта ПЦД, наличие хронического риносинусита с преимущественным вовлечением гайморовых пазух. У пяти больных отмечалась тугоухость различной степени.

У всех пациентов имели место разнообразные нарушения функции реснитчатого эпителия [18]. Так, при исследовании биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа (бронхов) характер движения ресничек был преимущественно слабым, хаотичным вплоть до полной неподвижности, его интенсивность во всех случаях была ниже 3,5 баллов, а частота – менее 6,5 Гц. Процент активно двигающихся ресничек (при стандартном увеличении) и число клеток с подвижными ресничками (в норме составляет более 90 %) у всех больных были существенно снижены или отсутствовали.

Анализ родословных позволил установить, что среди ближайших родственников наших пациентов имелись больные хроническим бронхитом, бронхоэктатической болезнью (в пяти семьях); в одной семье у тети наблюдавшихся детей отмечалось бесплодие. Возможно, речь идет о наличии у этих родственников недиагностированной ПЦД, однако отсутствие данных обследования не позволяет однозначно судить об этом.

В наблюдавшихся семьях у восьми наших пациентов отмечались пороки развития: врождённая деформация грудной клетки (в пяти семьях), пороки сердца (тетрада Фалло, аномальный дренаж лёгочных вен), полидактилия и синдактилия кистей и стоп, порок развития селезёнки. Примечательно также наличие пороков развития у ближайших родственников больных: в одном случае удалось проследить наличие воронкообразной деформации грудной клетки у членов семьи в трёх поколениях.

При анализе заболеваний в семьях было также обращено внимание на сроки установления диагноза ПЦД. Так, первые симптомы заболевания у всех без исключения детей были отмечены в периоде новорождённости, вместе с тем наиболее рано (в два дня жизни) диагноз СК был установлен лишь у одного пациента; наиболее позднее установление диагноза пациенту с СК – в возрасте 16 лет. При этом наличие в семье больного с уже установленным диагнозом

ПЦД также не всегда приводило к ранней диагностике заболевания у другого sibsa. Что касается ПЦД без обратного расположения внутренних органов, то наиболее рано этот диагноз был установлен в возрасте 1,5 лет (при этом у старшего sibsa уже был диагностирован СК), а наиболее поздно – в 21 год.

Известно, что больные ПЦД зачастую на протяжении многих лет рассматриваются как страдающие хроническим бронхитом, бронхоэктазией [19]; особенные трудности и диагностические ошибки возникают при распознавании ПЦД без обратного расположения внутренних органов. Наши наблюдения за семьями с повторными случаями ПЦД позволяют заключить, что диагноз ПЦД необходимо заподозрить (при наличии клинической картины) у каждого следующего за больным ПЦД или СК sibsa внутри одной семьи, что позволит избежать поздней диагностики заболевания.

Как было отмечено выше, внутри одной семьи мы наблюдали различные варианты ПЦД – как с обратным расположением внутренних органов (СК), так и без него. При этом вариант ПЦД не зависит от порядкового номера пробанда (при наличии нескольких больных sibсов в семье).

Ниже приводим наблюдение одной семьи, в которой двое детей имеют различные формы первичной цилиарной дискинезии – классический синдром Картагенера и вариант без обратного расположения внутренних органов.

Больная Ц. поступила под наше наблюдение в возрасте 12 лет (в 2003 г.) с жалобами на продуктивный кашель, затруднённое носовое дыхание, снижение слуха.

Наследственность в семье неотягощена, родители ребёнка и её старшая сестра (1989 г. р.) здоровы. Девочка родилась от II беременности. Роды срочные. Масса при рождении 3700 г, длина 53 см.

Изменения в лёгких были обнаружены на второй день жизни ребёнка, диагностирована пневмония, проведён курс антибиотикотерапии. На первом году жизни девочка пять раз переболела бронхитом, в два месяца перенесла гнойный отит, дважды госпитализировалась в связи с тяжёлым течением заболевания.

С пяти лет беспокоил кашель с отделением гнойной мокроты, постоянные влажные хрипы в лёгких, гнойное отделяемое из носа. В восемь лет обратили внимание на снижение слуха. Ребёнок регулярно осматривался специалистами, предполагались различные диагнозы: аллергический бронхит, экзогенный аллергический альвеолит, хроническая пневмония, бронхоэктатическая болезнь. В возрасте девяти лет ребёнку была проведена левосторонняя бронхография, обнаружены цилиндрические бронхоэктазы в нижней доле, произведена левосторонняя нижнедолевая лобэктомия.

После операции состояние девочки ухудшилось: обострения бронхолегочного процесса участились, протекали тяжело. Через три года после операции была проведена правосторонняя бронхография, обнаружены бронхоэктазы в средней доле. Была предложена повторная операция, однако родители от операции отказались и обратились в нашу клинику.

При поступлении в клинику состояние ребёнка тяжёлое. Кашель влажный, с отделением слизистогнойной мокроты. Носовое дыхание затруднено. Грудная клетка деформирована, её левая половина уплощена, имеется послеоперационный келоидный рубец. Одышка при малейшей физической нагрузке. В лёгких на фоне ослабленного дыхания выслушивались сухие и разнокалиберные влажные хрипы.

В анализе крови отмечено увеличение СОЭ до 20 мм/ч, формула крови не изменена, показатели гуморального и клеточного иммунитета, фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови в пределах нормы.

Содержание хлора в поте составило 10,9–11,5 ммоль/л, что позволило исключить муковисцидоз.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки отмечено уменьшение объёма левого лёгкого, смещение тени средостения влево. По результатам компьютерной томографии определялся фиброателектаз средней доли с наличием бронхоэктазов.

При риноскопии диагностирован гнойный риносинусит, на рентгенограмме придаточных пазух носа определялся горизонтальный уровень жидкости в верхнечелюстных пазухах. При пункции гайморовых пазух получен гной. Отоскопия свидетельствовала о наличии двустороннего секреторного отита, аудиометрия – о кондуктивной тугоухости I–II степени со снижением слуха на 30–40 Дб.

При световой микроскопии щеточного биоптата слизистой оболочки носа и бронхов движение ресничек мерцательного эпителия в биоптате отсутствовало, что подтвердило диагноз первичной цилиарной дискинезии.

Таким образом, несмотря на то что у больной имелись классические признаки первичной цилиарной дискинезии (поражение лёгких, синусит и отит), а первые симптомы заболевания появились ещё в периоде новорождённости, диагноз был установлен только в 12-летнем возрасте. Неправильная трактовка заболевания повлекла за собой необоснованное оперативное лечение.

Через два года в семье родился третий ребёнок.

Больная А. родилась от III беременности, протекавшей с токсикозом в I половине, угрозой прерывания в течение всей беременности, гипертензией. Роды срочные, оперативные. Масса при рож-

дении 4150 г, длина 54 см, закричала после отсасывания слизи. В роддоме у девочки выслушивались влажные хрипы в лёгких, проводилась антибактериальная терапия, выписана на 10-й день. На 14-й день жизни вновь госпитализирована с диагнозом «острая двусторонняя пневмония».

После выписки ребёнок продолжал болеть: отмечались периодические подёмы температуры тела до 38 °С, постоянный влажный кашель, насморк, влажные хрипы в лёгких. В двухмесячном возрасте обнаружена декстрокардия. Ухудшение состояния отмечено после перенесённой ветряной оспы (в 1 год 5 мес.): гипертермия до 38–39 °С сохранялась на протяжении 10 дней, усилился кашель, появилась гнойная мокрота, увеличилось количество влажных хрипов в лёгких.

Девочка поступила под наше наблюдение в возрасте 1,5 лет. При поступлении состояние больной оценивалось как тяжёлое. Отмечалась бледность кожных покровов, пероральный цианоз, одышка при физической нагрузке, влажный продуктивный кашель, затруднённое носовое дыхание. В лёгких на фоне ослабленного дыхания выслушивались разнокалиберные влажные хрипы с обеих сторон; тоны сердца прослушивались в правой половине грудной клетки, при перкуссии сердце расположено справа.

В анализе крови патологических изменений не отмечено, показатели гуморального и клеточного иммунитета, фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови в пределах нормы.

Содержание хлора в поте составило 7,2 ммоль/л, что позволило исключить муковисцидоз.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки определялось обратное расположение органов грудной и брюшной полости, снижение пневматизации справа в области верхушки.

Эхокардиографическое исследование подтвердило наличие декстрокардии: левосформированное праворасположенное сердце с зеркальной инверсией камер. Признаков септальных и клапанных пороков не выявлено, размеры полостей сердца – в пределах нормы.

При ультразвуковом исследовании внутренних органов обнаружено зеркальное расположение печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезёнки.

При риноскопии отмечалась картина хронического риносинусита. При определении функционального состояния и структуры ресничек респираторного тракта отмечено их слабое, хаотичное движение; число клеток в подвижных ресничках составляло 12 % (в норме составляет более 90 %).

Таким образом, у ребёнка имел место классический синдром Картагенера (обратное расположение внутренних органов, поражение лёгких и носоглотки).

Таблица. Характеристика пробандов из семей с повторными случаями ПЦД

№ семьи	Порядковый номер пробанда / общее количество sibсов в семье	Пол	Диагноз	Возраст установления диагноза	Сопутствующие пороки развития у пробандов
1	I/2	Ж	СК	3 года	–
	II/2	Ж	ПЦД	1 год 6 мес.	Врождённая воронкообразная деформация грудной клетки
2	I/2	Ж	ПЦД	5 лет	–
	II/2	Ж	СК	1 год 6 мес.	–
3	I/2	Ж	СК	10 лет	–
	II/2	Ж	ПЦД	7 лет	–
4	I/2	М	ПЦД	13 лет	Врождённая воронкообразная деформация грудной клетки
	II/2	М	ПЦД	3 года	–
5	II/3	Ж	ПЦД	12 лет	–
	III/3	Ж	СК	1 год 6 мес.	–
6	I/2	Ж	СК	16 лет	Врождённая воронкообразная деформация грудной клетки
	II/2	Ж	СК	14 лет 6 мес.	Врождённая воронкообразная деформация грудной клетки, ВПС (аномальный дренаж лёгочных вен), порок развития селезёнки
7	I/2	М	ПЦД	2 года	Врождённая воронкообразная деформация грудной клетки
	II/2	М	СК	9 мес.	ВПС: тетрада Фалло
8**	V/9	М	СК	11 лет	–
	VI/9	Ж	ПЦД	9 лет	–
	IX/9	М	ПЦД	9 лет	–
9	I/2	Ж	ПЦД	14 лет	–
	II/2	М	ПЦД	11 лет	–
10	I/3	Ж	ПЦД	21 год	Полидактилия (кожная форма) кистей
	II/3	Ж	СК	2 дня жизни	Полидактилия и синдактилия IV, V правой стопы; врождённая воронкообразная деформация грудной клетки

*нет данных; **кровнородственный брак.

В заключение следует ещё раз подчеркнуть, что ПЦД – генетически детерминированная патология. Наблюдение за семьями, где имеются повторные случаи заболевания, несомненно, расширяет наши представления об этом страдании. Наличие в семье больного с тем или иным вариантом ПЦД требует специального внимания врачей, включая проведение генетического консультирования родителей, а при рождении sibсов – их тщательного наблюдения в целях своевременного выявления возможной патологии.

Список использованной литературы см. на сайте <http://logospress.ru/zvrach>

Primary ciliary dyskinesia: analysis of family cases

A.E. Bogorad, E.V. Sorokina, P.P. Zakharov, N.N. Rozinova
Moscow Research Institute of Pediatrics and Child Surgery

The examination of 10 families with cases of primary ciliary dyskinesia is presented. The possibility of the existence of different variants of disease [with situs viscerum inversus (Kartagener syndrome) and without situs viscerum inversus] in the same family is demonstrated. There is a case report of one family.

Keywords: primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, families.