

Первичная цилиарная дискинезия у детей

Н.Н.Розинова

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

В статье представлены имеющиеся в литературе сведения и собственные наблюдения по патогенезу, особенностям течения и диагностики первичной цилиарной дискинезии у детей. Рассмотрены клиничко-бронхологические варианты синдрома Картагенера. Разработаны критерии дифференциальной диагностики первичной цилиарной дискинезии.
Ключевые слова: цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, дети

Primary ciliary dyskinesia in children

N.N.Rozinova

Moscow Research Institute of Paediatrics and Children Surgery, Ministry of Public Health of the Russian Federation

The author presents herein the literature-available data and own observations concerning pathogenesis, patterns and diagnosis of primary ciliary dyskinesia in children, thoroughly considering the clinical and bronchological variants of the Kartagener syndrome, and the author-developed criteria for differential diagnosis of primary ciliary dyskinesia.

Key words: ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, children

Первичная цилиарная дискинезия относится к числу наследственных болезней легких. Это достаточно редкая патология, ее распространенность составляет 1 : 20 000–30 000 [1]. Наиболее частой и классической формой первичной цилиарной дискинезии является синдром Картагенера (обратное расположение внутренних органов, бронхоэктазы и синусит). На его долю приходится 50–60% этой патологии.

Сочетание бронхоэктазов с обратным расположением внутренних органов и синуситом впервые описал А.Зиверт в 1902 году в журнале «Русский врач» [2]. Особый интерес к этой патологии возник после опубликованных в 30-е годы работ М.Картанера, именем которого названа триада. Представленные автором обобщенные материалы свидетельствовали, что сочетание бронхоэктазов и обратного расположения внутренних органов нередко носит семейный характер [3].

В последующие годы неоднократно предпринимались попытки расшифровать генез бронхоэктазов у лиц с обратным расположением внутренних органов. Высказывалось предположение, что это сочетание не случайно и бронхоэктазы являются результатом нарушения внутриутробного развития. Однако истинная природа бронхолегочной патологии при синдроме Картагенера была установлена лишь в 70-е годы, когда R.Eliasson (1977), B.Afzelius (1978) выявили у этих больных дефект строения аксоном ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта [4, 5]. Изменения ультраструктуры ресничатого

эпителия обуславливало нарушение цилиарной функции, и патология первоначально была определена, как «синдром неподвижных ресничек». Дальнейшие исследования, проведенные *in vitro*, показали, что при наличии ультраструктурных дефектов далеко не всегда наблюдается полная утрата подвижности ресничек, а лишь нарушается активность биения, оно становится замедленным, хаотичным. В этой связи было принято определение – «первичная цилиарная дискинезия».

Было установлено, что врожденные цилиарные дефекты не всегда сочетаются с обратным расположением внутренних органов. Эти изменения иногда обнаруживаются у больных хроническим бронхитом, эмфиземой легких, бронхоэктазами. Иными словами, первичная цилиарная дискинезия не ограничена лишь синдромом Картагенера, но может лежать в основе и других форм хронической бронхолегочной патологии.

Генетически детерминированные нарушения ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия многообразны. В литературе описано свыше 20 различных аксонемальных нарушений, присущих первичной цилиарной дискинезии [6–8]. Обязательными признаками патологии считается отсутствие или недоразвитие динеиновых ручек, отсутствие радиальных спиц, нексиновых связок, нарушение числа дублетов и синглетов (рис. 1).

Динеиновые ручки являются носителями АТФ-активности, превращающей химическую энергию АТФ в механическую энергию движения ресничек. Утрата динеиновых ручек определяет неподвижность ресничек.

Изменение структуры и последующее нарушение функции ресничек приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта, застою бронхиального содержимого, что создает предпосылки для наложения инфекции и формирования хронического бронхолегочного процесса.

Для корреспонденции:

Розинова Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации, главный научный сотрудник отделения пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2
Телефон: (095) 484-4104

Статья поступила 29.05.2003 г., принята к печати 14.10.2003 г.

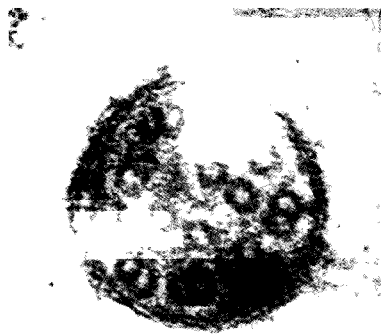


Рис. 1. Ультраструктура ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов у больного с синдромом Картагенера (электроннограмма $\times 50000$). Отсутствие динеиновых ручек, транслокация и дополнительная пара микротрубочек.

Генетически детерминированный ультраструктурный дефект носит распространенный характер, поскольку цилиарный эпителий, как известно, выстилает не только респираторный тракт, но и среднее и внутреннее ухо, эпидиму желудочков, фаллопиевы трубы. Аналогичное строение имеют жгутики сперматозоидов. Это в значительной степени определяет особенности клинической симптоматики, ее многообразие. Однако более всего страдает респираторная система.

Считают, что первичная цилиарная дискинезия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Не исключено, что цилиарные дефекты могут быть следствием свежей мутации. В последние годы динеиновые дефекты связывают с мутацией в области короткого плеча 9 хромосомы (9p21-p13). При исследовании по сцеплению фенотип синдрома Картагенера в арабских семьях был картирован в области 19q [9, 10].

Наши наблюдения, касающиеся 84 детей с первичной цилиарной дискинезией (большую часть из них – 72 ребенка составили больные с синдромом Картагенера), показали, что в условиях одной семьи возможны различные варианты этой патологии, как с обратным расположением внутренних органов, так и без. Так, в клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии наблюдались 4 семьи, в каждой из которых один ребенок был с синдромом Картагенера, а у 6 sibсов были клинические проявления первичной цилиарной дискинезии без обратного расположения внутренних органов. В одной из этих семей родители находились в кровнородственном браке, отец страдал хроническим бронхолегочным процессом.

Клиническая картина первичной цилиарной дискинезии характеризуется тотальным поражением респираторного тракта с ранней манифестацией симптомов. Клиническая триада – бронхит, синусит, отит – типичные клинические признаки первичной цилиарной дискинезии. Поражение легких, как правило, выявляется уже в периоде новорожденности и обычно расценивается, как пневмония.

Больных с первичной цилиарной дискинезией беспокоит кашель с отделением гнойной мокроты. В легких постоянно прослушиваются влажные хрипы. Многие дети отстают в физическом развитии, у них отмечается утолщение ногтевых фаланг пальцев («барабанные палочки»).

В клинической картине заболевания большое значение имеет поражение носоглотки. Носовое дыхание затруднено, больного беспокоит гнойное отделяемое из носа.

При обследовании ЛОР-органов диагностируется синусит, чаще всего поражаются гайморовы пазухи. Больные страдают хроническим отитом, у многих снижен слух. В некоторых случаях выявляется тимпаносклероз, у 15–20% больных – полипоз носа [11].

Тяжесть состояния больных с первичной цилиарной дискинезией в значительной степени определяется выраженностью дыхательной недостаточности. При функциональном исследовании выявляются признаки вентиляционных нарушений обструктивного и рестриктивного характера. В тяжелых случаях имеет место гипоксемия.

Наши наблюдения показали, что в рамках первичной цилиарной дискинезии, в том числе и при синдроме Картагенера, возможны различные клинко-бронхологические варианты [12]. Классический вариант – наличие бронхоэктазов (рис. 2). Вместе с тем бронхологические исследования свидетельствуют о том, что бронхоэктазы не являются обязательным признаком патологии. Иногда у этих больных диагностируется деформирующий бронхит или хронический бронхит без деформации бронхов.

Характер и распространенность бронхолегочных изменений определяют тяжесть заболевания, активность течения воспалительного процесса. При двустороннем поражении заболевание протекает по типу тяжелой бронхоэктатической болезни, с частыми (до 4–6 раз в год) обострениями, с отделением значительного количества гнойной мокроты, оральной крепитацией, одышкой.

Отмечено, что характер бронхолегочных изменений зависит от длительности течения процесса. Бронхоэктазы выявляются как у детей первых лет жизни, так и в более старшем возрасте. В то же время наличие деформирующего бронхита (без бронхоэктазов) может иметь место у подростков в 14–15 лет. Следовательно, у больных первичной цилиарной дискинезией и с синдромом Картагенера деформирующий бронхит и бронхоэктазы являются, вероятно, не стадиями, а вариантами патологического процесса [13].

Первичная цилиарная дискинезия иногда сочетается с пороками развития легких или других органов. Описано сочетание синдрома Картагенера с пороками легких, сердца, кост-

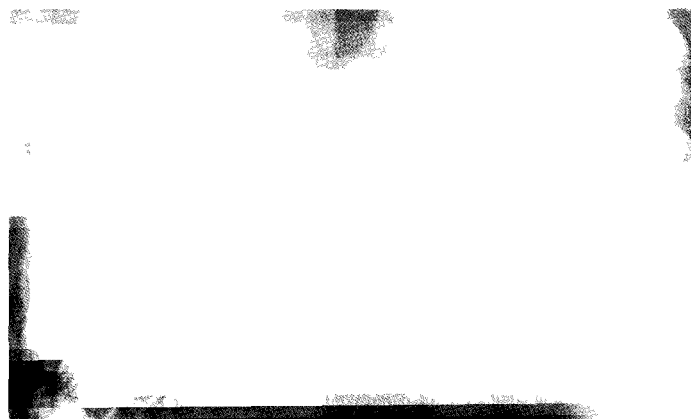


Рис. 2. Синдром Картагенера. Бронхограмма (прямая проекция). Обратное расположение внутренних органов, смешанные бронхоэктазы.



Рис. 3. Поликистоз легких у больного с синдромом Картагенера. Бронхограмма (прямая проекция).

ными аномалиями [14]. Мы ранее описывали больную с синдромом Картагенера, при бронхологическом обследовании которой был диагностирован поликистоз легких (рис. 3) [15].

Диагноз первичной цилиарной дискинезии требует обязательного определения структуры и функции ресничек мерцательного эпителия слизистой респираторного тракта.

Для суждения о функциональном состоянии ресничек используется метод фазово-контрастной микроскопии биоптатов слизистой оболочки бронхов или носа непосредственно после их получения. Это позволяет визуально оценить активность биения ресничек или, что более объективно, рассчитать частоту их биения. У больных с первичной цилиар-

ной дискинезией движение ресничек отсутствует или резко замедлено, хаотично. Определение активности биения ресничек в соскобе слизистой носа может быть использовано, как метод распознавания больных с первичной цилиарной дискинезией среди часто болеющих детей.

Для оценки функционального состояния ресничек мерцательного эпителия и тем самым мукоцилиарного очищения используются также радионуклидные методы [16]. Так, с этой целью, исходя из идентичности реснитчатого покрытия всего респираторного тракта, осуществляется радиологическое определение скорости слизистого носового транспорта. На слизистую оболочку носа наносится капля человеческого сывороточного альбумина, меченого ^{99}Tc . У больных с первичной цилиарной дискинезией передвижение радиофармацевтического препарата на слизистой носа отсутствует. В то же время у больных с хроническим бронхитом, бронхоэктазами передвижение радиофармацевтического препарата в сторону носоглотки составляет в среднем 6,14 мм/мин. Наличие активного передвижения радиофармацевтического препарата на слизистой оболочке носа позволяет сразу же исключить первичную цилиарную дискинезию.

Таким образом, этот метод может быть использован, как скрининг-тест при обследовании больных с подозрением на синдром «неподвижных ресничек».

Нельзя, однако, не учитывать, что отсутствие носового слизистого транспорта может быть связано и с местными изменениями в носовой полости (в частности, при воспалении слизистой носа), но эти изменения обратимы и исчезают при стихании воспалительного процесса.

При дифференциальном диагнозе первичной цилиарной дискинезии (без обратного расположения внутренних органов) должны быть исключены хронические воспалительные заболевания легких, протекающие с диффузным поражением бронхолегочной системы. Речь идет, прежде всего, о муковисцидозе и первичных иммунодефицитных состояниях (см. таблицу).

Необходимо также учитывать бронхолегочную патологию, сопровождающуюся декстрапозицией, что может имитировать синдром Картагенера. Такая ситуация отмечается при

Таблица. Дифференциальный диагноз первичной цилиарной дискинезии

Нозологическая форма	Основные клинические проявления	Рентгено-бронхологические и функциональные признаки	Специальные показатели
Первичная цилиарная дискинезия	Тотальное поражение респираторного тракта (бронхит, синусит, отит) с ранней манифестацией симптомов. Часто обратное расположение внутренних органов.	Деформация бронхов, бронхоэктазы, диффузность поражения, гнойный эндобронхит. Обструктивный и рестриктивный тип дыхательных нарушений. Часто обратное расположение внутренних органов.	Неподвижность ресничек мерцательного эпителия, нарушение их ультраструктуры.
Хронический бронхит	Обострение бронхита не менее 2–3 раз в году. Кашель, мокрота, сухие и влажные хрипы.	Диффузное изменение легочного рисунка. Обструктивные нарушения вентиляции.	—
Бронхоэктатическая болезнь	Кашель, гнойная мокрота, иногда кровохарканье. Локализованные влажные хрипы. Обострение воспалительного процесса в легких ежегодно.	Локальный пневмосклероз, бронхоэктазы. Гнойный эндобронхит. Обструктивные и рестриктивные нарушения дыхания.	—
Муковисцидоз	Непрерывно текущий воспалительный бронхолегочный процесс. Кишечные нарушения, отставание в физическом развитии.	Диффузные изменения, фиброз, ателектазы. Гнойный эндобронхит. Обструктивные и рестриктивные нарушения дыхания.	Увеличение содержания хлоридов в поте >60 м/мол. Выявление мутантного гена.
Первичные иммунодефицитные состояния	Хронический воспалительный бронхолегочный процесс, гнойные поражения носоглотки, кожи, слизистых оболочек, кишечные нарушения, отставание в физическом развитии.	Диффузные изменения, фиброз, бронхоэктазы.	Изменения показателей гуморального и клеточного иммунитета.

эrespал®

фенспирид

Новое эффективное
противовоспалительное средство

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхokonстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса



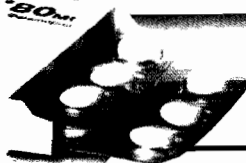
Эrespал®
сироп

фенспирид

Флакон 150 мл

Хранить в местах, недоступных для детей при температуре не выше 30 °C

эrespал® 80мг



Регистрационное удостоверение П-8-242 № 00554

агенезии или аплазии правого легкого, когда сердце смещается в правую половину грудной клетки. Декстрапозиция возможна и при левосторонней лобарной эмфиземе.

Прогноз заболевания так же, как и особенности его течения зависят от характера и распространенности бронхолегочных изменений, своевременной диагностики страдания и адекватной терапии. Клиника пульмонологии располагает результатами отдаленных наблюдений (от 5 до 19 лет) 26 больных с синдромом Картагенера [17]. Отмечено, что у больных с хроническим бронхитом без бронхоэктазов при систематическом лечении, как правило, с возрастом наступала стабилизация процесса. У больных с распространенными бронхоэктазами сохранялись активные воспалительные изменения в легких и носоглотке. Однако прогрессирования клинических проявлений заболевания, нарастания тяжести дыхательной недостаточности, развития осложнений не отмечено.

Специального внимания заслуживает вопрос о репродуктивной функции больных с первичной цилиарной дискинезией. Поскольку структурные изменения в жгутиках сперматозоидов идентичны таковым в ресничках респираторного тракта у больных с первичной цилиарной дискинезией, снижена подвижность сперматозоидов. Это определяет бесплодие мужчин, страдающих первичной цилиарной дискинезией. Не исключен также риск бесплодия, внематочных беременностей у больных женщин.

Отдаленные наблюдения клиники, касающиеся 11 больных с синдромом Картагенера, достигших детородного возраста и состоящих в браке, показали, что у женщин с синдромом Картагенера может сохраниться детородная функция. Так, две из семи наших бывших пациенток, имеют здоровых детей, у 5 остальных желанная беременность за несколько лет замужества не наступила. Четверо мужчин женаты, но детей не имеют.

Вопрос о лечении больных с первичной цилиарной дискинезией и в том числе с синдромом Картагенера сложен. Предпочтение отдается консервативной терапии, направленной на подавление воспалительного процесса в легких и носоглотке. При обострении воспалительного процесса в легких и носоглотке ведущее значение имеет антибиотикотерапия. При этом предпочтение отдается цефалоспорином 2–3 поколения, амоксицилину (клавуланату), современным макролидам. В связи с поражением слухового аппарата применения аминогликозидов исключается. У больных с синдромом Картагенера при диффузном гнойном эндобронхите обычно применяется комбинированное внутримышечное и эндобронхиальное введение антибиотика.

Большое внимание уделяется систематическому использованию методов и средств, поддерживающих дренажную функцию бронхов (постуральный дренаж, ЛФК, ингаляции, лечебная бронхоскопия, использование муколитических и отхаркивающих средств).

В последние годы при лечении больных хроническим бронхитом и, в частности, при синдроме Картагенера, используется Эреспал (фенспирид), выпускаемый фирмой «Сервье» (Франция). Препарат также оказывает выраженное противовоспалительное действие на слизистую оболочку но-

совых пазух. Наши наблюдения показали, что применение Эреспала в сочетании с антибиотиками у больных с синдромом Картагенера, уменьшает воспаление и гиперсекрецию, при этом кашель становится реже, уменьшается количество мокроты, изменяется ее характер с гнойной на слизистую.

Считают, что хирургическое лечение при наличии тотального генетического дефекта слизистой респираторного тракта не оправданно. В последние годы предпринимаются попытки трансплантации легких и сердца у больных с синдромом Картагенера [18].

Таким образом, первичная цилиарная дискинезия является генетически детерминированной патологией, своевременное распознавание которой и дифференциация от других форм хронической патологии легких имеет существенное значение для прогноза заболевания и социальной ориентации больных.

Литература

1. Meeks M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia. *Ped pulm* 2000; 29: 307–16.
2. Зиверт А.К. Случай врожденной бронхоэктазии у больного с обратным расположением внутренних органов. СПб.: Русский врач, 1902; 1(38): 1361–2.
3. Kartagener M., Mulli K. Familiäres Vorkommen von bronchiektasen, Schweiz Z Tuberk 1956; 13: 221–5.
4. Eliasson R. The immotile-cilia syndrome. *New-Engl J Med* 1977; 297: 1–6.
5. Afzelius B. Kartagener's syndrome does exist. *Lancet* 1978; 28: 950–4.
6. Березовский М.Е., Розина Н.Н. Изменения строения ресничек мерцательного эпителия бронхов при синдроме Картагенера у детей. *Архив патологий* 1986; 5: 64–8.
7. Afzelius B. The immotile syndrome: a microtubule-associated defect. *Crc Critical Review* 1985; 19(1): 63–78.
8. Moya G., Caussada S., Gonzalez S., et al. Primary ciliary dyskinesia. Experience in 6 patients. *Rev Med clin* 1999; 127(8): 961–6.
9. Bionin J, Meeks M, Radmakrishna U et al. Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. *Eur J Hum Genet* 2000; 8(2): 109–18.
10. Meeks M., Waloe St., Spiden S., et al. A locus for primary ciliary dyskinesia maps to chromosome 19q. *J Med Genet* 2000; 37(4): 241–4.
11. Min Y., Shin Y., Chi Y., et al. Primary ciliary dyskinesia: ultra structural defect and clinical features. *Rhinology* 1995; 33(4): 189–93.
12. Керимов М.Б. Клинические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 1991.
13. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Керимов М.Б. Клинические варианты синдрома Картагенера у детей. *Пульмонология* 1991; 2: 20–24.
14. Розина Н.Н., Леонтьева И.В., Ермакова Т.В. Синдром Картагенера в сочетании с комбинированным сложным пороком сердца. *Российский вестник педиатрии и педиатрии* 1995; 3: 50–2.
15. Розина Н.Н., Каганов С.Ю. Синдром Картагенера. В кн.: Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М. 1986; 139–49.
16. Касаткин Ю.Н., Каганов С.Ю., Выренкова Н.Ю. и др. Радионуклидная оценка мукоцилиарной функции слизистой оболочки носовой полости при хронических заболеваниях легких. *Медицинская радиология* 1987; 2: 13–5.
17. Захаров П.П. Клинико-функциональные особенности и исходы различных форм хронических воспалительных заболеваний легких у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2002.
18. Lama Martinez R., et al. Sequential double lung transplant in Kartagener's syndrome. *Arch Bronchoneumol* 2000; 36(2): 106–8.