

## Синдром Картагенера: отдаленные наблюдения

Н.Н. Розина, П.П. Захаров, Л.В. Соколова

### Kartagener's syndrome: late observations

N.N. Rozinova, P.P. Zakharov, L.V. Sokolova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Представлены результаты отдаленных (более 10 лет) наблюдений больных с синдромом Картагенера. Показано, что при современных методах адекватной консервативной терапии эта патология не имеет тенденции к прогрессированию. Прогноз заболевания определяется характером и распространенностью бронхолегочных изменений.

*Ключевые слова:* дети, синдром Картагенера, возрастная эволюция, прогноз.

The paper presents the results of late (over 10 years) observations of patients with Kartagener's syndrome. With current methods of adequate medical therapy, this condition does not tend to progress. The prognosis of the disease is determined by the prevalence of bronchopulmonary changes.

*Key words:* children, Kartagener's syndrome, age-related evolution, prognosis.

**П**роблема хронических неспецифических заболеваний легких имеет не только большое медицинское, но и социальное значение. Многие из этих болезней, начавшись в детстве, приводят к ограничению трудоспособности у больных в зрелом возрасте. Особенности течения хронических заболеваний легких, их клинико-функциональная трансформация в различные возрастные периоды и исходы находятся на стыке интересов педиатров и терапевтов.

Специальный интерес в этом плане представляют проспективные и ретроспективные исследования, касающиеся врожденных и наследственных заболеваний легких, в частности синдрома Картагенера. Синдром Картагенера, как известно, относится к генетически детерминированным состояниям с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования и рассматривается как основная форма первичной цилиарной дискинезии [1–4].

Имеющиеся в литературе сведения об исходе первичной цилиарной дискинезии неоднозначны. Некоторые авторы считают, что хронический бронхолегочный процесс у этих больных прогрессирует, нарастают явления дыхательной недостаточности [5, 6]. В то же время А. Ellerman и Н. Bisgaard [7], А. Bush и С. O'Callaghan [8] на основании результатов проспективного исследования не обнаружили прогрессирования процесса и отмечали стабильность функциональных показателей. Ана-

логичной точки зрения придерживается О.Ф. Лукина [9]. В литературе встречаются публикации о больных с синдромом Картагенера, достигших старческого возраста [10, 11].

#### Характеристика детей и методы исследования

Представлены результаты отдаленных наблюдений 35 больных с синдромом Картагенера (*situs viscerum inversus*, поражение легких и носоглотки). Длительность наблюдения была не менее 10 лет, а в половине случаев (18 больных) — 15–30 лет. К моменту отдаленного катamnестического наблюдения большинство больных (23 человека) были старше 25 лет, при этом возраст 5 из них составлял 35–43 года. Динамика клинических проявлений и исходы болезни оценивались по результатам консультативного осмотра, обследования больных в педиатрических и терапевтических клиниках, в части случаев — по данным анкетирования.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Бронхолегочная патология, как правило, проявлялась уже в первые дни жизни ребенка и обычно рассматривалась в родильном доме как внутриутробная пневмония или пневмония новорожденного. Вместе с тем обратное расположение внутренних органов было диагностировано при рождении лишь у 4 детей. Истинный диагноз «синдром Картагенера» обычно (у 24 больных) устанавливался к 6–10 годам.

Клиническая симптоматика была достаточно типичной и свидетельствовала о тотальности по-

ражения респираторного тракта. Больных беспокоил влажный кашель с отделением гнойной мокроты. Обострения бронхолегочного процесса отмечались по несколько раз в год. Нередко процесс имел непрерывнорецидивирующее течение. Физикальные изменения были ярко выражены. Как правило, прослушивалось множество разнокалиберных влажных хрипов. Многие дети отставали в физическом развитии. У наиболее тяжелых больных отмечалось утолщение ногтевых фаланг пальцев («барабанные палочки»), изменение формы ногтей («часовые стекла»).

В клинической картине синдрома Картагенера большое значение имеет поражение носоглотки. Почти у всех больных уже с первого года жизни отмечалось затруднение носового дыхания, беспокоили слизисто-гнойные выделения из носа. Наиболее часто, по нашим данным, поражались верхнечелюстные пазухи. У детей младшего возраста наблюдались повторные рецидивы острого отита, у детей старшего возраста — хроническое воспаление среднего уха.

Мы, как и М.Б. Керимов [12], убедились в том, что при синдроме Картагенера характер морфологических изменений в легких неоднозначен. Бронхологические исследования показали, что бронхоэктазы не являются облигатным признаком этого синдрома. У многих наблюдавшихся нами детей (8 больных) имел место деформирующий бронхит или хронический бронхит без структурной деформации бронхов. Воспаление слизистой оболочки бронхов обычно носило гнойный или катарально-гнойный характер.

Анализ результатов отдаленных наблюдений показал, что при современных методах адекватной консервативной терапии у больных с синдромом Картагенера, как правило, не наблюдается тенденции к прогрессированию основного заболевания. В большинстве случаев наступила стабилизация состояния, а у отдельных больных — его улучшение. Прогноз заболевания зависел, главным образом, от характера и распространенности морфологических изменений в легких. Прогноз наиболее благоприятен у больных бронхитом без бронхоэктазии. У этого контингента больных (6 пациентов) было достигнуто клиническое улучшение состояния. Обострения воспалительного процесса возникали реже и протекали легче. Уменьшился кашель, стихали воспалительные изменения в носоглотке. Нормализовались показатели функции внешнего дыхания.

У большинства же больных (27 пациентов) воспалительные изменения в легких и носоглотке с возрастом не нарастали. Однако пациентов продолжал беспокоить кашель с отделением гнойной мокроты. Эндоскопически обычно сохранялись

проявления диффузного катарально-гнойного эндобронхита. Клинические признаки дыхательной недостаточности отсутствовали. Показатели функции внешнего дыхания свидетельствовали о наличии умеренных обструктивных нарушений (величина объема форсированного дыхания ОФВ<sub>1</sub>, пиковая скорость выдоха находилась в пределах 60—70% нормы, остаточный объем легких был увеличен до 130%).

Исключение составили лишь 2 больных с распространенными бронхоэктазами и кистами в легких, у которых с годами нарастали проявления дыхательной недостаточности, воспалительный процесс в легких носил непрерывнорецидивирующий характер, у одного из этих пациентов наблюдалось кровохарканье.

Следует подчеркнуть, что мы не отметили зависимости характера и локализации структурных бронхолегочных изменений от длительности течения процесса и возраста больных. Бронхоэктазы можно было выявить у детей первых лет жизни, в то же время хронический бронхит без бронхоэктазов иногда диагностировался у детей старшего возраста (14—16 лет). Более того, при повторных бронхологических исследованиях не отмечено трансформации деформирующего бронхита в бронхоэктазы. Следовательно, деформирующий бронхит и бронхоэктазы при синдроме Картагенера являются различными морфологическими вариантами, а не стадиями процесса.

Согласно современным представлениям, в основе респираторной патологии при синдроме Картагенера лежит врожденный генетически детерминированный дефект строения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, приводящий к нарушению мукоцилиарного транспорта [1, 13, 14]. Фазово-контрастная микроскопия щеточного биоптата слизистой оболочки бронхов, проведенная у больных в различные возрастные периоды, не обнаруживала подвижных структур [15], иными словами, у пациентов имеется так называемый «синдром неподвижных ресничек». Неподвижность ресничек, как показали повторные исследования, была стабильной, что еще раз свидетельствует об органической природе данного феномена. Это подтверждается результатами электронной микроскопии щипкового биоптата слизистой оболочки бронхов. У больных были обнаружены типичные для синдрома ультраструктурные дефекты аксоном ресничек: полное или частичное недоразвитие динеиновых ручек, отсутствие радиальных спиц, изменение числа и транспозиция микротрубочек [14].

Важно подчеркнуть, что при длительном наблюдении и повторных исследованиях мы не обнаружили зависимости между клиническими

проявлениями заболевания, его исходами и типом ультраструктурного дефекта. Следовательно, не представляется возможным объяснить тот или иной клинико-морфологический вариант синдрома Картагенера особенностями структуры аксоном ресничек.

Специального внимания заслуживает вопрос о репродуктивной функции больных с синдромом Картагенера. Известно, что структурные изменения в жгутиках сперматозоидов и ресничках маточных труб аналогичны таковым в ресничках дыхательных путей. Это приводит к мужскому бесплодию и не исключает риск бесплодия у женщин при данной патологии [1, 13, 16, 17]. Среди наблюдавшихся больных 16 пациентов достигли детородного возраста и состояли в браке. Наши отдаленные наблюдения показали, что у женщин с синдромом Картагенера может сохраниться детородная функция. Однако это встречается достаточно редко. Только двое из десяти наших бывших пациенток имеют здоровых детей. У остальных восьми женщин желаемая беременность за несколько лет замужества не наступила.

Шесть мужчин женаты, из них 5 детей не имеют. Один из этих больных прошел обследование

в Медико-генетическом центре РАМН, где была диагностирована олигоастенотератозооспермия как причина бесплодия при синдроме Картагенера (Л.Ф. Курило).

Один из больных сообщил о наличии в семье двух здоровых детей. Уточнить эти сведения не представляется возможным, поскольку пациент в настоящее время живет и работает за рубежом. В этой связи нельзя не заметить, что в литературе имеются описания больных с синдромом Картагенера, у которых сохранена нормальная двигательная активность сперматозоидов [18].

В заключение следует заметить, что больные с синдромом Картагенера, достаточно тяжелой, полиорганной, генетически детерминированной патологией не являются фатально обреченными. Современная и систематическая консервативная терапия позволяет не только избежать драматических исходов, предотвратить прогрессирование процесса, но и сохранить на достаточно высоком уровне социальную адаптацию больных. Среди наших пациентов, достигших зрелого возраста, лица с высшим образованием — врачи, инженеры, экологи, ведущие активный образ жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Afzelius B.A. The immotile cilia syndrome: a microtubule-associated defect. CRC critical reviews in Biochemistry 1985; 19: 1: 63—87.
2. Dombi V.H., Walt H. Primary ciliary dyskinesia, immotile cilia syndrome, and Kartagener syndrome: diagnostic criteria. Schweizerische Medizinische Wochenschrift. J Suisse de Med 1996; 126: 11: 421—433.
3. Afzelius B.A. Asymmetry of cilia and of mice and men. Int J Dev Biol 1999; 43: 4: 283—286.
4. Розинова Н.Н., Богорад А.Е. Синдром Картагенера у детей. М: Династия 2007; 78.
5. Рачинский С.В. Синдром Картагенера у детей. Пробл туберкулеза 1993; 6: 19—22.
6. Sauvaget J., Garnet L. et al. Mise un point sur le syndrome de Kartagener. A propos d'une observation. Rev Pneumol Clin 1985; 41: 3: 187—191.
7. Ellerman A., Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliare dyskinesia. Eur Res J 1997; 10: 10: 2376—2379.
8. Bush A., O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. Arch Dis Child 2002; 87: 363—365.
9. Лукина О.Ф. Функция дыхания при синдроме Картагенера у детей. Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й. М 1994; 1037.
10. Amjad H., Richburg F., Adler E. Kartagener syndrome. Case report in an elderly man. Jama 1974; 227: 1420—1422.
11. Gomez de Terreros Caro F.J., Gomez-Stern Aguilar C., Alvarez-Sala Walther R. Kartagener's syndrome. Diagnosis in 75 year-old women. Arch Bronconeumol 1999; 35: 5: 242—244.
12. Керимов М.Б. Клинические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей и критерии ее диагностики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1991; 24.
13. Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A. The immotile-cilia syndrome: a congestial ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. New Eng J Med 1977; 297: 1—6.
14. Березовский М.Е., Розинова Н.Н. Изменение строения ресничек мерцательного эпителия бронхов при синдроме Картагенера. Арх патол 1986, 5: 64—68.
15. Захаров П.П. Клинико-функциональные особенности и исходы различных форм хронических воспалительных заболеваний легких у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2002; 36.
16. Брагина Е.Е. Закономерности нарушения сперматогенеза человека при некоторых генетических и инфекционных заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М 2001; 53.
17. Курило Л.Ф. Нарушение репродуктивной функции при первичной цилиарной дискинезии и синдроме Картагенера. В кн.: Синдром Картагенера у детей. М: Династия 2007; 58—65.
18. Aitken J. A Clue to Kartagener's (Abstract). Nature 1991; 353: A 306.

Поступила 20.02.08