

Российский университет дружбы народов  
Медицинский институт  
Кафедра педиатрии

Презентация на тему:  
**«Первичная цилиарная дискинезия у  
детей»**  
***«Primary ciliary dyskinesia in children»***

**к.м.н. О. В. Алексеева**

2018

- **Первичная цилиарная дисфункция** — гетерогенное 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 – один из вариантов заболевания (Kartagener syndrome; Siewert syndrome; Зиверта–Картагенера); синдром неподвижных ресничек (Immotile cilia syndrome), двигательная цилиопатия (The motile ciliopathy)

# Эпидемиология

- Распространенность болезни — от 1 на 2265 до 1 на 20 000 населения, но истинная распространенность может быть выше
- Среди пациентов с бронхоэктазами — 13%,
- Среди больных с обратным расположением внутренних органов — 25%

## Данные нуждаются в коррекции:

- из-за низкой доступности диагностики
- сложность диагностики, даже в специализированных центрах до 30% пациентов могут быть пропущены
- неизвестна распространенность вторичной цилиарной дискинезии у больных острыми и хроническими заболеваниями дыхательных путей

# История изучения

Зиверт А.К. Случай врожденной бронхоэктазии у больного с обратным расположением внутренних органов. СПб.: журнал «Русский врач», 1902; 1(38): 1361-2.

М.Kartagener (Швейцария) описана в 1936 г. как синдром Картагенера и др. на основе триады: хронические синуситы, бронхоэктазы и situs транспозиции органов и показан семейный характер заболевания

70-е годы R.Eliasson и V.Afzelius связали дефекты строения аксонем мерцательного эпителия дыхательных путей с триадой Картагенера

Определение патологии как «синдрома неподвижных ресничек»

Определение патологии как «первичной цилиарной дисфункции» так как при наличии ультраструктурных дефектов может как полностью утрачиваться подвижность ресничек, так и нарушаться активность их биения, что приводит к замедленному и хаотичному движению

Широкие исследования генетической структуры заболевания (с 2000 г), создание общемировых рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных (последние годы)

# Генетические особенности

- Известны более 39 неоднородных генных мутаций, вызывающих первичную цилиарную дискинезию.
- Тип наследования: чаще аутосомно-рецессивный, однако описаны и более редкие X-сцепленные формы заболевания
- Вероятность рождения в семьях ребенка с первичной цилиарной дискинезией – 25 %, здорового – 25%
- Гены, потенциально связанные с первичной цилиарной дисфункцией расположены на участках 3p, 4q, 5p, 10p, 11q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q
- Наиболее часто дефект затрагивает гены, контролирующие синтез диенина реснички
- Реже- гены, контролирующие синтез других белков, связанных с осуществлением двигательной функции реснички: мотилина, бета-тубулина, кинезинов

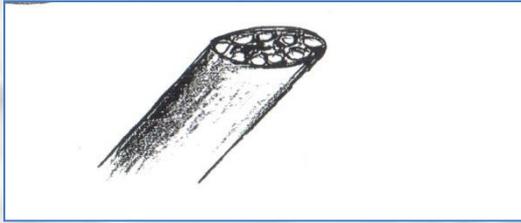
*Клинические проявления при первичной цилиарной дисфункции, как правило, не зависят от конкретных ультраструктурных нарушений*

*Генетическое исследование не рекомендуется в качестве рутинного метода*

# Некоторые фенотипы

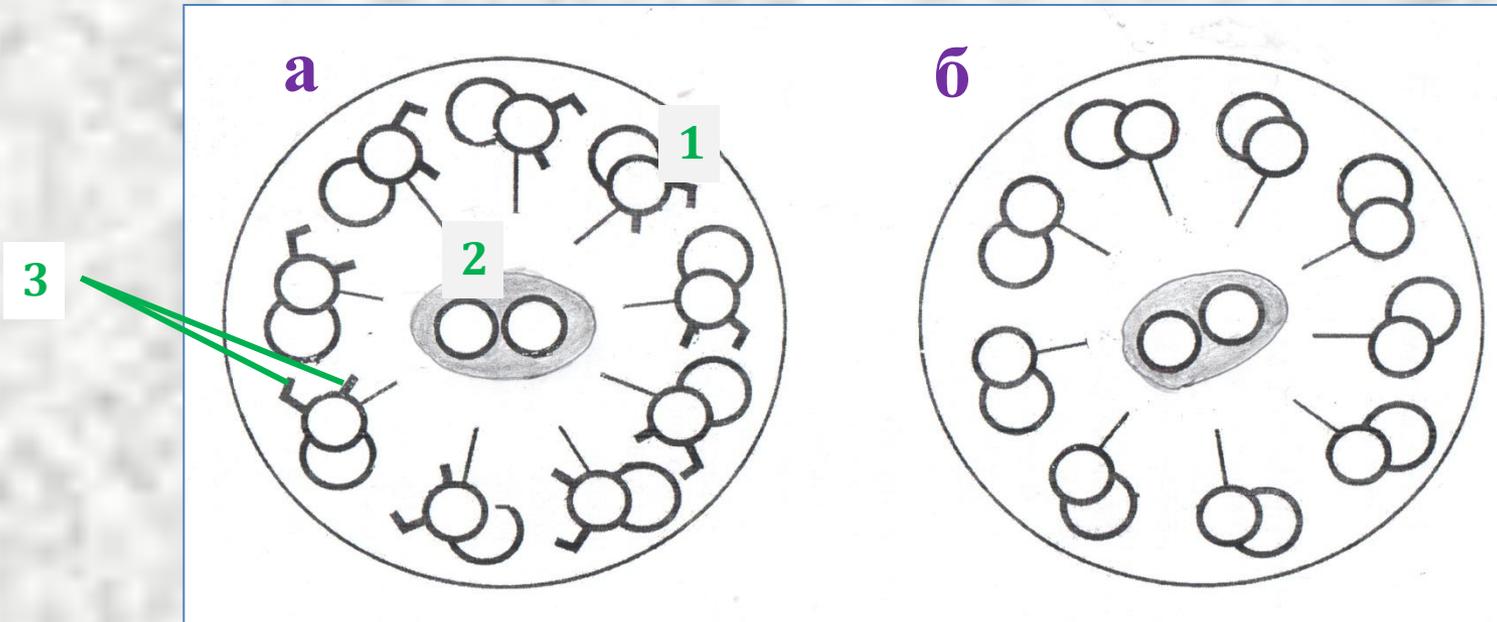
- *DNAH11* - (промежуточная цепь динеина ахонетал 1)
- *DNAH5* - кодирует динеин в наружных «рукоятках», определяющих силу перемещения
- *DNAH5* - отсутствие наружных динеиновых «рукояток», реснички неподвижны
- *CCDC39* и *CCDC40* кодируют белки, необходимые для сборки наружных и внутренних динеиновых комплексов. Амплитуда движений ресничек снижена.
- *NKH11*, *RSPH4A*, *RSPH9*, *RSPH1* – слабовыраженные клинические проявления

# Ультраструктура реснички (жгутика) в поперечном разрезе



а – в норме;

б – при первичной цилиарной дисфункции  
(один из вариантов нарушений структуры- тип 1, 74% больных)



Внутренняя структура реснички(жгутика): девять дуплетов (1) окружают две синглетные трубочки в центре (2). Наружные и внутренние «ручки» (3), состоящие из аксонемного белка **динеина**, обеспечивают взаимное скольжение микротрубочек, следствием чего является волнообразное движение всей органеллы.

При первичной цилиарной дисфункции «рукоятки» либо отсутствуют, либо неполноценны.

# Основные ультраструктурные дефекты при первичной цилиарной дисфункции

## Ультраструктурные дефекты строения ресничек

### Дефекты динеиновых «ручек»

- Полное отсутствие наружных и внутренних динеиновых «ручек»
- Полное отсутствие внутренних динеиновых «ручек»
- Неполное отсутствие динеиновых «ручек»
- Аномально короткие «ручки»

### Дефекты других структур реснички

- Отсутствие радиальных спиц
- Более 20% ресничек имеют дополнительные дуплеты
- Полное отсутствие аксонемы внутри интактной оболочки реснички

### Сочетанные дефекты

- Полное отсутствие внутренних динеиновых «ручек» и радиальных спиц
- Отсутствие внутренних и наружных динеиновых «ручек» и центральной пары микротрубочек

### Дефекты строения реснитчатой клетки

- Длина ресничек вдвое превышает нормальную
- Реснички с нормальной ультраструктурой, но беспорядочно ориентированы
- Отсутствие ресничек на клетках, которые относятся к реснитчатым

### Нарушения не идентифицируются

# Присутствие жгутиков и ресничек в клетках организма человека



# Клиническая картина первичной цилиарной дисфункции

**Характерно тотальное поражение дыхательной системы с ранней манифестацией симптомов (с первых дней жизни)**

- **Легкое:** неонатальный респираторный дистресс-синдром, хронический кашель, повторные пневмонии, бронхоэктическая болезнь
- **Среднее ухо :** хронический средний отит, кондуктивная тугоухость
- **Носовые и придаточные пазухи:** неонатальный ринит, хроническая заложенность носа, слизисто-мышечный ринит, хронический пансинусит, носовой полипоз
- **Генитальный тракт:** мужское бесплодие (азооспермия при нормальном строении сперматозоида, оплодотворение in vitro успешно), реже – женское бесплодие, высокая вероятность внематочной беременности
- **Сопутствующие дефекты**
- Situs inversus totalis
- Гетеротаксия (врожденные сердечно-сосудистые аномалии)
- **Крайне редко – поражение центральной нервной системы, глаз**

# **Признаки хронического заболевания легких у детей**

## **Общие симптомы**

Стойкая лихорадка более 37,5<sup>0</sup>С  
Отставание в росте  
Остановка прибавки массы тела  
Деформация грудной клетки  
Ограничение физической активности  
«Барабанные палочки»

## **Респираторные жалобы**

Продолжительный кашель (более 4 недель)

Стойкие тахипноэ или диспноэ

Вздутие грудной клетки

Выделение гнойной мокроты в отсутствии ОРВИ

Ночной кашель

**Стойкие** нарушения ФВД, гипоксия

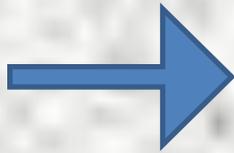
**Стойкие** рентгенологические изменения

# Первичная, цилиарная дискинезия, клиническая картина



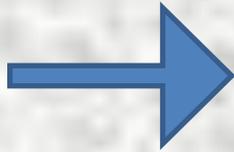
# Клинические проявления первичной цилиарной дисфункции в разные возрастные периоды

**Первый  
месяц  
жизни**



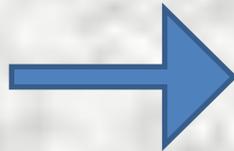
Обратное расположение органов(сердца)  
Неонатальный РДС  
Потребность в кислородотерапии > 2 дней  
Затруднение носового дыхания  
Пневмония

**Детский  
возраст**



Обратное расположение органов (сердца)  
Постоянный влажный кашель  
Повторные отиты, кондуктивная тугоухость  
Риносинуситы  
Пневмонии  
Бронхоэктазы

**Взрослы  
е**



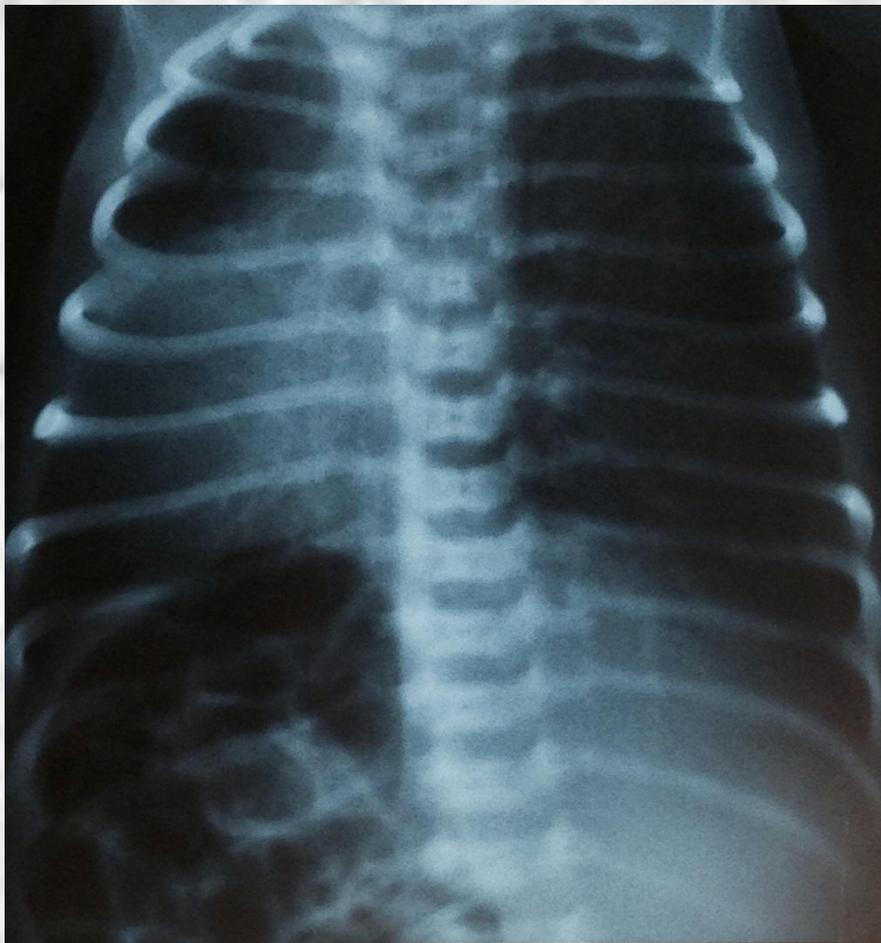
Обратное расположение органов (сердца)  
Хронический  
Повторные отиты, кондуктивная тугоухость  
Риносинуситы, аносмия, полипоз носа  
Пневмонии  
Бронхоэктазы  
Бесплодие у мужчин -азооспермия и  
женщин (реже),  
внематочные беременности

# Исследование функции внешнего дыхания

- Обструктивные и рестриктивные нарушения, как правило, необратимые

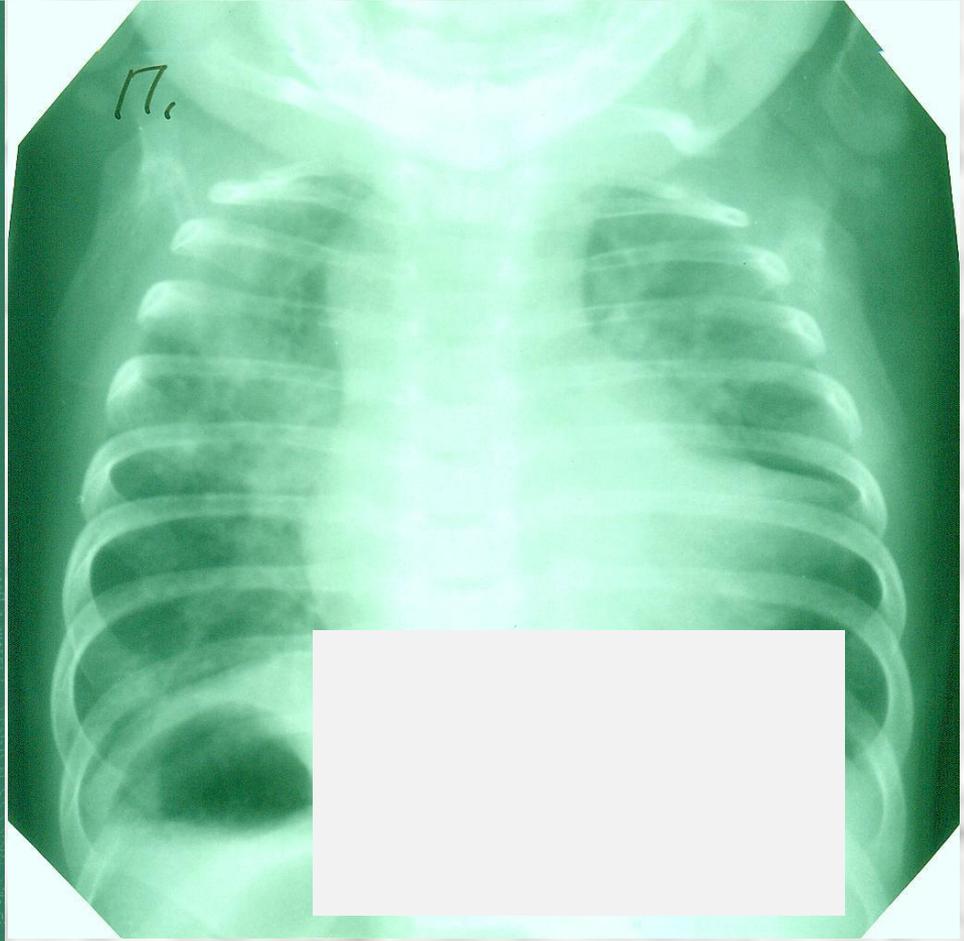
# Синдром Зиверта-Картагенера

*(собственное наблюдение)*



В анамнезе: РДС у доношенного ребенка, продолжительный кашель, затруднение носового дыхания

L



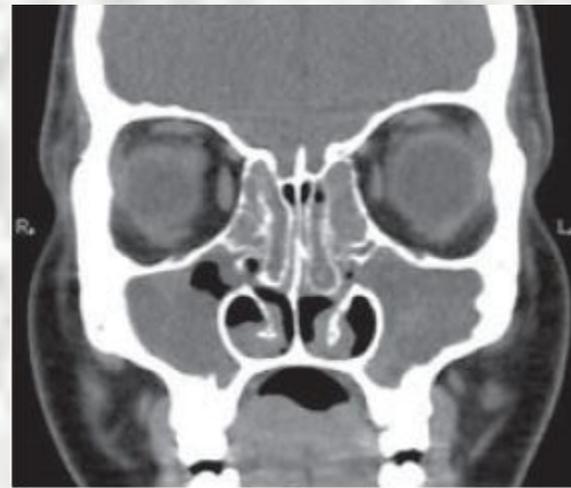
Компьютерная томография  
легких: полное обратное  
расположение внутренних  
органов, пневмосклероз 4 и  
5 сегментов левого легкого,  
признаки хронического  
бронхита



Пансинусит у пациента с первичной цилиарной дискинезией



Пансинусит и неразвитые фронтальные пазухи у пациента с первичной цилиарной дискинезией



Пневмосклероз  
и бронхоэктазы при первичной  
цилиарной дискинезии  
(синдром Картагенера)

Пневмосклероз  
и смешанные, в т.ч. ателекта-  
тические, бронхоэктазы  
(синдром Картагенера)



Пневмосклероз  
и цилиндрические  
бронхоэктазы при первично  
цилиарной дискинезии  
(обычное расположение  
внутренних органов)

# Этиология воспалительного процесса нижних дыхательных путей

- Чаще всего - *Haemophilus influenzae* , *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* .
- В отличие от муковисцидоза, инфекции вызванные *Pseudomonas aeruginosa* , в том числе с мукоидными штаммами, встречаются очень редко, чаще всего у пожилых людей!

## ДИАГНОСТИКА

- характерная клиническая картина
- исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов он снижен)
- анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии;
- электронная микроскопия (обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха)
- Для подтверждения диагноза рекомендовано исследование паттерна и частоты биения ресничек в сочетании с электронной микроскопией у пациентов с поражением верхних и нижних дыхательных путей в состоянии ремиссии длительностью не менее 4–6 недель
- Генотипирование (не имеет широкого применения)

**В настоящее время нет единого метода — золотого стандарта — для диагностики первичной цилиарной дисфункции! (заключение Европейского респираторного общества, 2016)**

# Основные методы лабораторной диагностики первичной цилиарной дискинезии

Специальной носовой щеткой проводится забор мерцательного эпителия для исследования методами:

- Высокоскоростной видео-микроскопии
- Трансмиссионной электронной микроскопии.
- Высокоскоростная прямая микроскопия культуры после прохождения воздуха и жидкости
- Иммунофлуоресцентное окрашивание структурных белков эпителия

# Дифференциально-диагностический поиск при первичной цилиарной дисфункции

- **Неонатальный респираторный дистресс-синдром:** транзиторное тахипноэ новорожденного (TTNB), неонатальная пневмония, аспирация мекония, интерстициальные заболевания легких
- **Другие аномалии situs (гетеротаксия):** абдоминальный situs inversus, полиспения, правая и левая изомерия, ВПС (транспозиция магистральных сосудов и др). Situs inversus totalis встречается примерно у 50% пациентов с первичной цилиарной дисфункцией и около 25% пациентов с situs inversus имеют первичную цилиарную дисфункцию.
- **Хронический кашель, заложенность носа, гипоксия:** мукоцилиарный дискинез (CF), бронхиальная астма и аллергический ринит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (с или без аспирации), иммунодефицит, интерстициальные заболевания легких, бронхоэктатическая болезнь разной этиологии.

# Дифференциальный диагноз между первичной цилиарной дисфункцией и муковисцидозом

## Общие проявления

### ПЦД и МВ

- хронический, продуктивный кашель,
- повторные пневмонии
- обструктивные нарушения
- гиперинфляция, сегментарные ателектазы, бронхоэктазия
- хронический синусит
- полипоз носа
- Нарушение фертильности

## Характерно только для муковисцидоза

- Синдром мальабсорбции
- Стеаторея.
- Портальная гипертензия
- Заметное отставание в росте и весе
- Кашель и затруднение носового дыхания не появляются с рождения
- Частота хронического среднего отита не выше, чем в популяции
- Положительные результаты исследования мутаций гена *CFTR*

# Принципы терапии при первичной цилиарной дисфункции

- Регулярное очищение дыхательных путей (физиотерапия, постуральный дренаж, активного дыхания, лечебная физкультура, небулайзерная терапия для разжижения вязкого отделяемого)
- Контроль и своевременное лечение выявленных инфекционных процессов в дыхательных путях и внутреннем ухе
- Предотвращение и устранение воздействия триггеров воспаления, включая пассивное курение
- Предупреждение развития кондуктивной тугоухости
- Хирургическое лечение (бронхоэктазов, полипоза носа) часто ухудшает течение заболевания!

# Литература

- Хронические заболевания легких у детей. Под редакцией Н.Н. Розиновой и Ю.Л.Мизерницкого.-М., Практика, 2011- 224 с.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Розанова Н.Н. и др. Современные подходы к диагностике и ведению детей с первичной цилиарной дискинезией. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (1): 43-48
- Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. Mirra V., Werner C., Santamaria F. Front Pediatr. 2017 Jun 9;5:135.. doi: 10.3389 / fped.2017.00135. eCollection 2017.
- Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. Kuehni CE, Lucas JS . Breathe 2017 Sep. 13 (3): 166-178. doi: 10.1183 / 20734735.008517