

Клинический случай первичной цилиарной дискинезии у пациента с кистозным фиброзом

Бобровничай В. И.¹, Киган С. В.¹, Петрученя А. В.¹, Рубаник Л. В.², Асташонок А. Н.²

*¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Редкие заболевания невозможно включить в рандомизированные плацебо-контролируемые исследования из-за сложности набора участников. Их анализ основывается на других методологиях, в том числе на описании серии случаев и единичных клинических случаев.

В данной работе представлен клинический случай редкой первичной цилиарной дискинезии у пациента с кистозным фиброзом. Проведенное комплексное обследование пациента с



использованием различных методов диагностики позволило поставить правильный диагноз и начать адекватное лечение.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, кистозный фиброз, бронхоскопия, атомная силовая микроскопия.

Введение. По данным официальных статистических сборников Республики Беларусь, в структуре всех болезней у детей доля болезней органов дыхания составляет от 60 до 71 % [1, 2].

Смертность среди детского населения Республики Беларусь от респираторной патологии остается низкой [3], между тем отмечается рост численности детей, впервые признанных инвалидами [1, 2, 3].

Одним из механизмов развития болезней респираторной системы является дисфункция мукоцилиарного клиренса (МЦК) вследствие различных факторов генетической, врожденной и/или приобретенной природы. Всю патологию МЦК можно разделить на патологию ресничек, патологию слизиобразования и их сочетание. Сочетанное повреждение отдельных звеньев МЦК, как правило, характерно для приобретенной патологии (бронхит, пневмония и др.) и оно обратимо, а изолированное — в большей степени при наследственных заболеваниях (первичная цилиарная дискинезия, кистозный фиброз и др.) — имеет необратимый характер.

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежат дефекты строения микротрубочек ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта и аналогичных структур, приводящие к нарушению их двигательной активности [4, 5]. Наиболее часто ПЦД обусловлена отсутствием или дефектами строения внутренних и наружных динеиновых ручек в структуре ресничек и жгутиков. Могут обнаруживаться дефекты радиальных спиц и микротрубочек (в том числе, их транспозиция), а также есть случаи полного отсутствия ресничек. У некоторых пациентов имеются сочетания нескольких дефектов.

Эта патология не является статистически широко распространенной (встречается с частотой один случай на 15–60 тыс. родившихся живыми), однако значительно сказывается на структуре тяжелых, в том числе инвалидизирующих заболеваний [4, 5, 6].

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Первичный дефект может определяться мутациями в 200 генах, ответственных за синтез цилиарных белков. Варибельность генетических дефектов определяет разнообразие клинической картины [7].

Синдром Зиверта — Картагенера (сочетание бронхоэктазов с обратным расположением внутренних органов и хроническим синуситом) является классической и самой распространенной формой, встречающейся у 50 % пациентов с ПЦД [4, 5, 6].

Отсутствие синхронных эффективных колебаний ресничек обуславливает нарушение мукоцилиарного клиренса, а последующее наложение инфекции приводит к формированию хронического воспалительного процесса в дыхательных путях.

На этапе эмбрионального развития уже можно заподозрить изменения, характерные для ПЦД. Установленный факт, что реснички присутствуют в эмбриональном узле, где обеспечивают способность на этапе раннего эмбриогенеза совершить эмбриону поворот внутренних органов. Но при наличии мутации в генах поворот не совершается, что влечет за собой транспозицию внутренних органов. С меньшей частотой можно отметить церебральную вентрикуломегалию, по данным ультразвукового исследования [6, 7, 8].

В периоде новорожденности более, чем у 75 % доношенных новорожденных с ПЦД развивается респираторный дистресс-синдром с потребностью в кислороде от одного дня до недели. Характерны устойчивые к терапии риниты практически с первого дня жизни. В более редких случаях внутренняя гидроцефалия. При классическом развитии заболевания уже в первые два года жизни ребенка выявляются хронический продуктивный кашель со слизисто-гноевой или с гноевой мокротой, повторные бронхиты и пневмонии [6, 8, 9, 10].

В более старшем возрасте у детей с ПЦД появляются хронические синуситы, наблюдаются рецидивирующие бронхиты, пневмонии или рецидивирующие ателектазы. У части детей обнаруживаются бронхоэктазы. Нередко отмечается бронхиальная обструкция. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) наиболее характерны обструктивные, реже комбинированные нарушения вентиляции, у части пациентов параметры ФВД остаются нормальными. Характерны отиты с выпотом жидкости в полость среднего уха и кондуктивной тугоухостью [6, 7, 8, 10].

В подростковом периоде для пациентов с ПЦД характерно прогрессирование хронических заболеваний органов респираторного тракта, хронических отитов, описанных выше. Чаще встречаются бронхоэктазы и назальный полипоз. При выраженной тяжести заболевания могут отмечаться косвен-

ные признаки хронической гипоксемии: деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанные пальцы» и ногтевых пластинок по типу «часовые стекла» [8, 9].

Для взрослых пациентов мужского пола характерна сниженная фертильность вследствие сниженной подвижности сперматозоидов. Женщины могут обладать нормальной фертильностью, однако у части из них снижена способность к деторождению и более высока, по сравнению со средними значениями в популяции, вероятность развития внематочной беременности. Цилиарная дисфункция может также быть причиной других состояний, таких как поликистоз печени и/или почек, атрезия желчных путей, ретинопатия, которые могут протекать без респираторных проявлений и нередко расцениваются как самостоятельные генетические синдромы (Сениора-Лукена, Альстрёма, Бардет-Бидля). Тяжесть клинических проявлений значительно варьирует в связи с выраженной генетической неоднородностью [4, 5, 8, 10].

Диагностический алгоритм включает оценку клинической картины (тотальное поражение респираторного тракта с ранней манифестацией симптомов хронического бронхита, бронхоэктазов, хронического синусита, отита, тугоухости, при синдроме Катагенера — обратное расположение внутренних органов или изолированная декстрокардия, нарушения репродуктивной сферы), оценку цилиарной функции (выявление снижения функциональной активности подвижности ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта при фазово-контрастной микроскопии или световой микроскопии биоптата слизистой бронхов или (и) носа), морфологическое исследование щипкового биоптата при электронной микроскопии [6, 9].

Терапия направлена на подавление инфекции и восстановление бронхиальной проходимости.

Кистозный фиброз (КФ) — наследственное заболевание, при котором вследствие повышенной абсорбции воды в выводных протоках экзокринных желез, чрезмерно повышена вязкость секретов, что тормозит движение ресничек эпителия. Это ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою секрета, обтурации выводных протоков экзокринных желез и, как следствие, к нарушению функций, прежде всего, органов дыхания и пищеварения.

Распространенность заболевания в разных популяциях существенно варьирует. По данным Европейского регистра кистозного фиброза (2017), в странах Европы она колеблется от 1:2000 до 1:9100 новорожденных [12]. В Республике Беларусь частота КФ составляет 1:6000 новорожденных.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген КФ содержит 27 экзонов, охватывает 250 000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Его белковый продукт назван кистофиброзным трансмембранным регулятором проводимости CFTR. Мутация приводит к нарушению функции белка CFTR, который ответствен за трансмембранный транспорт ионов натрия и хлора. В настоящее время известно более 2000 мутаций этого гена, что обуславливает разнообразие клинических проявлений КФ [13, 14].

Болезнь проявляется при рождении, чаще на первом году жизни, иногда в зрелом возрасте.

К фенотипическим проявлениям, позволяющим врачу заподозрить КФ у пациентов разных возрастных групп и направить на дополнительное обследование, относятся следующие симптомы.

У детей грудного возраста — рецидивирующие респираторные симптомы (кашель, одышка), затяжной, рецидивирующий бронхит, затяжная, повторная (особенно абсцедирующая) пневмония, неоформленный, обильный, жирный и зловонный стул, хроническая диарея, выпадения прямой кишки, затяжная неонатальная желтуха, отставание в физическом развитии, соленый вкус кожи, тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде, гипoeлектролитемия, смерть детей на первом году жизни в данных семейного анамнеза или наличие sibсов со сходными клиническими проявлениями, гипопропротеинемия, отеки.

У детей дошкольного возраста — стойкий кашель с гнойной мокротой или без нее, диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка, отставание в весе и росте, выпадения прямой кишки, инвагинация, хроническая диарея, симптом барабанных палочек, кристаллы соли на коже, гипотоническая дегидратация, гипoeлектролитемия и метаболический алкалоз, гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени.

У детей школьного возраста — хронические респираторные симптомы неясной этиологии, синегнойная палочка в мокроте, хронический синусит, назальный полипоз, бронхоэктазы, симптом барабанных палочек, хроническая диарея, синдром дистальной интестинальной обструкции, сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами, гепатомегалия, заболевания печени неясной этиологии.

У подростков и взрослых — гнойное заболевание легких неясной этиологии, симптом барабанных палочек, синдром дистальной интестинальной обструкции, панкреатит, сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами, признаки цирроза печени и портальной гипертензии, от-

ставание в росте, задержка полового развития, стерильность с азооспермией у лиц мужского пола, снижение фертильности у лиц женского пола [13, 14].

Учитывая современные достижения в понимании природы КФ группа экспертов Европейского общества кистозного фиброза предложила стандарты диагностики [12].

Для подтверждения диагноза достаточно двух признаков, по одному из каждой группы: положительная потовая проба и/или две клинически значимые мутации в гене CFTR (согласно реестру CFTR-2. URL:<http://www.cfr.org>) плюс неонатальная гипертрипсинемия или характерные фенотипические проявления КФ.

Лечение пациентов с КФ комплексное и направлено на поддержание хорошего нутритивного статуса (диетотерапия, заместительная терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы), поддержание дренажной функции дыхательных путей (муколитики, ингаляция физиологического и/или гипертонического раствора натрия хлорида, кинезитерапия), контроль инфекции дыхательных путей (антибиотикотерапия), лечение осложнений.

Таким образом, ПЦД и КФ имеют схожесть клинических проявлений, но механизмы нарушения МЦК при этих заболеваниях разные, что необходимо учитывать при лечении.

Приводим описание клинического случая сочетания первичной цилиарной дискинезии и кистозного фиброза у одного пациента, иллюстрирующее трудности диагностики.

Цель работы — описание клинического случая редкой первичной цилиарной дискинезии у пациента с кистозным фиброзом. (Проведение комплексного обследования с использованием различных методов диагностики позволило поставить правильный диагноз и начать адекватное лечение.)

Материалы и методы. В процессе исследования были проанализированы современные литературные источники и новейшие научные публикации для достоверного анализа многообразия мнений специалистов по поводу данной проблемы, а также описан клинический случай пациента, находившегося на лечении в отделении пульмонологии УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска.

Результаты и их обсуждение. Пациент А. поступил в отделение пульмонологии УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска в возрасте 12 лет по направлению врача-пульмонолога с целью уточнения диагноза и лечения. Жалобы на момент поступления на продуктивный кашель, вялость, снижение аппетита. Из анамнеза установлено, что ребенок постоянно кашляет с рождения, часто болеет бронхитами с обструкцией, 5 раз перенес пневмонию преимущественно справа, частые риносинуситы, неустойчивый жирный стул, отставание в физическом развитии. Наследственность не отягощена.

На момент поступления состояние пациента средней степени тяжести. Температура тела 36,4 °С. Кожные покровы бледные, сухие, без высыпаний. Подкожно-жировой слой истончен. Периферические лимфатические узлы без особенностей. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Грудная клетка обычной формы. При перкуссии над легочными полями легочной звук. Аускультативно дыхание жесткое, в проекции верхней доли правого легкого сухие и влажные среднепузырчатые хрипы. Верхушечный толчок определялся на уровне 1,5 см кнутри от левой срединноключичной линии в пятом межреберье. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум в V точке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края правой реберной дуги, селезенка не увеличена. Мочится безболезненно. При оценке физического развития пациента по центильным таблицам дефицит массы тела составил 23 %.

С целью уточнения диагноза было проведено лабораторно-инструментальное и генетическое обследование пациента.

В общем анализе крови и общем анализе мочи без изменений. В биохимическом анализе крови концентрация электролитов (натрий, хлор, кальций), глюкозы, белка и белковых фракций, уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ), ферментов (ЩФ, ГГТП), мочевины, креатинина в норме. В копрограмме — умеренная стеаторея нейтральным жиром.

На рентгенограмме органов грудной клетки фиброзно-воспалительные изменения в области верхушек обоих легких, признаки бронхоэктазии справа.

При оценке функции внешнего дыхания объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ1) составил 1,99 л (что соответствует 86 % нормы).

На электрокардиограмме синусовый, нестабильный ритм. Нормальное положение электрической оси сердца. Частота сердечных сокращений в диапазоне 67–93 уд/мин.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости изменений со стороны печени и желчного пузыря, почек, селезенки не обнаружено. Структура поджелудочной железы однородная, эхогенность повышена.



Ультразвуковое исследование сердца: дополнительная хорда левого желудочка.

При исследовании органов грудной клетки методом компьютерной томографии выявлены: справа в S10 участок снижения прозрачности по типу «матовое стекло». Выражена деформация терминальных отделов бронхиального дерева с формированием веретенообразных и мешотчатых бронхоэктазов, в большей степени выраженных справа в S2, S3, S4, S5, S6; слева локальная деформация в S1, S2, S6. В области верхушек фиброзные поствоспалительные изменения. Просвет трахеи, главных долевых, сегментарных бронхов прослеживается, не деформирован. Увеличения внутригрудных, подмышечных лимфатических узлов не выявлено. Плевральные синусы свободны. Костно-деструктивных изменений позвонков в зоне исследования ребер, грудины не выявлено.

При компьютерной томографии придаточных пазух носа: признаки тотального верхнечелюстного синусита, субтотального правостороннего сфеноидита, этмоидита. Аплазия лобных пазух.

Пациенту была проведена лечебно-диагностическая бронхоскопия, в ходе которой установлено следующее. Картина ровная, с пологими скатами, умеренно воспаленная. Справа бронхиальное дерево сформировано правильно. Большое количество слизи, преимущественно из заднего сегмента верхней доли (RB2) и верхушечного сегмента нижней доли (RB6). Слева бронхиальное дерево сформировано правильно, отсутствует 7-й сегмент (норма). Количество слизи умеренное, отделяемое не гнойное.

Посев промывных вод трахеобронхиального дерева дал рост *Staphylococ cusaureus*, *Pseudomonas putida*.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки бронхов выявлены признаки хронического воспаления и повреждения респираторного эпителия.

При атомно-силовой микроскопии (АСМ) биоптатов слизистой оболочки бронхов выявлены дефекты строения микротрубочек реснитчатого эпителия в виде хаотично расположенных ресничек, нарушенного центра ветвления (вид «штопороподобное перекручивание» или «спирализованные стержни»). Диаметр ресничек варьирует в широком диапазоне: от 0,095 до 0,15 мкм, что не соответствует показателям нормы (~0,2 нм) (рисунок).

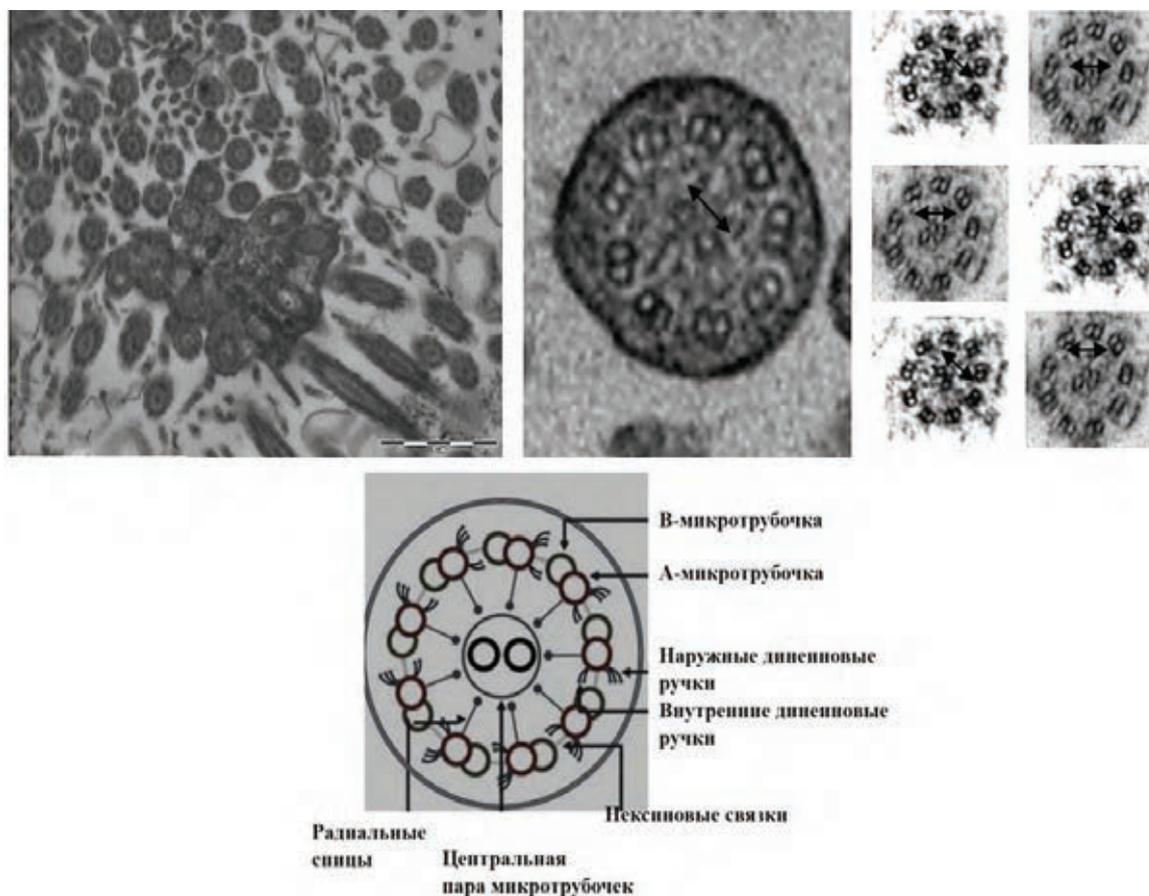


Рисунок — Атомно-силовая микроскопия мазка со слизистой оболочки бронхов пациента

С целью обследования пациента на кистозный фиброз двукратно проведен потовый тест методом определения проводимости. Показатели теста составили 97,5 ммоль/л и 99,5 ммоль/л, что в совокупности с клиническими проявлениями подтверждает диагноз КФ.

При генетическом обследовании выявлены мутации генов: F508del и CFTRdele 2.3 (21kb).

Таким образом, анамнестические данные, результаты клинико-лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования позволили диагностировать у одного пациента два наследственных заболевания: КФ и ПЦД. Этот случай интересен еще и тем, что несмотря на сочетанное нарушение МЦК, отсутствие постоянной терапии с рождения, имеет место не агрессивное течение патологического процесса, с локализацией преимущественно в респираторной системе и поджелудочной железе.

Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение педиатра, пульмонолога, оториноларинголога; гиперкалорийное питание (120 % возрастной нормы); препараты панкреатических ферментов; жирорастворимые витамины; ингаляционная терапия изотоническим раствором натрия хлорида; регулярная кинезиотерапия; ежедневный туалет носоглотки физиологическим раствором натрия хлорида; при обострении хронической респираторной инфекции — антибиотикотерапия с учетом выделенной флоры и ее чувствительности к антибиотикам.

Заключение. Наличие у пациента рецидивирующего или хронического процесса в респираторной системе, особенно в сочетании с поражением других органов и систем, указывает на необходимость как можно более раннего исключения генетических заболеваний и врожденных пороков развития. У одного пациента возможно сочетание разных по природе болезней, отягощающих течение друг друга. Схожесть клинических проявлений разных по генезу заболеваний усложняет процесс диагностики и требует использования широкого арсенала лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования. Назначение адекватной терапии позволит улучшить прогноз и качество жизни пациента.

Литература

1. Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://belstat.gov.by/>. — Дата доступа: 24.05.2021.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2019 г. — Минск: ГУ РНПЦ МТ, 2019. — 257 с.: табл.
3. Смертность населения Республики Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2018–2019 гг. — Минск: ГУ РНПЦ МТ, 2020. — 229 с.: табл.
4. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.
5. Розина, Н. Н. Первичная цилиарная дискинезия у детей / Вопросы современной педиатрии. — 2003. — № 6. — С. 28–32.
6. Павлова, Т. Б. Первичная цилиарная дискинезия. Клиническое наблюдение / Т. Б. Павлова, В. М. Шинкарёва // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2016. — № 1(107). — С. 75–77.
7. Бобровникий, В. И. Первичная цилиарная дискинезия / В. И. Бобровникий, Ж. А. Безлер // Медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 152–156.
8. Каганов, С. Ю. Клинические варианты синдрома Картагенера у детей / С. Ю. Каганов, Н. Н. Розина, М. Б. Керимов // Пульмонология. — 1991. — № 2. — С. 20–25.
9. Meeks, M. Primary ciliary dyskinesia / M. Meeks, A. Bush // Pediatric pulmonology. — 2000. — № 29. — P. 307–316.
10. Philpott, C. M. Bronchiectasis and sino-nasal disease: a review / C. M. Philpott, D. C. McKiernan // J. Laryngol. Otol. — 2008. — Vol. 122 (1). — P. 11–15.
11. Steinkamp, G. The rapyofprimary ciliary dyskinesia / G. Steinkamp, H. Seithe, T. Nusslein // Pneumologie. — 2004. — Vol. 58(3). — P. 179–187.
12. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2017 data [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ecfs.eu/ecfspr>. — Date of access: 24.05.2021.
13. Гембицкая, Т. А. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии / Т. А. Гембицкая, А. А. Черменский, Е. П. Бойцова // Врач. — 2012. — № 2. — С. 5.
14. Муковисцидоз / под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. — М.: Медпрактика-М, 2014. — 672 с.



Clinical case of primary ciliary dyskinesia in the patient with cystic fibrosis

Babraunichy V. I.¹, Keegan S. V.¹, Petruchenia A. V.¹, Rubanik L. V.², Astashonok A. N.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Republican Scientific Practical Centre Epidemiology and microbiology, Minsk, Republic of Belarus

Rare diseases cannot be included in randomized placebo-controlled trials due to the difficulty of recruiting participants. Their analysis is based on other methodologies, including case series and isolated clinical cases.

The clinical case of rare primary ciliary dyskinesia in patients with a cystic fibrosis is described in this research. The complex research of the patient using various diagnostic methods made it possible to make the correct diagnosis and to start adequate and timely treatment.

Keywords: primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis, bronchoscopy, atomic force microscopy.

Поступила 08.07.2021