DOI: 10.15690/pf.v15i1.1840

А.А. Баранов[1], Л.С. Намазова-Баранова[1, 2], Е.А. Вишнёва[1], Л.Р. Селимзянова[1, 3], М.Д.Бакрадзе[1], Е.Н. Цыгина[1], А.В. Лазарева[1], Л.К. Катосова[1], Ю.В. Горинова[1], О.В. Кустова[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Первичная цилиарная дискинезия у детей*

Контактная информация:
Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.**: +7 (499) 134-03-92, **e-mail**: vishneva@nczd.ru
Статья поступила: 18.01.2018 г., **принята к печати**: 12.12.2018 г.

Авторами представлены актуальные подходы к оказанию медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией. Генетическая неоднородность данного заболевания обусловливает вариабельность патологических симптомов в клинической практике. Наиболее распространенное проявление болезни у детей — частые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые регистрируются у большинства пациентов, особенно у детей раннего возраста. При этом диагноз болезни зачастую устанавливается несвоевременно вследствие невысокой осведомленности специалистов о данной нозологии. В статье подробно изложен алгоритм дифференциально-диагностического поиска, представлены подходы к лечению и ведению пациентов детского возраста с первичной цилиарной дискинезией. Материал основан на клинических рекомендациях, ранее разработанных и утвержденных профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России», актуализированных и обновленных в 2018 году.
***Ключевые слова**: situs inversus, болезни бронхов, не классифицированные в других рубриках, бронхоэктазы, декстрокардия, дети, другие врожденные аномалии легкого, педиатрия, первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера, хронический бронхит, хронический синусит, хронический средний отит.*

(***Для цитирования**:* Баранов А.А. Намазова-Баранова Л.С., Цыгина Е.Н., Катосова Л.К., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Катунина О.Р., Савостьянов К.В., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Кустова О.В. Первичная цилиарная дискинезия у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 20–31.doi: 10.15690/pf.v15i1.1840)

ВВЕДЕНИЕ

Данные клинические рекомендации созданы на основании самых последних международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных первичной цилиарной дискинезией.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое генетически детерминированное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички

Alexander A. Baranov[1], Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2], Elena A. Vishneva[1], Liliya R. Selimzyanova[1, 3], Maiya D. Bakradze[1], Elena N. Tsygina[1], Anna V. Lazareva[1], Lyudmila K. Katosova[1], Yuliya V. Gorinova[1], Olga V. Kustova[1]

[1] National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Primary Ciliary Dyskinesia in Children

The article presents current approaches to medical care delivery in children with primary ciliary dyskinesia. The genetic heterogeneity of the disease causes the variability of pathological symptoms in clinical practice. The most common clinical manifestation in children is the frequent inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract which are registered in the majority of patients, especially in young children. However, the diagnosis is often untimely due to the low disease awareness among medical specialists. The article describes the algorithm for differential diagnostic search in detail, presents approaches to the treatment and management of pediatric patients with primary ciliary dyskinesia. The material is based on clinical recommendations developed and approved by the professional association «Union of Pediatricians of Russia»; recommendations were updated in 2018.
***Key words**: situs inversus, bronchitis, not classified elsewhere, bronchiectasis, dextrocardia, children, other congenital lung malformations, pediatrics, primary ciliary dyskinesia, Kartagener syndrome, chronic bronchitis, chronic sinusitis, chronic otitis media.*

(***For citation**:* Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Liliya R. Selimzyanova, Maiya D. Bakradze, Elena N. Tsygina, Anna V. Lazareva, Lyudmila K. Katosova, Yuliya V. Gorinova, Olga V. Kustova. Primary Ciliary Dyskinesia in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 20–31. doi: 10.15690/pf.v15i1.1840)

* В этом номере публикуется обновленная и дополненная версия клинических рекомендаций по первичной цилиарной дискинезии у детей. Предыдущий вариант был опубликован в журнале «Педиатрическая фармакология» (2017; 14 (1): 43–48. doi: 10.15690/pf.v14i1.1700)

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 [1].

Синонимы: синдром Картагенера (Kartagener syndrome; Siewert syndrome; Зиверта–Картагенера), синдром неподвижных ресничек (Immotile cilia syndrome), двигательная цилиопатия (The motile ciliopathy) [2].

Этиология и патогенез

Заболевание отличается генетической гетерогенностью.

Тип наследования чаще аутосомно-рецессивный, однако описаны и более редкие Х-сцепленные формы заболевания [1–3].

Наиболее часто заболевание обусловлено 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 отмечены случаи полного отсутствия ресничек. У некоторых больных имеются сочетания нескольких дефектов [1, 3, 4].

Реснички и жгутики могут иметь и нормальную ультраструктуру, однако при этом, как правило, определяется аномалия белка тяжелой цепи аксонемального динеина [1].

Нормальное ультраструктурное строение реснички (жгутика) представлено на рис. 1.

В организме человека реснички и жгутики присутствуют во многих органах и системах: это и мерцательный эпителий респираторного тракта, и клетки кортиева органа уха, и жгутики сперматозоидов, и реснитчатые клетки эпендимы желудочков головного мозга, фоторецепторы сетчатки глаза, а также клетки, выстилающие желчевыводящие пути, клетки почечных канальцев, клетки, выстилающие фаллопиевы трубы.

Кроме того, существуют реснички, расположенные на эмбриональном узле, которые обеспечивают поворот внутренних органов в периоде внутриутробного развития, соответственно вследствие их отсутствия или неправильного функционирования у половины больных первичной цилиарной дискинезией наблюдается обратное расположение внутренних органов.

Полная неподвижность или неадекватная активность ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта приводит к нарушению нормальной очищающей функции дыхательной системы: секрет застаивается, а затем инфицируется. Формируются рецидивирующие респираторные инфекции, впоследствии — хронический бронхит, хронический синусит, назальный полипоз, а из-за постоянного воспаления слуховой трубы — нередко и хронический средний отит со снижением слуха [1, 2, 4, 6].

Рис. 1. Ультраструктура реснички (жгутика): поперечный разрез [5]
Fig. 1. Ultrastructure of cilia (flagellum): transverse section [5]

Неподвижность (дефектная подвижность) сперматозоидов у больных ПЦД лиц мужского пола в репродуктивном периоде часто обусловливает бесплодие. Фимбрии фаллопиевых труб у женщин также имеют аномальное строение, при этом случаи женского бесплодия у больных с ПЦД единичны, но нередко наблюдается внематочная беременность [2].

Аномальное функционирование ресничек, расположенных в других органах и системах, ведет к формированию таких крайне редких проявлений, как пигментная ретинопатия, билиарный цирроз печени, внутренняя гидроцефалия, поликистоз почек [2].

Эпидемиология

Частота встречаемости — от 1/2265 до 1/40 000 населения [2, 4]. Первичная цилиарная дискинезия обнаруживается в 13% случаев среди пациентов с бронхоэктазами [1].

Кодирование по МКБ-10

Q33.8 Другие врожденные аномалии легкого.

Q89.3 *Situs inversus*.

J98.0 Болезни бронхов, не классифицированные в других рубриках.

Пример формулировки диагноза

- Первичная цилиарная дискинезия: синдром Картагенера. Полное обратное расположение внутренних органов. Хронический бронхит. Пневмосклероз 4-го и 5-го сегментов левого легкого. Двусторонний гнойный эндобронхит. Двусторонний хронический синусит. Назальный полипоз. Двусторонний хронический экссудативный средний отит. Гипертрофия аденоидов 2–3-й степени. Двусторонняя кондуктивная тугоухость 1-й степени.

Классификация

Общепринятой классификации первичной цилиарной дискинезии не существует.

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» диагностики ПЦД. При установлении диагноза учитываются:

- *характерная клиническая картина* (см. ниже) *и оценка по предиктивной шкале PICADAR*[1] для выявления признаков первичной цилиарной дискинезии у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы с раннего детского возраста >5 баллов (табл. 1) [7];
- *результаты скрининга*: исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (у подавляющего большинства пациентов с ПЦД он снижен [8]), при этом до настоящего времени нет единого мнения о референсных положительных и отрицательных значениях данного показателя у пациентов с ПЦД. При отсутствии возможности измерения оксида азота в назальном выдыхаемом воздухе допустимо в качестве ориентировочного скрининга использовать методики определения оксида азота в выдыхаемом воздухе, в т.ч. с помощью портативных приборов [9];
- *анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии* [1–4]: для минимизации ошибок (получение поврежденного эпителия или обнаружение

[1] PICADAR (**Pr**I**m**ary **C**ili**A**ry **D**yskinesa**A** **R**ule) — предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы с раннего детского возраста.

Таблица 1. Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии PICADAR [7]

Table 1. Diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia symptoms detection, PICADAR [7]

Имеется ли у пациента ежедневный влажный кашель с раннего детского возраста?	**ДА**: продолжить заполнение шкалы PICADAR **НЕТ**: пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR	
Вопрос	**Ответ**	**Балл**
Родился пациент доношенным или недоношенным?	Доношенным	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	Да	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии недоношенных?	Да	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (*situs inversus* или гетеротаксия)?	Да	4
Имеется ли у пациента врожденный дефект сердца?	Да	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	Да	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	Да	1
Сумма баллов*		

Примечание. * — чувствительность и специфичность суммы баллов >5: 0,90 и 0,75 соответственно.

Note. * — sensitivity and specificity of the sum of points >5: 0,90 and 0,75 respectively.

вторичной цилиарной недостаточности) биопсию следует брать не ранее чем через 4–6 нед после острой респираторной инфекции [1];

- *трансмиссионная электронная микроскопия* (ТЭМ): обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха [1, 2, 4, 10];
- *генетическое тестирование*: к настоящему времени генетическое подтверждение возможно у 50–75% пациентов с ПЦД [11, 12].

С целью стандартизации подходов к диагностике первичной цилиарной дискинезии разработан согласительный документ Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS), основанный на анализе имеющихся к настоящему времени данных и согласованном мнении экспертов (табл. 2) [10].

Несмотря на достаточно широкий арсенал исследований, используемых для подтверждения диагноза ПЦД, необязательно проведение абсолютно всех методов конкретному пациенту. При этом в настоящее время ни один из тестов или их комбинации не могут полностью исключить данный диагноз.

Критерии подтвержденного диагноза ПЦД, высоковероятного диагноза ПЦД и высоковероятного исключения диагноза ПЦД (по [10] с изменениями)

- *Подтвержденный диагноз ПЦД*

Дети с явными клинико-анамнестическими признаками ПЦД и следующими нарушениями:

1) характерные для ПЦД дефекты строения ресничек (отсутствие наружных динеиновых ручек; одновременное отсутствие и наружных, и внутренних динеиновых ручек; отсутствие внутренних динеиновых ручек в сочетании с нарушениями со стороны микротрубочек), обнаруженные при помощи ТЭМ;
2) биаллельная мутация генов, патогномоничных для ПЦД.

Таблица 2. Рекомендации по использованию диагностических тестов при диагностике первичной цилиарной дискинезии (по [10] с изменениями и дополнениями)

Table 2. Recommendations on the diagnostic tests application in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (according to [10] amended and revised)

Какие пациенты должны быть направлены для диагностики первичной цилиарной дискинезии (ПЦД)?
1. Рекомендовано обследовать пациентов на наличие ПЦД, если у них присутствует несколько из перечисленных проявлений: • персистирующий влажный кашель • аномалии расположения внутренних органов • врожденные дефекты со стороны сердца • персистирующие риниты • хронические средние отиты со снижением слуха (или без такового) • наличие респираторных симптомов с локализацией в верхних или нижних дыхательных путях • госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств B*[2])
2. Пациенты с нормальным расположением внутренних органов, но имеющие другие симптомы, предполагающие наличие ПЦД (см. п. 1), должны быть направлены на обследование для диагностики данной патологии (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств B*)
3. Сиблинги пациента с ПЦД должны быть обследованы на наличие этого заболевания, особенно если у них имеются симптомы, характерные для данной патологии (см. п. 1) (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств B*)
4. Рекомендуется при решении вопроса о необходимости направления на диагностику ПЦД учитывать как комбинацию характерных для ПЦД симптомов, так и предиктивную шкалу, например PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesaA Rule (см. табл. 1)

[2] Здесь и далее: степень достоверности рекомендаций представлены в табл. 3 (Схема для оценки уровня рекомендаций).

Таблица 2. Рекомендации по использованию диагностических тестов при диагностике первичной цилиарной дискинезии (по [10] с изменениями и дополнениями) *(Продолжение)*

Table 2. Recommendations on the diagnostic tests application in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (according to [10] amended and revised)

Следует ли использовать измерение уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (nNO) у пациентов с подозрением на ПЦД?
1. Измерение nNO рекомендуется использовать в качестве этапа диагностического поиска у пациентов в возрасте старше 6 лет с подозрением на ПЦД. Предпочтительнее использовать хемилюминесцентный анализатор с возможностью применения техники ограничения потока, способствующего закрытию входа в носоглотку мягким небом (чувствительность и специфичность 0,90–1 и 0,75–0,97 соответственно) (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств B*) 2. У детей младше 6 лет с подозрением на ПЦД возможно измерение уровня оксида азота в назальном выдыхаемом воздухе с использованием Tidal-теста (*сила рекомендации 3, уровень достоверности доказательств B*) ***Комментарий***. Если у пациента имеется четкая клиническая картина ПЦД и характерный анамнез, даже при нормальном уровне оксида азота в выдыхаемом воздухе следует провести дальнейшее обследование для подтверждения/исключения ПЦД
Следует ли использовать исследование биоптата слизистой оболочки с помощью высокоскоростной видеомикроскопии для диагностики у пациентов с предполагаемым диагнозом ПЦД?
1. Высокоскоростную видеомикроскопию с оценкой частоты и паттерна биения ресничек следует использовать как этап диагностического поиска у пациентов с предполагаемым диагнозом ПЦД (*сила рекомендации 3, уровень достоверности доказательств C*) 2. Следует оценивать одновременно и частоту, и паттерн биения ресничек (чувствительность и специфичность одновременного исследования 0,95–1,00 и 0,93–0,95 соответственно). Не следует ограничиваться только исследованием частоты биения ресничек (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C*) 3. С целью исключения ложноположительных результатов и для повышения достоверности результатов высокоскоростной видеомикроскопии, следует повторно исследовать оценку частоты и паттерна биения ресничек в культуре клеток (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C*) ***Комментарии***. • Исследование следует проводить незамедлительно после получения биоптата и после культивирования клеток • При некоторых генетических дефектах изменения биения и паттерна ресничек настолько малы, что могут быть практически неразличимы даже при высокоскоростной видеомикроскопии (например, мутация *GAS8*) • До настоящего времени не разработаны единые стандартизированные протоколы по данному исследованию у пациентов с ПЦД • При отсутствии возможности проведения высокоскоростной видеомикроскопии для оценки частоты и паттерна биения ресничек мерцательного эпителия возможно использование световой микроскопии
Следует ли использовать трансмиссионную электронную микроскопию (ТЭМ) биоптата ресничек в качестве диагностического теста у пациентов с предполагаемой ПЦД?
1. Ультраструктурный анализ ресничек следует использовать как этап диагностического поиска у пациентов с предполагаемой ПЦД (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C*) 2. При обнаружении нормальной ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия у пациента с явными клиническими признаками ПЦД следует продолжить диагностический поиск в отношении данного заболевания (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C*) 3. У пациента с диагностически значимыми для ПЦД дефектами ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия дальнейших исследований для подтверждения диагноза не требуется (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств C*) ***Комментарий***. ТЭМ — высокоспецифичный метод исследования для диагностики ПЦД: 0,92–1,00 (чувствительность 0,71–1,00) с низкой частотой ложноположительных результатов, однако следует иметь в виду, что некоторые пациенты с ПЦД по данным ТЭМ имеют нормальное строение ресничек, что, возможно, связано с техникой ТЭМ, доступной в настоящее время
Следует ли включать в диагностику генетические исследования у пациентов с подозрением на ПЦД?
В настоящее время нет окончательного ответа на данный вопрос, однако Рабочая группа по генетике сформировала ряд положений на основе согласованного мнения экспертов в этой области. 1. Генетическое тестирование для подтверждения диагноза может быть рекомендовано пациентам, продиагностированных другими методами (высокоскоростная видеомикроскопия, ТЭМ, иммунофлуоресценция), или пациентам с высоковероятным диагнозом ПЦД (типичными клиническими проявлениями, низким уровнем nNO) при условии недоступности других исследований (высокоскоростная видеомикроскопия, ТЭМ, иммунофлуоресценция). Отрицательный результат генетического тестирования не исключает наличие ПЦД у пациента в случае, если обследованы не все гены, мутации в которых описаны для ПЦД 2. Известны не все гены, определяющие развитие ПЦД 3. Генетическое тестирование также может быть применено для уточнения диагностики у пациентов с высокой вероятностью диагноза ПЦД и отрицательными результатами по данным высокоскоростной видеомикроскопии, ТЭМ, иммунофлуоресценции, что может быть в случаях наличия у пациентов мутаций в генах *DNAH11, CCNO, MCIDAS, RSPH* 4. Генетическое тестирование и его интерпретация должны соответствовать международным рекомендациям 5. Генетический диагноз должен согласовываться с клиническими и лабораторными (ТЭМ, световая микроскопия, иммунофлуоресцентная микроскопия) фенотипами, либо диагноз пересматривается в случае несовпадения картины 6. Анализ аллельной сегрегации (обязательное обследование обоих родителей) важен для подтверждения патогенности генотипа у пробанда (для дифференцировки между гомо-/ гетеро-/ гемизиготностью, а также в случае комплексных аллелей) 7. Генетическое тестирование пробандов и их родственников целесообразно для генетической консультации при планировании семьи 8. В перспективе генетическое тестирование может быть применимо для специфической генотипической терапии

Таблица 2. Рекомендации по использованию диагностических тестов при диагностике первичной цилиарной дискинезии (по [10] с изменениями и дополнениями) *(Окончание)*

Table 2. Recommendations on the diagnostic tests application in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (according to [10] amended and revised)

Следует ли использовать иммунофлуоресцентную микроскопию клеток респираторного эпителия в качестве диагностического метода у пациентов с предполагаемой ПЦД?
В настоящее время нет окончательного ответа на данный вопрос, однако Рабочая группа по иммунофлуоресцентной микроскопии сформировала ряд положений на основе согласованного мнения экспертов в этой области. 1. Иммунофлуоресцентная микроскопия клеток респираторного эпителия может подтвердить патогенез мутации (например, миссенс-мутации в генах, кодирующих белки радиальных спиц) 2. Иммунофлуоресцентная микроскопия клеток респираторного эпителия может выявить ПЦД в некоторых случаях у пациентов с нормальной ультраструктурой ресничек или тонкими ультраструктурными дефектами 3. Иммунофлуоресцентная микроскопия клеток респираторного эпителия может помочь установить диагноз ПЦД при дефектах наружных и внутренних динеиновых ручек, дезорганизации микротрубочек (мутации генов *CCDC39/CCDC40*), при дефектах генов, кодирующих белки радиальных спиц (мутации генов *RSPH1*, *RSPH3*, *RSPH4A*, *RSPH9*), центральной пары микротрубочек (мутации гена *HYDIN*) и дефектах, связанных с нексином ***Комментарий***. Метод иммунофлуоресцентной микроскопии с мечеными антителами к различным белкам ресничек относительно дешев и более прост в выполнении по сравнению с другими диагностическими методиками, однако к настоящему времени недостаточно исследований по валидации данного метода в когортах пациентов с ПЦД и контрольных группах здоровых индивидуумов, чтобы его можно было рекомендовать к использованию в широкой практике

Таблица 3. Схема для оценки уровня рекомендаций

Table 3. Scheme for assessing the level of recommendations

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1A Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ, или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1B Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1C Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
2A Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
2B Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором

Таблица 3. Схема для оценки уровня рекомендаций *(Окончание)*

Table 3. Scheme for assessing the level of recommendations

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
2C Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

Примечание. В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное — уровню доказательности. РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

Note. In the table, the digital value corresponds to the strength of the recommendations, the alphabetic value — to the level of evidence. РКИ — a randomized clinical trial (RCT).

- *Высоковероятный диагноз ПЦД*

  Дети с симптомами, похожими на симптомы ПЦД, и со следующими результатами тестов:

1) очень низкий уровень оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе + положительный результат при световой микроскопии биоптата эпителия дыхательных путей (неподвижные реснички или циркулярное движение ресничек);
2) очень низкий уровень оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе + положительный результат при световой микроскопии культуры клеток биоптата эпителия дыхательных путей (неподвижные реснички или циркулярное движение ресничек).

- *Высоковероятное исключение диагноза ПЦД*

  Дети с недостаточно четкими клинико-анамнестическими признаками ПЦД при нормальном/повышенном уровне оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе и отрицательным результатом световой микроскопии биоптата (культуры клеток) эпителия дыхательных путей.

При наличии синдрома Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR ≥10 диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов.

Алгоритм диагностики ПЦД

Рекомендовано применение следующего алгоритма диагностики ПЦД (*сила рекомендации 2, уровень достоверности доказательств C*) (по [10] с изменениями).

- Ступень 1. Определение уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе и световая микроскопия:
  - — при нормальном уровне оксида азота и отсутствии изменений по данным световой микроскопии диагноз ПЦД крайне маловероятен, поэтому дальнейшее тестирование можно не проводить;
  - — при низком уровне оксида азота и/или патологии частоты и паттерна биения ресничек, обнаруженной при световой микроскопии, а также характерной клинической картине ПЦД диагноз ПЦД можно считать подтвержденным, при сомнении следует повторить тесты ступени 1 и перейти к тестам ступени 2.
- Ступень 2. Трансмиссионная электронная микроскопия:
  - — при отсутствии патологии по данным ТЭМ рассмотреть возможность проведения генетического тестирования на предмет поиска генов, ассоциированных с нормальным строением ресничек или тонкими повреждениями цилиарного эпителия;
  - — при обнаружении патологии по данным ТЭМ рассмотреть возможность проведения генетического тестирования при необходимости;
  - — при отсутствии возможности проведения ТЭМ рассмотреть возможность генетического тестирования.
- Ступень 3. Генетическое тестирование и повторная световая микроскопия (± клеточная культура).

Жалобы и анамнез

Ведущим проявлением болезни у детей с ПЦД являются частые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые регистрируются у достаточно большой когорты детей, особенно в раннем возрасте. Однако, осведомленность врачей о ПЦД крайне невысока, в связи с чем диагностика данной патологии в большинстве случаев несвоевременна.

Согласно данным зарубежных исследований, значение медианы возраста установления диагноза ПЦД в странах Западной и Восточной Европы составляет 5,3 года, при этом при наличии *situs inversus*[3] диагноз устанавливается раньше (медиана 3,5 года), чем без обратного расположения внутренних органов (5,8 года) [13]. По нашим данным, в России медиана возраста установления диагноза ПЦД у детей с обратным расположением органов приблизительно соответствует европейской (4 года), тогда как диагностика ПЦД у пациентов без *situs inversus* производится позже (медиана возраста — 7,6 года) [14].

При сборе анамнеза следует обратить внимание на типичные клинические проявления ПЦД: для этих больных характерны торпидные к терапии риниты практически с рождения; инфекции нижних дыхательных путей, сопровождающиеся хроническим кашлем нередко уже в неонатальном периоде, или рецидивирующие бронхиты в раннем возрасте. Кроме того, у многих больных отмечаются рецидивирующие экссудативные отиты со снижением слуха. Сочетание хронического (рецидивирующего) синусита с хроническим (рецидивирующим) бронхитом является основанием для углубленного обследования ребенка. В семейном анамнезе иногда удается обнаружить случаи мужского бесплодия, хронических бронхитов или синуситов, аномальное расположение внутренних органов; нередки случаи ПЦД у сибсов [1, 2, 4, 6, 7].

[3] *Situs inversus* — полное обратное расположение внутренних органов.

Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, физического развития ребенка; подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений; осмотр верхних дыхательных путей и зева; осмотр, пальпацию и перкуссию грудной клетки; аускультацию легких; пальпацию живота.

Проявления ПЦД значительно варьируют в связи с выраженной генетической неоднородностью.

В антенатальном периоде примерно в 40–50% случаев можно обнаружить обратное расположение внутренних органов (*situs inversus*) или гетеротаксию (*situs ambiguos*[4]), реже — церебральную вентрикуломегалию (по данным ультразвукового исследования). У детей с гетеротаксией отмечается неполное аномальное расположение внутренних органов (декстрогастрия, декстрокардия, аномально расположенная печень), иногда в сочетании с врожденными пороками сердца. Описаны случаи полисплении, асплении, гипоплазии поджелудочной железы, мальротации кишечника.

В период новорожденности более чем у 75% доношенных новорожденных с ПЦД развивается респираторный дистресс-синдром с потребностью в кислороде от 1 дня до 1 нед. Характерны торпидные к терапии риниты практически с первого дня жизни. Редко встречается внутренняя гидроцефалия.

В старшем возрасте наблюдают персистирующие риниты, хронические синуситы, назальный полипоз. Продуктивный кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой приобретает хронический характер; отмечаются рецидивирующие бронхиты, пневмонии или ателектазы. У отдельных детей обнаруживаются бронхоэктазы. При аускультации в легких выслушивают разнокалиберные влажные хрипы, как правило, двусторонней локализации; у некоторых детей — сухие свистящие хрипы на фоне удлиненного выдоха. Характерны также отиты с выпотом жидкости в полость среднего уха и кондуктивная тугоухость.

В подростковом периоде отмечают клинические проявления, описанные выше. Чаще встречаются бронхоэктазы и назальный полипоз.

При выраженной тяжести течения могут отмечаться косвенные признаки хронической гипоксии (деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных пальцев» и ногтевых пластинок по типу «часовых стекол») [1, 2, 4, 6, 13, 15].

Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение микробиологического исследования (посева) мокроты или трахеального аспирата в период обострения заболевания (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [3, 4, 6].

Комментарий. Исследование проводят для идентификации микробных патогенов и определения их чувствительности к антибиотикам.

Инструментальная диагностика

- Для уточнения объема поражения бронхиального дерева и динамического контроля рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости, рентгенографии или КТ придаточных пазух носа (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [3, 4, 6].

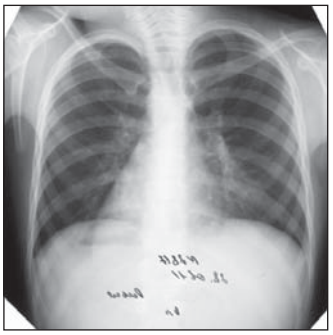
Комментарий. При рентгенографии органов грудной клетки находят признаки хронического бронхита, иногда — ателектазы, декстрокардию (рис. 2). При КТ органов грудной полости может выявляться пневмосклероз, почти в половине случаев обнаруживаются бронхоэктазы различной локализации (рис. 3–6). При лучевом исследовании придаточных пазух носа выявляется пансинусит (рис. 7), нередко — недоразвитие лобных пазух (рис. 8). В последние годы как альтернатива КТ рассматривается магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной полости, особенно для мониторирования состояния легких, так как исследование не несет лучевой нагрузки. Недостатком МРТ является бóльшая длительность проведения исследования.

- Рекомендовано проведение исследования функции внешнего дыхания (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [3, 4, 6].

Комментарий. У детей младше 6 лет возможно измерение уровня оксида азота в назальном выдыхаемом воздухе с применением Tidal-теста (см. табл.2) Проведение спирометрии возможно с 6 лет (для некоторых детей возрастной диагностический диапазон может быть

Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки: бронхитические изменения, декстрокардия

Fig. 2. Chest X-ray: bronchial changes, dextrocardia

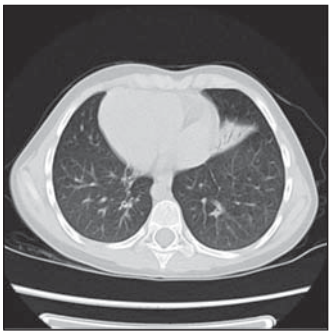


Примечание. Снимок при описании перевернут на «правильную» сторону.

Note. The snapshot in the description is turned to the «right» side.

Рис. 3. Компьютерная томография легких: полное обратное расположение внутренних органов, пневмосклероз 4-го и 5-го сегментов левого легкого, признаки хронического бронхита

Fig. 3. Computed tomography of the lungs: complete reverse arrangement of internal organs, pneumosclerosis of the 4th and 5th segments of the left lung, signs of chronic bronchitis



Примечание. На рис. 2 и 3 приведены снимки одного и того же ребенка.

Note. Figures 2 and 3 show pictures of the same child.

[4] *Situs ambiguos* (гетеротаксия) — неполное аномальное расположение внутренних органов (декстрогастрия, декстрокардия, аномально расположенная печень и т.д.).

Рис. 4. Пневмосклероз и цилиндрические бронхоэктазы при первичной цилиарной дискинезии (обычное расположение внутренних органов)

Fig. 4. Pneumosclerosis and cylindrical bronchiectasis in primary ciliary dyskinesia (normal arrangement of internal organs)

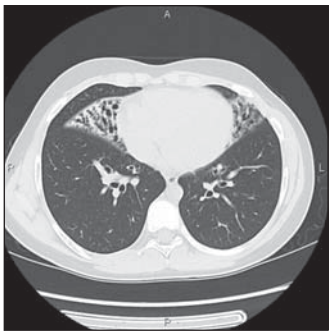


Рис. 5. Пневмосклероз и бронхоэктазы при первичной цилиарной дискинезии (синдром Картагенера)

Fig. 5. Pneumosclerosis and bronchiectasis in primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome)

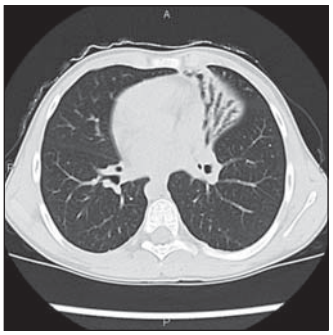


Рис. 6. Пневмосклероз и смешанные, в т.ч. ателектатические, бронхоэктазы (синдром Картагенера)

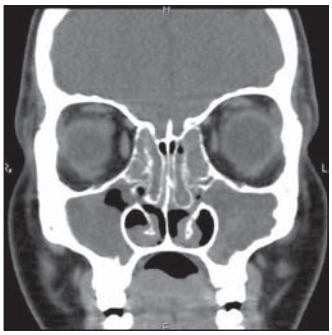
Fig. 6. Pneumosclerosis and mixed (including atelectatic) bronchiectasis (Kartagener's syndrome)

Рис. 7. Пансинусит у пациента с первичной цилиарной дискинезией

Fig. 7. Pansinusitis in a patient with primary ciliary dyskinesia

Рис. 8. Пансинусит и неразвитые фронтальные пазухи у пациента с первичной цилиарной дискинезией

Fig. 8. Pansinusitis and undeveloped frontal sinuses in a patient with primary ciliary dyskinesia



изменен — исследование функции внешнего дыхания может быть проведено у детей с 4–5 лет в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха). При спирометрическом исследовании следует проводить пробу с бронхолитическим препаратом, т.к. у ряда детей с ПЦД одним из компонентов патогенеза бронхиальной обструкции может быть бронхоспазм. У детей с возраста 6 лет возможно проведение бодиплетизмографии. При исследовании функции внешнего дыхания наиболее характерны обструктивные, реже — комбинированные нарушения вентиляции; у некоторых больных параметры процедуры остаются нормальными. Обструкция у ряда пациентов носит обратимый или частично обратимый характер (проба с бронхолитиком положительна у 50%).

- Рекомендуется исследование газов крови и/или сатурации (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [1].

Комментарий. Для подтверждения/исключения гипоксемии.

- Рекомендуется диагностическая и/или лечебная трахеобронхоскопия (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Проводится с целью получения бронхоальвеолярного лаважа для идентификации микробного возбудителя, а также с целью проведения биопсии слизистой оболочки бронха для последующей световой фазово-контрастной и электронной микроскопии [1–3, 6, 13, 15]. С целью изучения паттерна биения ресничек мерцательного эпителия также может быть исследован биоптат слизистой оболочки носа [1–3, 6, 13, 15].

- Рекомендуется проведение эхокардиографии (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [4].

Комментарий. Показана при диагностике с целью исключения/подтверждения аномалий строения сердца; также должна контролироваться у пациентов с ПЦД, так как при этой патологии, особенно при распространенном поражении легких, возможно развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца.

- Рекомендуется мониторирование состояния слуховой функции с помощью аудиологических тестов (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [3].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциально-диагностический поиск включает муковисцидоз (см. клинические рекомендации по ока-

занию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом — муковисцидозом), первичные иммунодефицитные состояния, врожденные аномалии строения бронхиального дерева, бронхоэктазы другого происхождения (см. клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхоэктазами), бронхиальную астму, ряд врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы (транспозиция магистральных сосудов и т.п.).

Цилиарная дисфункция может также быть причиной таких состояний, как поликистоз печени и/или почек, атрезия желчных путей, ретинопатия, которые могут протекать без респираторных проявлений и нередко расцениваются как самостоятельные генетические синдромы (Сениора–Локена, Альстрёма, Барде–Бидля) [1, 4, 6, 15].

ЛЕЧЕНИЕ

Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным в связи с полиорганностью поражений.

Основными целями терапии является максимально возможное предупреждение прогрессирования и/или развития бронхоэктазов и восстановление/сохранение нормальной легочной функции, а также носового дыхания и слуха.

Консервативное лечение

- Рекомендовано использование различных методик, способствующих очистке дыхательных путей. Кинезитерапия является основным лечебно-реабилитационным мероприятием для детей с ПЦД (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [1, 3, 4, 6, 13, 15].
- Рекомендуется промывание носовых ходов гипертоническим раствором натрия хлорида, применение назального душа [1, 3, 4, 6, 13, 15] (*сила рекомендации 2, уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Ирригационная терапия оказывает положительное влияние при назальных симптомах (заложенность носа, постоянное выделение слизи).

- При обострении хронического бронхолегочного процесса рекомендуется назначение антибактериальных препаратов в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры [3, 6]. Антибактериальная терапия применяется также при обострениях синусита, в случае отсутствия эффекта от ирригационного лечения [3, 6] (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Наиболее характерными микробными патогенами при ПЦД являются *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, реже *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* у детей высевается редко, однако с возрастом значение этого патогена у больных ПЦД постепенно возрастает, также в редких случаях возможно обнаружение нетуберкулезных микобактерий [1, 3, 4]. У взрослых пациентов описан высев *Klebsiella pneumoniae* [16]. Препараты в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры назначают в максимально допустимых (для данного возраста) дозах и используют парентерально или внутрь (в зависимости от состояния пациента), также используется ступенчатый метод введения. Длительность курса лечения — от 1 до 3 нед. При высеве *P. aeruginosa* терапия проводится аналогично протоколам лечения больных муковисцидозом.

Противомикробная терапия проводится в соответствии с результатами микробиологического исследования. Препаратом выбора в большинстве случаев является амоксициллин + клавулановая кислота[ж, вк]; могут быть использованы цефалоспорины 2-го и 3-го поколения [1, 4, 6, 13]. Данные о возможности проведения длительной терапии макролидами у пациентов с ПЦД в настоящее время изучаются [4].

- Рекомендуется рассмотреть назначение ингаляционной бронхоспазмолитической терапии (ипратропия бромид + фенотерол[ж, вк], сальбутамол[ж, вк], салметерол, формотерол[ж, вк] курсами продолжительностью 2–3 недели) при наличии бронхообструктивного синдрома (*сила рекомендации 3, уровень достоверности доказательств С*) [4, 6].
- Не рекомендовано ингаляторное применение дорназы альфа[ж, 7н] и ацетилцистеина (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Эффективность ингаляторного применения дорназы альфа[ж, 7н] до настоящего времени не доказана, а ацетилцистеина — низкая [1, 3]. Существуют данные об эффективности ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида [17, 18], однако опубликованы и противоположные результаты [19].

Хирургическое лечение

Оперативное лечение нижних дыхательных путей рекомендуется крайне редко (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*).

Комментарий. Резекции легких в настоящее время практически не производятся. Описаны случаи трансплантации легких у пациентов с ПЦД, однако они касаются взрослых больных [1–3, 6, 13, 15].

- Полипэктомию рекомендуется проводить только в случаях тяжелой назальной обструкции (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [3].

Комментарий. Хирургическое вмешательство при назальном полипозе оказывает лишь временный эффект, так как полипы у пациентов с ПЦД быстро рецидивируют. Терапия топическими интраназальными стероидами может быть рекомендована пациентам с сопутствующим аллергическим ринитом.

- Не рекомендуется рутинного установления тимпаностомической трубки в связи с противоречивыми данными об эффективности данного метода лечения (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [1, 3].
- При частом обострении хронического синусита рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении операции с целью улучшения аэрации и дренажа пара-

---

ж Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р).

вк Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р).

7н Лекарственный препарат, входящий в перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р).

назальных синусов (*сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств С*) [1, 3].

Иное лечение

- В связи с возможным развитием гипотрофии у некоторых пациентов с ПЦД рекомендуется индивидуальная коррекция рациона на основе оценки нутритивного статуса (*сила рекомендации 2, уровень достоверности доказательств С*) [4].

Комментарий. Диета должна обеспечивать адекватное количество энергетических и питательных компонентов.

Организационно-технические условия и критерии качества оценки медицинской помощи представлены в табл. 4, 5.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Пациентам с ПЦД рекомендуется проведение реабилитационных мероприятий, нацеленных на поддержание легочной функции.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

- Рекомендуется генетическое консультирование родителей детей с ПЦД при планировании последующих беременностей с целью минимизации риска рождения больного ребенка.
- Для улучшения общего состояния пациента следует соблюдать меры профилактики обострений, а лечебные мероприятия должны проводиться комплексно

Таблица 4. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи[5]

Table 4. Management and technical conditions for medical care delivery

Вид медицинской помощи	Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	Дети
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 5. Критерии качества оказания медицинской помощи[6]

Table 5. Criteria for the quality of medical care delivery

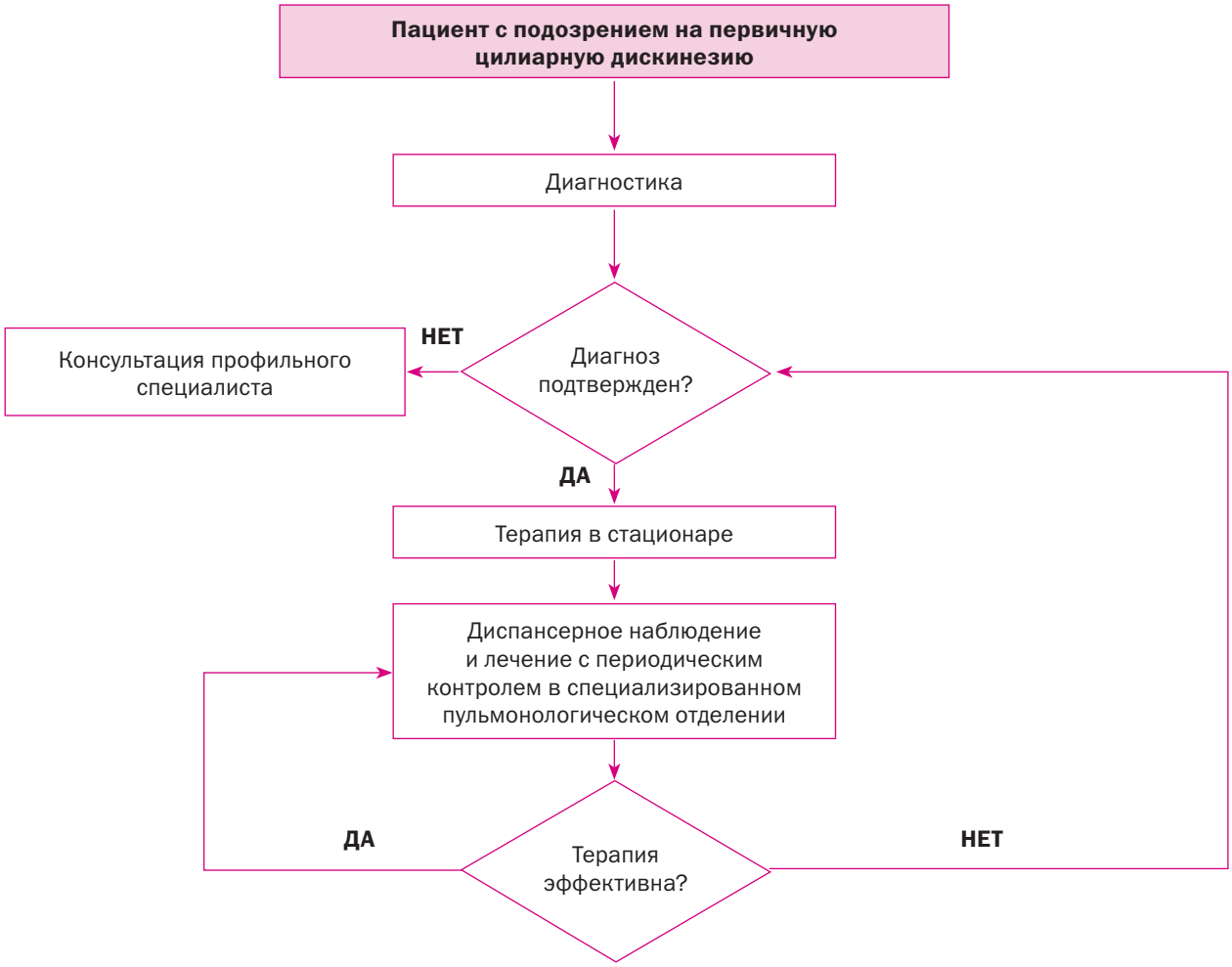
№	Критерий	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена консультация врача-пульмонолога	1	С
2	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости при установлении диагноза, далее — по показаниям	1	С
3	Выполнено исследование паттерна и частоты биения ресничек и/или электронная микроскопия при установлении диагноза (при отсутствии противопоказаний)	1	С
4	Выполнено микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, трахеального аспирата), если не было проведено в течение предшествующего года (минимум) — анализ взят до начала стартовой терапии антибактериальным(и) препаратом(ами)	1	С
5	Выполнено исследование функции внешнего дыхания (при отсутствии противопоказаний)	1	С
6	Выполнена консультация ЛОР-врача при подозрении на назальные полипы, при тяжелом обострении хронического риносинусита	1	С
7	Выполнена консультация ЛОР-врача или сурдолога при снижении слуха	1	С
8	Выполнено исследование газов крови или пульсоксиметрия	1	С
9	Выполнена терапия антибактериальным(и) препаратом(ами) при обострении хронического воспалительного бронхолегочного процесса согласно чувствительности выявленного возбудителя или анамнестическим данным о возбудителе и его чувствительности	1	С
10	Выполнена терапия лекарственными препаратами из группы короткодействующих селективных β2-адреномиметиков или комбинацией лекарственных препаратов группы селективных β2-адреномиметиков и группы холинолитиков или группы пролонгированных селективных β2-адреномиметиков при наличии обратимой обструкции нижних дыхательных путей при отсутствии медицинских противопоказаний	3	С

[5] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

[6] см. те же документы.

Рис. 9. Алгоритм ведения пациента

Fig. 9. Patient management algorithm



и в полном объеме, включать регулярные курсы реабилитации.

Вакцинация пациентов с ПЦД проводится в соответствии с национальным календарем прививок. Рекомендуется активная иммунизация против пневмококка и гемофильной инфекции, а также ежегодная вакцинация от гриппа.

Ведение пациентов

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляется в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения референсных федеральных центров (пациенты с нетяжелым течением, особенно при катамнестическом наблюдении могут быть госпитализированы в дневной стационар), ведение пациентов совместно со специалистом-оториноларингологом и, по показаниям, с сурдологом, при наличии признаков легочной гипертензии — с детским кардиологом. Срок пребывания в среднем может составить от 14 до 21 дня.

В амбулаторно-поликлинических учреждениях при подозрении на ПЦД участковые врачи-педиатры направляют больных на консультацию к врачу-пульмонологу.

Частота визитов пациента с первичной цилиарной дискинезией устанавливается индивидуально в зависимости от тяжести течения. В среднем контрольные осмотры пациентов с ПЦД должны проводиться не реже 1 раза в год (по показаниям — чаще) с ежегодным исследованием функции внешнего дыхания, сатурации, результатов эхокардиографии с допплеровским анализом и периодическим контролем КТ органов грудной полости (в среднем 1 раз в 2 года).

Алгоритм ведения пациента с симптомами ПЦД представлен на рис. 9.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА

Исходы и прогноз

Определяющими факторами являются своевременное установление диагноза и адекватная терапия.

Прогноз зависит от объема и характера поражения легких и, как правило, при правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий относительно благоприятный.

Для взрослых пациентов мужского пола характерна сниженная фертильность вследствие недостаточности (отсутствия) подвижности сперматозоидов. Женщины могут обладать нормальной фертильностью, однако в некоторых случаях способность к деторождению снижена, при этом вероятность развития внематочной беременности более высока по сравнению со средними значениями в популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профессиональная осведомленность специалистов и комплексный мультидисциплинарный подход являются определяющими факторами, обеспечивающими высокий уровень качества оказания медицинской помощи детям с первичной цилиарной дискинезией. Своевременное установление диагноза и назначение адекватной систематической терапии, регулярные реабилитационные

мероприятия — ключевые условия дальнейшего прогноза у детей с данной нозологией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ORCID

А.А. Баранов
http://orcid.org/0000-0003-3987-8112
Л.С. Намазова-Баранова
http://orcid.org/0000-0002-2209-7531
Е.А. Вишнёва
http://orcid.org/0000-0001-7398-0562
Л.Р. Селимзянова
http://orcid.org/0000-0002-3678-7939

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eber E, Midulla F, editors. *Paediatric respiratory medicine*. ERS Handbook. 1st ed. European Respiratory Society; 2013. 719 p.
2. Lucas JS, Walker WT, Kuehni CE, Lazor R. *Primary ciliary dyskinesia*. Chapter 12. In: Cordier J-F, editor. *Orphan lung diseases*. European Respiratory Society Monographs. Vol. 54. 2011. pp. 201–217.
3. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):115–132. doi: 10.1002/ppul.23304.
4. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr*. 2017;5:135. doi: 10.3389/fped.2017.00135.
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Симонова О.И., Середа Е.В., Розинова Н.Н., Цыгина Е.Н., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Кустова О.В. Современные подходы к диагностике и ведению детей с первичной цилиарной дискинезией. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(1):43–48. DOI:10.15690/pf.v14i1.1700 [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova O.I., Sereda E.V., Rozinova N.N., Tzygina E.N., Katosova L.K., Lazareva A.V., Gorinova Y.V., Kustova O.V. Modern Approaches to the Diagnosis and Management of Children With Primary Ciliary Dyskinesia. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(1):43–48. DOI:10.15690/pf.v14i1.1700 (In Russ).]
6. *Атлас редких болезней* / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 420 с. [*Atlas redkikh boleznei*. Ed by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova. 2nd ed. Moscow: Pediatr""; 2016. 420 p. (In Russ).]
7. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1103–1112. doi: 10.1183/13993003.01551-2015.
8. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, et al. Accuracy of nasal nitric oxide measurement as a diagnostic test for primary ciliary dyskinesia. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(7):1184–1196. doi: 10.1513/AnnalsATS.201701-062SR.
9. Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Selimzianova LR, et al. P340 Exhaled nitric oxide level evaluation as an additory screening method for differential diagnosis asthma and other lung diseases in children. *Arch Dis Childhood*. 2017;102(Suppl 2):A164–165.
10. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601090. doi: 10.1183/13993003.01090-2016.
11. Marshall CR, Scherer SW, Zariwala MA, et al. Whole-exome sequencing and targeted copy number analysis in primary ciliary dyskinesia. *G3 (Bethesda)*. 2015;5(8):1775–1781. doi: 10.1534/g3.115.019851.
12. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):316–324. doi: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
13. Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1482–1491. doi: 10.1183/09031936.00073911.
14. Selimzyanova L, Sereda E. Age at diagnosis in children with primary ciliary dyskinesia (PCD) in Russian Federation (RF). *Eur Respir J*. 2011;38(Suppl 55):1183.
15. Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*. 2015;4(1):2. doi: 10.1186/s13630-014-0011-8.
16. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):e1091–1097. doi: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
17. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831–1835. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.019.
18. Nicolson CH, Stirling RG, Borg BM, et al. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. 2012;106(5):661–667. doi: 10.1016/j.rmed.2011.12.021.
19. Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, et al. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601770. doi: 10.1183/13993003.01770-2016.