

СИНДРОМ НА „НЕПОДВИЖНИТЕ ЦИЛИИ“

Първичната цилиарна дискенезия (PCD) се асоциира с абнормна цилиарна структура и функция, причина за задръжка на мукус и бактерии в респираторния тракт, която води до хронично ото-сино-пулмонално заболяване, аномалии в разположението на органите и абнормна подвижност на сперматозоидите. PCD трябва да се отличава от преходната цилиарна дискинезия, придобита след увреда на респираторния епител от вирусни инфекции или експозиция на различни замърсители.



проф. д-р Пенка
Переновска

Клиника по
педиатрия, УМБАЛ
„Александровска“,
гр. София

Диагностиката на PCD изисква наличие на характерен клиничен фенотип и определяне чрез електронна микроскопия на дефект в структурата на цилиите или доказателство за абнормна цилиарна функция (Фиг. 1).

Двигателната ресничка е високоранизиран органел (Фиг. 1), чиято основна функционална единица е аксонемата, състояща се от централна двойка микротубули, свързани с централен мост, и 9 периферни двойки микротубули (9+2). Периферните двойки микротубули (дублети) са свързани помежду си чрез нексинови връзки и вътрешни и външни динеинови рамена, а с централната двойка – чрез радиални връзки. Динеиновите рамена са съставени от тежки (НС), междинни (IC) и леки (LC) полипептидни вериги. През 1977 г. е изказано предположение, че белодробната патология при синдрома има в основата си вроден дефект на ресничестия епител на бронхиалната лигавица – липса на динеинови ръчички, радиални мостчета, липса или транслокация на централните микротръбички. Тези промени водят до неподвижност на реснички-

те, което стои в основата на т.нар. „синдром на неподвижните цилии“. Нарушената структура се съпровожда и от нарушено функционално състояние – дискенезия. Липсата на синхрон на колебателните движения на ресничките обуславя нарушение на мукоцилиарния транспорт и клирънса на бронхите, създавайки по този начин основа за формиране на хроничен бронхопулмонален възпалителен процес. Промените в ресничките засягат не само бронхите, но и целия респираторен тракт. Аналогични ултраструктурни промени са намерени и в строежа на сперматозоидите. Счита се, че нарушението на синхрона в движенията на ресничките в ембрионалния период може да повлияе и ротацията на вътрешните органи.

PCD е заболяване, което се характеризира с рекурентни и хронични инфекции на горните и долни дихателни пътища (ДДП). В 40-50% от случаите се наблюдава огледално разположение на вътрешните органи или друга форма на хетеротаксия (Situs ambiguous). Ранната диагноза е важна за запазване на белодробната функция, качеството и продъл-

жителността на живот. През 2009 г. работната група към European Respiratory Society по PCD у децата си поставя за цел да обобщи данните за Европа и да разработи консенсусно становище. Situs inversus се среща при 1:8000 население, като 10% от пациентите със Situs inversus са с бронхиектазии. Бронхиектазии са потвърдени при 61% от децата и 98% от възрастните. Установена е негативна асоциация между възрастта и загубата на FEV1.

Като генетично обусловено заболяване PCD се характеризира с автосомно-рецесивен начин на унаследяване с изразена генетична хетерогенност. В момента в уебсайта OMIM (244400; 242650) са описани повече от 30 генетични локуса, участващи в генезата на PCD. Има данни и за други механизми на унаследяване на болестта – автосомно-доминантен, доминантен X. По-голямата част от идентифицираните гени са свързани с автосомно-рецесивни варианти на PCD (DNAI1 и 2, DNAI2 и DNAH5 и DNAH11 и TXNDC3) кодират външната динеинова ръка (ODA). Мутации в гените DNAI1 и DNAH5 са отговорни за 38% от всич-

ки случаи на PCD. Мутации в други гени, свързани с това състояние се срещат много рядко. Само един ген (KTU) е необходим за цитоплазменото презгрупиране на аксонемалните динеини. Мутации в 2 гена RSPH9 и RSPH4A се свързват с пациенти с PCD с аномалии в централната микротубулна двойка. Вероятността в семейството да се роди повторно дете с PCD е 1:4.

Синдромът на Kartagener включва триада от симптоми – обратно разположение на вътрешните органи, бронхиектазии и пансинуит. Болните понякога имат и други вродени аномалии – на скелета, сърдечни малформации, аномалии в развитието на зъбите и др.

M. Kartagener и P. Stucky (1962 г.) общават литературните данни за 334 болни със синдрома. Заболяването е генетично детерминирано, с автосомно-рецесивен тип на унаследяване и 50% пенетрантност на патологичния ген. Пълната триада или съставлящите я компоненти могат да се срещнат у няколко члена от едно семейство. През 1966 г. M. Kartagener описва 21 фамилии, от които 49 пациенти са с бронхиектазии, 39 със situs viscerum inversus (Фиг. 2).

Клинична картина при пациенти със синдрома на неподвижните цилии

Деца с PCD често имат анамнеза за инфекции на ДДП. Кашлицата е най-честият симптом – дълбока, влажна, често с гноевидна експекторация. Перкуторният тон е леко скъсен над променените участъци. При аускултация двустранно се

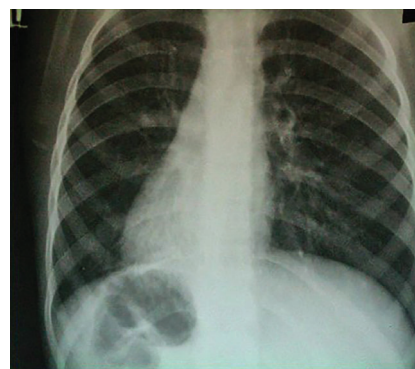


Фигура 1: Външните динеинови „ръчици“ липсват или са с къси фрагменти, вътрешните не се очертават, променено количество на дублетните микротръбички с транслокации

чуват множество разнокалибрани влажни хрипове. Всички пациенти имат симптоми от страна на ГДП, като хроничен ринит и синусит (секреция от носа, епизодична болка в лицето и аносмия) (Фиг. 3). Симптоми от страна на ушите (рекурентен среден отит и ушна кал) са често срещано усложнение. Най-често се засягат максиларните синуси – налице е затруднено носно дишане, гноевидна хрема, назални полипи се доказват в 30% от случаите. Характерна проява е хроничният отит. Понякога се среща намаление или пълна загуба на слуха от проводен тип, тимпаносклероза и холестеатом. Описани са и хронични блефароконюнктивити.

Много деца изостават във физическото си развитие. При най-тежките случаи се наблюдава удебеляване на нокътните фаланги на пръстите („барабани палки“) и промяна на формата на ноктите („часовниково стъкло“). Тежестта на състоянието до голяма степен се определя от тежестта на симптомите на дихателна недостатъчност. Много пациенти страдат от задух в покой или при леко физическо натоварване. Естеството и разпространението на бронхопулмоналните нарушения определят тежестта на заболяването и еволюцията на възпалителния процес.

При двустранно засягане заболяването протича с чести екзацербации, бронхиектазии с отделяне на голямо



Фигура 2: Пулмография на дете със Синдром на Kartagener (случай на Детска клиниката, УМБАЛ „Александровска“). Бронхоскопската картина отразява обратното разположение на бронхиалното дърво



Фигура 3: Пансинуит при PCD

количество гноен храчки, задух. При пациенти с бронхит без бронхиектазии обострянията на възпалителния процес в бронхопулмоналната система не са толкова чести, ендоскопските изменения са предимно катарално-гноен, липсва задух.

Диагнозата PCD често се поставя късно, тъй като пациентите имат оплаквания (ринит, серозен среден отит, кашлица и рекурентен бронхит), които се срещат често при деца. Фамилната анамнеза за PCD е индикация за диагностично търсене. Сиблинги на пробанда също трябва да се изследват. За количествена оценка на клиничните симптоми при съмнение за PCD може да се използва скалата въпросник PICADAR.

Препоръчва се да се търси PCD при наличие на следните заболявания (особено ако в семейството има повече от един пациент с тези състояния или с други белези на PCD):

- Сърдечно заболяване, особено с нарушение в позиционирането – транспозиция на големите съдове, дясна камера с двоен изход, аномално венозно отичане, прекъсната v. cava inferior и двойна v. cava superior.
- Аспления или полиспления.
- Поликистоза на бъбреците или черния дроб.
- Хидроцефалия.
- Билиарна атрезия.
- Тежко заболяване на хранопровода (езофагеална атрезия или GER).
- Дегенерация на ретината, вкл. пигментен ретинит.
- Деца с хронична продуктивна кашлица, бронхиектазии от неясен произход трябва да се изследват за PCD след изключване на други по-чести заболявания, особено при наличие и на други белези на PCD.
- Доказани случаи на синдром Bardet-Biedl, синдром на Joubert, синдром на Meckel-Gruber, синдром на

Alström, Nephronophthisis.

- Мъже с азооспермия.
- Жени с рекурентни ектопични бременности.

Скринингови тестове за диагностика на първичната цилиарна дискинезия:

- Измерване на назалния азотен окис. Ниските стойности не са строго диагностични за PCD, а „подказващи“ ниски стойности са установени и при други заболявания – МВ, панбронхиолит, назална полипоза.
- Захариният тест е единственият скринингов тест, който е широко достъпен и извън специализираните центрове и се използва за груба оценка на мукоциларната функция. Той е трудно приложим за пациенти под 12-годишна възраст.
- През последните 25 години често се изследва назалният и пулмоналният мукоциларен клирънс на радиоактивно белязан аерозол.

Диагностични тестове: четкова биопсия от назална лигавица, кюретиране на назалния епител за получаване на тъканна проба, изследване на бронхоскопски материали.

Хроничният възпалителен процес при пациенти с PCD нерядко се обуславя от патогени, аналогични на тези при пациентите с муковисцидоза, което е позволило на консенсус от експерти да екстраполира данните, получени при микробиологични и клинични изследвания на пациенти с муковисцидоза към пациентите с PCD.

Най-често микробният спектър е представен от *Haemophilus influenzae* (около 65% от всички пациенти), *S. pneumoniae*, *S. aureus*. При пациен-

ти в зряла възраст (над 30 години) се намират рядко срещаните в детска възраст *P. aeruginosa*.

Препоръчва се микробиологично изследване на спонтанно отделена храчка като оптимален биоматериал, а също така и БАЛ. При пациенти с хроничен синусит се препоръчва микробиологично изследване на натрипка, получена чрез риноскопия и оценка на чувствителността, вкл. към инхалаторни противомикробни препарати.

Диагнозата

В настоящия момент няма единен „златен стандарт“ за диагностика на PCD. Диагнозата се поставя въз основа на характерната клинична картина в съчетание с резултатите от специални изследвания. Комитетът на работната група препоръчва следните диагностични техники: модел на цилиарно биене и честотен анализ чрез видеозапис; анализ с електронна микроскопия.

Определяне и вътреклетъчна локализация на DNAN5 чрез имунофлуоресцентна микроскопия може да подпомогне клиничната диагноза на PCD. Работната група не препоръчва генетичен анализ като част от началното диагностично изследване. Диагнозата се поставя в специализирани центрове. Диференциалната диагноза на PCD изисква изключване на широк спектър от заболявания – вродени малформации на бронхопулмоналната система, муковисцидоза, имунодефицитни състояния, бронхиектазии, малформации на сърцето и кръвоносните съдове, други наследствени заболявания и синдроми (синдром на Уилямс-Кембъл и др.), бронхиална астма.

Прогноза

Заболяването е свързано с многобройни проблемни инфекции по време на детството, които към края на второто десетилетие стават по-малко и след това много от пациентите водят живот, близък до нормалния. В тази възраст възникват проблеми, свързани с оплодителната способност у мъжете.

Лечение

То включва агресивно лечение на инфекциите на горните и ДДП, и „очистването“ им чрез комбинация от физиотерапия и физически упражнения. Дихателните инфекции с *H. influenzae*, *S. aureus* и *S. pneumoniae* се срещат често, но са описани и случаи с *Ps. aeruginosa* и нетуберкулозни микобактерии. Високи дози орални антибиотици се препоръчват при първите белези на нови респираторни симптоми и влошаване на дихателната функция. Ако е възможно, антибиотичните курсове трябва да са съобразени с антибиограмата на изолирания причинител. Трябва да се има предвид и дълготрайната инхалаторна употреба на небулизирани антипсевдомонасни антибиотици при болни, хронично инфектирани с *Ps. aeruginosa*. Пациенти с PCD с астма трябва да се лекуват според ръководствата за астмата.

Задължителни компоненти на терапията на PCD са: антибиотична терапия, антимикотична при необходимост, назофарингеална терапия – консервативно лечение и/или хирургично лечение, муколитична терапия (не се препоръчва използването на N-ацетилцистеин, горназа-алфа), хирургично лечение в редки случаи, лечение на хроничен

ексудативен отит на средното ухо, кинезитерапия (лечебна физкултура, масаж, дренаж), лечение на фертилните нарушения. Наличието на генерализиран тъканен дефект в основата на белогробните промени налага в болшинството случаи да се провежда консервативно лечение и внимателно да се обсъжда необходимостта от оперативно лечение. Всички пациенти с PCD трябва да са имунизирани по имунизационен календар, включително с пневмококова и противогрипна ваксина.

Препоръчително е да се поддържа регистър на пациентите на регионално ниво и обобщение на данните с цел създаване на национален регистър на пациентите с PCD. Наблюдението и проследяването на пациентите с PCD трябва да се осъществява от интердисциплинарен екип. ■

книгопис:

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р. Первичная цилиарная дискинезия у детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (1): 20–31. DOI: 10.15690/pt.v15i1.1840.
2. Бозораг А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64(5):123-133. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>
3. Розонова Н.Н., Бозораг А.Е. Синдром Картагенера у детей. М.: Диастия, 2007; 80 с.
4. Alanin MC. Bacteriology and treatment of infections in the upper and lower airways in patients with primary ciliary dyskinesia: addressing the paranasal sinuses. Dan Med J. 2017 May;64(5):B5361.
5. Barbato A., Frischer T., Kuehni C.E., Snijders D., Azevedo I., Baktai G. et al Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. European Respiratory Journal. 2009; 34 (6): 1264-127.
6. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. Eur Respir J. 2014 Aug;44(2):382-93.
7. Collins S.A., Gove K., Walker W., Lucas J.S. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. ERJ 2014; 6(44): 1589-1599.
8. Damsch N., Quercia N., Rumman N., Dell S.D., Kim R.H. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. The Application of Clinical Genetics; 2017; 10: 67-74.
9. Djakow J., O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. Breathe 2014; 10: 122-133.
10. Kurkowiak M., Zielkiewicz E., Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. J Med Genet., 2015; 52 (10): 1-9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102755.
11. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. Breathe, 2017; Sept 13(3): 166-178.
12. Lucas J., Burgess A., Mitchison H.M., Williamson M., Hogg C. National PCD Service, UK. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. Arch Dis Child, 2014; 99: 850-856.
13. Prevention Genetics. 2015, April 1. Primary ciliary dyskinesia (PCD) /immotile cilia syndrome nextgen sequencing (NGS) panel. Accessed 2015 April 1.
14. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D. et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. 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. 5.
15. Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. Cilia, 2015; Jan 22; 4(1): 2.