

Первичная цилиарная дискинезия у молодой женщины (трудности периода перехода от педиатров во взрослую сеть): клиническое наблюдение

А.В. Зинченко¹ ✉, Т.Е. Гембицкая¹, И.Б. Бондаренко²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором развивается дефект ультраструктуры ресничек эпителия. На сегодняшний день нет единого метода диагностики ПЦД, поэтому диагноз устанавливается по клинической картине и результатам анализов, таких как ДНК-диагностика, оценка уровня назального оксида азота, частота биения ресничек в назальном биоптате, ультраструктура ресничек и др. Диагностика ПЦД может быть затруднена из-за вторичных повреждений респираторного эпителия, при этом результат может оказаться отрицательным или ложноположительным. При диагностике ПЦД необходима тщательная дифференциальная диагностика с заболеваниями, при которых формируются распространенные бронхоэктазы и поражения верхних дыхательных путей, прежде всего с муковисцидозом. **Целью** работы явилось ознакомление читателя с трудностями диагностики, детализацией клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациента с ПЦД в течение длительного периода, организацией помощи. Приводится клиническое наблюдение ПЦД у молодой женщины, у которой диагноз был установлен в 17 лет. Представлены трудности и некоторые типичные ошибки при наблюдении подобных больных, отмечено отсутствие преемственности службы помощи «педиатры—пульмонологи». **Заключение.** На примере клинического наблюдения продемонстрированы сложности диагностики ПЦД. Отмечено, что подобные больные нуждаются в комплексном обследовании, проведении тщательной дифференциальной диагностики для исключения других заболеваний с похожей клинической картиной. Диспансерное длительное наблюдение осуществляется мультидисциплинарной командой специалистов, обязательно проводится микробиологический мониторинг. Организация помощи больным должна начинаться с раннего детского возраста, при дальнейшей подготовке и передаче больных во взрослую сеть и обязательным наблюдением специалистов-пульмологов, желательно в специализированных центрах.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, реснитчатые клетки, диагностика, лечение, осложнения.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. В описанном клиническом наблюдении использованы данные пациента в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Зинченко А.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Зинченко А.В., Гембицкая Т.Е., Бондаренко И.Б. Первичная цилиарная дискинезия у молодой женщины (трудности периода перехода от педиатров во взрослую сеть): клиническое наблюдение. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 243–250. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-243-250

Primary ciliary dyskinesia in a young woman: case report with challenged transition from pediatrics to adult network

Arina V. Zinchenko¹ ✉, Tatyana E. Gembitskaya¹, Inna B. Bondarenko²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic autosomal recessive disease associated with a defect in the ultrastructure of epithelial cilia. Currently, there is no standard method for diagnosing PCD, so the diagnosis is based on the clinical picture and the results of tests, such as DNA diagnostics, nasal nitric oxide measurements, ciliary beat frequency in a nasal biopsy, ciliary ultrastructure, etc. Diagnosis of PCD can be difficult due to secondary damage to the respiratory epithelium, which often results in undiagnosed or false positive cases. Differential diagnosis with diseases forming widespread bronchiectasis (BE) and upper respiratory tract lesions, especially with cystic fibrosis (CF), is necessary. **The aim** of this paper is to introduce the difficulties of diagnosis, the appropriate level of detail of the clinical, laboratory and instrumental characteristics over a long period of time, and the organization of care for a patient with PCD. This article describes a clinical case of PCD in a young woman, diagnosed at the age of 17, presents the difficulties and typical mistakes in the management of such patients, and the lack of succession of pediatrician-pulmonologist care. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates how difficult the diagnosis of PCD is. Such patients need a complex examination,

a thorough differential diagnosis to exclude other diseases with a similar clinical picture. Long-term follow-up is carried out by a multidisciplinary team with mandatory microbiological monitoring. The organized care for patients should begin in early childhood and continue in adulthood with proper succession of care and follow-up by of pulmonologist, preferably in specialized centers.

Key words: primary ciliary dyskinesia, ciliary cells, diagnostics, treatment, complications.

Conflict of interests. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Ethical expertise. In the described clinical case, the patient's data were used in accordance with the signed voluntary informed consent.

© Zinchenko A.V. et al., 2023

For citation: Zinchenko A.V., Gembitskaya T.E., Bondarenko I.B. Primary ciliary dyskinesia in a young woman: case report with challenged transition from pediatrics to adult network. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 243–250 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-243-250

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, при котором формируется дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутиков сперматозоидов, ворсинок фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.) [1]. Следует подчеркнуть, что этот генетический дефект касается аксонемы ресничек и (или) жгутиков. Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма; реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинномозговой жидкости, сенсорной рецепции, функционировании почечного эпителия, формировании лево-правой асимметрии органов у млекопитающих. Основными проявлениями болезни у пациентов с ПЦД являются хронические воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, нарушение фертильности (мужское бесплодие, эктопические беременности у женщин). Почти у 50 % пациентов с ПЦД отмечается полная или неполная транспозиция внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии [1–3]. Связанная с аномальной структурой и функцией ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта ПЦД приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, способствует размножению бактерий в дыхательных путях, формированию хронического воспаления на протяжении всего респираторного тракта и поражению полостей среднего уха.

У лиц с ПЦД могут возникнуть респираторный дистресс-синдром в раннем детстве, а в дальнейшем — кашель и выделение мокроты с рецидивирующими пневмониями, которые могут прогрессировать и способствовать формированию бронхоэктазов (БЭ), затем может присоединяется инфекция условно-патогенными микроорганизмами в т. ч., синегнойной палочкой. Микроорганизмы могут культивироваться из секрета дыхательных путей, носовых пазух. Показано, что *Achromobacter xylosoxidans* является патогеном, который в первую очередь идентифицируется среди взрослых больных [4].

На сегодняшний день известно > 40 генов, мутации в которых приводят к ПЦД, при этом наследование осуществляется преимущественно по аутосомно-рецессивному типу [5].

Помимо характерных данных анамнеза и клинической картины, генетических анализов, к методам диагностики относится оценка уровня назального оксида азота (nNO) (у большинства пациентов с ПЦД он снижен), высокоскоростной видеомикроскопический

анализ частоты биения ресничек (ЧБР) и его паттерна в биоптате из полости носа или бронха, трансмиссионная электронная микроскопия (обнаружение аномалий ультраструктуры ресничек в биоптате из полости носа или бронха, аномалий строения жгутиков и сперматозоидов), иммунофлуоресцентное окрашивание цилиарных белков [2].

К сожалению, следует признать, что в настоящее время нет единого надежного метода — «золотого стандарта» — диагностики ПЦД [6]. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами упомянутых исследований. Диагностика заболевания усложняется развитием различных клинических и патологических паттернов при различных мутациях [7]. Помимо этого, диагностика ПЦД может быть затруднена из-за вторичных повреждений респираторного эпителия в результате инфекции или воспаления, при этом результат может оказаться отрицательным или ложноположительным. Для исключения ложноположительных диагнозов, установленных вследствие признаков вторичного повреждения респираторного эпителия, в руководстве Европейского респираторного общества по диагностике ПЦД предложено культивирование клеток, выделенных из назальной биопсии, с последующей дифференцировкой в ресниччатые клетки (цилиогенез) для повторного проведения трансмиссионной электронной микроскопии и высокоскоростного видеомикроскопического анализа [7]. Отсутствие скоординированной активности ресничек после цилиогенеза в культуре клеток является чувствительным и специфичным параметром и позволяет диагностировать ПЦД в случае редких мутаций [8].

ПЦД — редкое (орфанное) заболевание. Его частота составляет 1 : 10 000–40 000 родившихся живыми новорожденных [9, 10]. В Российской Федерации (РФ) отсутствуют достоверные сведения о частоте ПЦД среди детей и взрослых. Вместе с тем следует принять во внимание, что диагностика ПЦД нередко существенно запаздывает и болезнь выявляется в период достаточно выраженных поражений органов дыхания. Так, среди детей с БЭ немукковисцидозного происхождения ПЦД встречается в 29 % случаев [11, 12].

Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным, что обусловлено полиорганностью поражения. В лечении больных МВ и ПЦД много общего. В настоящее время подготовлены клинические рекомендации по ПЦД. Обзор проекта опубликован и обсуждается медицинской общественностью [1]. Подчеркивается, что для своевременной

диагностики и последующего назначения эффективного лечения необходимы не только осведомленность врачей о проблеме, но и четкая координация действий педиатров, взрослых пульмонологов, генетиков и организаторов здравоохранения.

Целью работы явилось ознакомление читателя с трудностями диагностики, детализацией клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациента с ПЦД в течение длительного периода, организацией помощи.

Клиническое наблюдение

Пациентка К. 20 лет (2002 г. рождения) впервые направлена на обследование и лечение в клинику Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ ИОЗЛ НКЦ ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России) в октябре 2022 г.

Родилась от 1-й беременности, роды срочные на 37–38-й неделе. В связи с обвитием шеи пуповиной выполнено кесарево сечение. Масса тела при рождении – 2 700 г, длина тела – 50 см, асфиксии при родах не отмечено. Из роддома выписана на 5-е сутки. Через 2 нед. после выписки отмечено появление заложенности носа, в дальнейшем – присоединение кашля, в возрасте 1 мес. госпитализирована с диагнозом бронхит. В дальнейшем беспокоили постоянный насморк, синуситы, гаймориты; получала консервативное лечение у оториноларингологов в поликлинике по месту жительства. При обследовании в возрасте 7 лет выявлены полипы пазух носа, по поводу которых получала консервативную терапию, в 10 лет выполнена операция в объеме полипотомии, после операции принимала лечение, рекомендованное врачами, состояние улучшилось. До 13 лет жалоб со стороны внутренних органов не предъявляла. Однако в возрасте 13 лет возникла резкая прогрессирующая тугоухость с обеих сторон, появление затруднения носового дыхания. Госпитализирована в оториноларингологическое отделение одной из клиник Санкт-Петербурга, где выполнено оперативное лечение в объеме полипотомии, шунтирование барабанной перепонки с обеих сторон. Через 6 мес. шунт слева был удален. Повторная установка шунта слева выполнена в 2017 г. (удален в 2019 г.) (комментарии по поводу шунтирования будут представлены в обсуждении случая).

В 2017 г. (в возрасте 15 лет) усилились жалобы со стороны органов дыхания, появился кашель с отхождением зеленовато-коричневой мокроты. По результатам рентгенографии легких диагностирована верхнедолевая пневмония справа. После консультации специалиста Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации при дообследовании выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), по данным которой впервые выявлены множественные цилиндрические и мешотчатые БЭ.

При госпитализации в одну из детских городских больниц Санкт-Петербурга в посевах из носоглотки выявлена *Pseudomonas aeruginosa* 10^2 КОЕ / мл. Выполнена браш-биопсия слизистой носа, по результатам которой дано заключение,

что цилиарный аппарат полностью отсутствует, число клеток с двигательной активностью – 0, цитологическая картина неспецифических выраженных реактивно-дистрофических изменений респираторного тракта с тотальной десквамацией цилиарного эпителия, очаговая созревающая плоскоклеточная метаплазия без атипии. С учетом раннего анамнеза появления кашля, частых бактериальных инфекций, БЭ, выявленных по результатам МСКТ ОГК, заподозрен муковисцидоз (МВ). При 3-кратном потовом тесте все пробы отрицательные. С учетом данных посева, особенностей рентгенологической картины проведена антибактериальная терапия препаратами фторхинолонового ряда (левофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 14 дней) с положительным эффектом, отмечено улучшение общего состояния, резко уменьшился кашель и количество отделяемой мокроты (до 2–3 мл в день), мокрота стала менее вязкой, слизистой. Повторное микробиологическое исследование спустя 3 нед. после выписки и далее в течение 1 года не проводилось.

Несмотря на данные обследования, биопсии, распространенные мешотчатые БЭ, пациентка выписана с диагнозом хронический бронхит, обострение. После выписки у девочки сохранялся эпизодический кашель, интенсивность кашля нарастала в периоды обострений «бронхита», которые обычно беспокоили 1 раз в 2–3 мес., отмечено усиление кашля, появление затрудненного дыхания, характер мокроты изменялся на гнойный, более вязкий, в период обострения принимала самостоятельно левофлоксацин 500 или 1 000 мг в сутки, всегда с положительным эффектом. В детской поликлинике постоянно не наблюдалась, микробиологический мониторинг не проводился.

Консультирована в 2019 г. специалистами Российского центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области». Выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *CFTR*. При анализе ДНК, выделенной из лейкоцитов крови, проскринированных частых мутаций гена *CFTR* не обнаружено. Диагноз МВ был исключен. С учетом частых обострений в октябре 2019 г. направлена на плановую госпитализацию в Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где проведено стационарное обследование и лечение. Следует отметить, что на момент госпитализации предъявляла жалобы лишь на эпизодический кашель с отхождением слизистой мокроты. В ходе обследования по данным лабораторных анализов крови отклонений не выявлено, проведена повторная потовая проба, результат которой составил 47 ммоль / л (по Макродакту) – отрицательная. В посевах мокроты выявлен рост нормальной микрофлоры (*Streptococcus viridans* – 10^3 КОЕ / мл и *P. aeruginosa* – 10^4 КОЕ / мл), чувствительной к цефтазидиму, пиперациллину, ципрофлоксацину, гентамицину, тобрамицину, азтреонаму. По данным инструментальных обследований, показатели спирометрии – без явных отклонений от нормы (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 90 %_{долж.}; форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) – 88 %_{долж.}; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 102 %_{долж.}; пиковая объемная скорость (ПОС) – 128 %_{долж.}; максимальная объемная скорость выдыхаемого воздуха (МОС) на уровне 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅) – 139 %_{долж.}; МОС₅₀ – 147 %_{долж.}; МОС₇₅ – 121 %_{долж.}).

С учетом данных обследований проведен курс внутривенной эрадикационной терапии *P. aeruginosa* тобрамицином в течение 2 нед. Контрольный посев мокроты в дальнейшем не проводился. Учитывая данные обследования браш-биопсии слизистой носа в период обострения, при котором определялось полное отсутствие двигательной цилиарной активности, отягощенный анамнез заболевания со стороны ЛОР-органов, установлен диагноз первичная цилиарная дискинезия (хронический бронхит, хронический полипозный риносинусит, рецидивирующий полипоз носа, двусторонняя кондуктивная тугоухость: справа – 1-й степени, слева – 2-й степени). Выписана с рекомендациями постоянного применения небулайзерной бронхо- и муколитической терапии, эрадикационной антисинегнойной терапии при высеве *P. aeruginosa*. Со слов больной, рекомендации соблюдала, периодически принимала левофлоксацин, контроль над высевом *P. aeruginosa* не проводился. После назначения базисной терапии обострения заболевания с усилением кашля и появлением гнойной мокроты отмечались 1 раз в 4–5 мес. Активно к врачам в 2020–2022 гг. не обращалась ввиду сложной эпидемиологической обстановки, эпизодически использовала рекомендованную ранее терапию.

В августе 2022 г. произошло резкое ухудшение самочувствия, при этом отмечены кровохарканье, одышка смешанного характера при умеренной физической нагрузке, мучительный кашель с трудноотделяемой мокротой. Экстренно госпитализирована в одну из городских больниц Санкт-Петербурга. В общем анализе мокроты определялось большое количество лейкоцитов (100–150 в поле зрения), наличие эритроцитов (15–29 в поле зрения), бактерии⁺⁺⁺. Троекратные анализы мокроты на кислотоустойчивые микобактерии – отрицательные. По данным МСКТ ОГК от 02.08.22 – КТ-картина множественных БЭ с перибронхиальными очагами с 2 сторон (вероятно, проявления бронхолиита).

Данные спирометрии:

- ЖЕЛ – 82,9 %^{долж.};
- ФЖЕЛ – 80,5 %^{долж.};
- ОФV₁ – 79,8 %^{долж.};
- индекс Тиффно – 86,5 %.

Проба с бронхолитическим препаратом – отрицательная.

При проведении фибробронхоскопии (ФБС) признаков кровотечения не выявлено, определялся двусторонний диффузно-катаральный эндобронхит с умеренно вязкой слизисто-гнойной гиперсекрецией. Выполнен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) на бактериологическое исследование, по результатам которого выявлены *Streptococcus mitis* 1×10^8 , *P. aeruginosa* 1×10^8 (чувствительна к меропенему, при увеличенной экспозиции – к левофлоксацину, пиперациллину), Метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* (*Methicillin-resistant S. aureus* – MRSA) – 1×10^8 (чувствителен к ванкомицину, линезолиду). При микологическом исследовании БАЛ в Научно-исследовательском институте медицинской микологии имени П.Н.Кашкина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России) выявлена *Aspergillus fumigatus*. Проведена следующая терапия: цефтриаксон струйно внутривенно (отменен в связи с развитием 03.08.22 отека Квинке), меронем внутривенно капельно 1,0 (отменен в связи с развитием 10.08.22 аллергического дерматита), хлоропирамин внутривенно струйно 0,25 мг 2 раза в день.

На фоне терапии состояние улучшилось – уменьшились одышка, бронхитический синдром (меньше объем мокроты, характер ее стал слизисто-гнойным).

При выписке получила следующие рекомендации: ингаляции тиотропия бромида 2,5 мкг на 1 дозу по 2 вдоха 1 раз в день, карбоцистеин 600 мг по 1 таблетке в сутки.

12.08.22 консультирована микологом НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России. Установлен диагноз хронический аспергиллез легких. Рекомендован прием вориконазола 400 мг 2 раза в первые сутки, затем – по 200 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес.; ингаляционно через небулайзер – колиместат натрия по 1 мл 2 раза в день в течение 21 дня, контрольный посев мокроты. Из-за отсутствия вориконазола по льготному лекарственному обеспечению принимала итраконазол; колиместат натрия не получала.

05.09.22 амбулаторно в НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России выполнен посев мокроты: MRSA – 10^9 КОЕ / мл (чувствителен к триметоприму / сульфаметоксазолу, ванкомицину, линезолиду), *Streptococcus salivarius* – 10^6 , выявлен *Aspergillus niger*.

После получения результатов в плановом порядке принимала курс антибактериальной терапии препаратом триметоприм / сульфаметоксазол в течение 14 дней. При контрольном микологическом исследовании мокроты от 19.10.22 в НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И.Мечникова» Минздрава России выявлен *Candida albicans* – 10^2 КОЕ / мл; рост MRSA не отмечен.

В октябре 2022 г. получены результаты бактериологического исследования на микобактерии, за 45 суток роста не отмечено.

06.11.22 госпитализирована в плановом порядке в пульмонологическое отделение № 1 НИИ ИОЗЛ НКЦ ФГБОУ

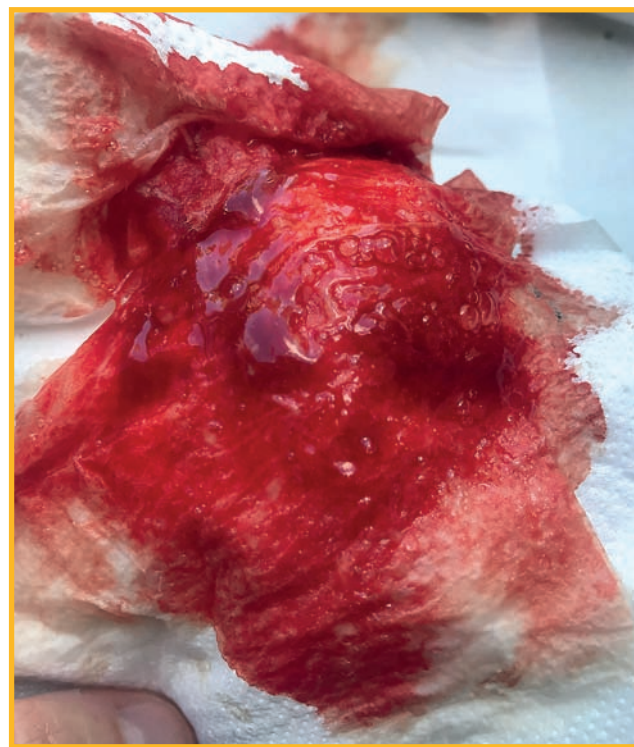


Рис. 1. Эпизоды кровохарканья в утреннее время
Figure 1. Episodes of hemoptysis in the morning

ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. При поступлении предъявляла жалобы на общую слабость, кашель с отхождением слизисто-гнойной мокроты, эпизодическое кровохарканье (рис. 1).

При обследовании по данным лабораторных анализов крови значимых отклонений от нормы не отмечено. По данным МСКТ ОГК от 08.11.22 – картина билатеральной распространенной бронхоэктатической перестройки легочной ткани, перибронхиальных очагов обоих легких (по сравнению с предыдущим исследованием от августа 2022 г. – без динамики) (рис. 2).

С учетом сохраняющихся жалоб на заложенность носа и эпизодическое кровохарканье консультирована оториноларингологом, отмечены показания к дополнительному иммунологическому обследованию (антитела к миелопероксидазе, протеиназе-3, ревматоидный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела) с целью исключения аутоиммунной патологии с поражением легких (в т. ч. гранулематоз Вегенера).

Данные спирометрии от 08.11.22:

- ЖЕЛ – 81,7 %_{долж.};
- ОФВ₁ – 74,4 %_{долж.}

Проба с бронхолитическим препаратом – отрицательная.

09.11.22 с целью поиска источника кровохарканья и для взятия БАЛ проведена прицельная ФБС из наиболее измененных участков легочной ткани для дальнейшего исследования, по данным которой выявлен двусторонний диффузный гнойный эндобронхит с гиперсекрецией, рубцово-пигментные изменения слизистой бронхиального дерева, источников кровохарканья не выявлено. По данным МСКТ придаточных пазух носа от 11.11.22 отмечены признаки выраженного утолщения слизистой верхнечелюстных пазух, сохранение тотального нарушения пневматизации клиновидных пазух и ячеек решетчатой кости (рис. 3).

При бактериологическом исследовании БАЛ (12.11.22) выявлен умеренный рост MRSA (чувствительный только к линезолиду и тигециклину), т. е. эрадикации не произошло.

По данным комплексного исследования функции внешнего дыхания (бодиплетизмография) от 14.11.22 установлено следующее:

- общая емкость легких – 4,58 (96,5 %_{долж.});
- ЖЕЛ – 2,77 л (77,3 %_{долж.});
- общий объем легких – 1,81 л (155,6 %_{долж.});
- диффузионная способность легких 19,75 мл / мин / мм рт. ст. (68,9 %_{долж.}).

Кислотно-основное состояние артериальной крови:

- парциальное давление кислорода в артериальной крови – 76,6 мм рт. ст.;
- парциальное давление углекислого газа в артериальной крови – 41,4 мм рт. ст.;
- рН – 7,39.

Таким образом, выявлены смешанные нарушения вентилиционной способности легких (умеренные рестриктивные и обструктивные нарушения), умеренная гипоксемия. По данным эхокардиографии признаков перегрузки правых отделов сердца не выявлено, систолическое давление в легочной артерии – 25 мм рт. ст. С учетом исключения в качестве причин кровохарканья заболеваний ЛОР-органов и отсутствия находок при ФБС принято решение о выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких (21.11.22), по результатам которой дефектов накопления радиофармпрепарата треугольной формы не выявлено, шунтирования крови справа налево также не выявлено, сцинтиграфическая картина может соответствовать интерстициальной патологии легких.

Пациентка повторно консультирована оториноларингологом. Учитывая данные обследований и анамнеза, принято решение о проведении оперативного вмешательства в плановом порядке после плановой подготовки весной 2023 г. По заключению консилиума с торакальными хирургами в связи с эпизодическим кровохарканьем показано продолжение лечения, при рецидиве кровохарканья / легочном кровотечении рекомендована экстренная госпитализация в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России для проведения дообследования в объеме селективной ангиографии и ФБС.

При выписке рекомендовано продолжить постоянную небулайзерную бронхо- и муколитическую терапию – ингаляции бронхолитических препаратов (ипратропия бромид 2,5 мг по 2 вдоха 1 раз в день), затем через 30–60 мин – муколитические препараты, в данном случае – 7%-ный гипертонический раствор хлорида натрия 5 мл (1 или 2 раза в день) или Гианеб

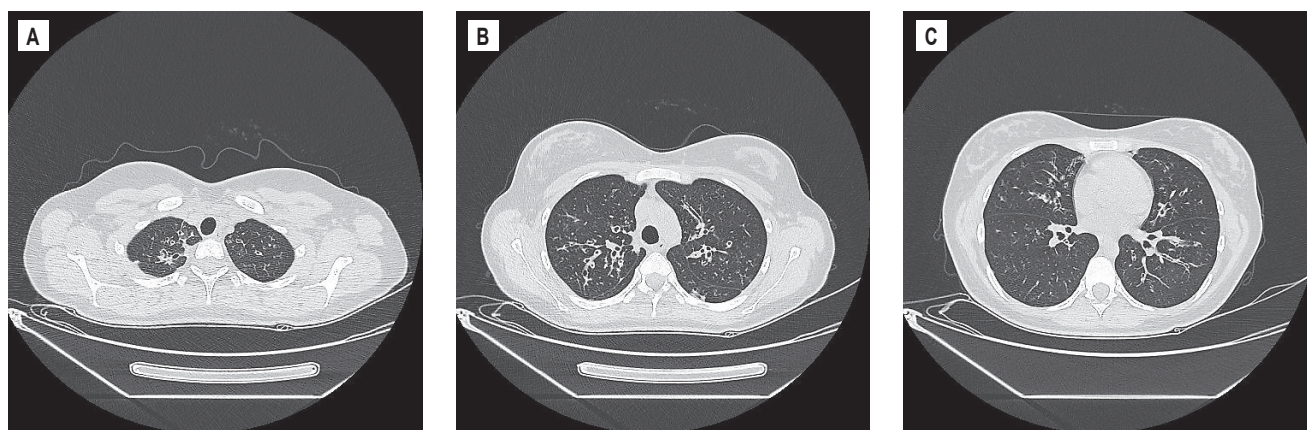


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 08.11.22 (А–С): в S1–S6, S8, S9 правого легкого и S1–S6 левого легкого определяется распространенное расширение просветов бронхов с формированием цилиндрических и варикозных бронхоэктазов, утолщением стенок бронхов и бронхиол. В периферических отделах S1–S6, S8 правого легкого и в S1–S6 левого легкого определяются перибронхиальные очаги по типу «дерева в почках»

Figure 2. Multislice computed tomography of the chest organs (08.11.22) (A – C): S1 – S6, S8, S9 of the right lung and in S1 – S6 of the left lung feature a widespread expansion of the bronchial lumen with cylindrical and varicose bronchiectasis, thickening of the walls of the bronchi and bronchioles. The peripheral sections S1 – S6, S8 of the right lung and in S1 – S6 of the left lung feature peribronchovascular foci with the “tree-in-bud” chest pattern

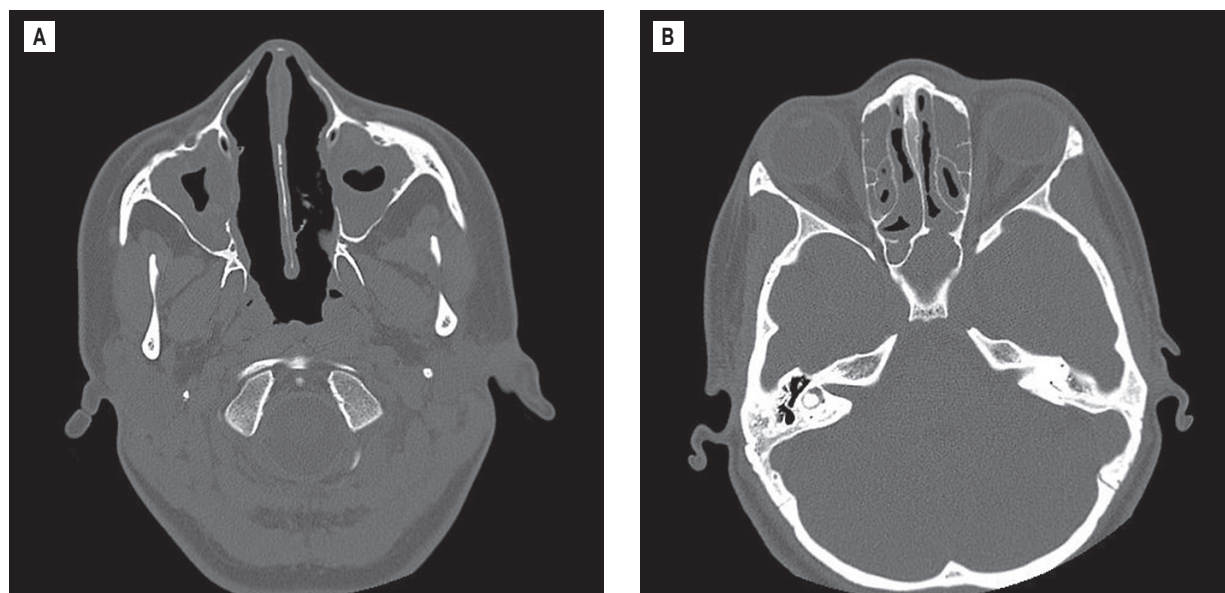


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография придаточных пазух носа: А – выраженное утолщение слизистой верхнечелюстных пазух до 15 мм с частичным восстановлением их пневматизации; В – тотальное нарушение пневматизации ячеек решетчатой кости

Figure 3. Multislice computed tomography of the paranasal sinuses: A, a pronounced thickening of the mucous membrane of the maxillary sinuses up to 15 mm with a partial restoration of their pneumatization; B, a total dis-pneumatization of the ethmoid bone cells

5 мл (гипертонический раствор 7%-ного хлористого натрия и 0,1%-ный раствор гиалуроновой кислоты). С противовоспалительной целью назначена длительная терапия азитромицином в интермиттирующем режиме (1 таблетка в сутки через 3 дня). За 1 мес. наблюдения после выписки состояние больной стабилизировалось, удовлетворительное; кашлевые толчки 1–2 раза в день, мокрота – 1–1,5 мл, светлая, одышки нет, успешно учится. Очередной визит с исследованием анализа мокроты и ФВД – через 1 мес., далее повторный – через 3 мес. В случае необходимости – связь по электронной почте или телефону с лечащим врачом.

Обсуждение

В приведенном клиническом наблюдении детально описывается клиническая картина ПЦД у девушки 2002 года рождения в течение длительного периода – более 20 лет. Анализируются типичные ошибки, которые встречаются как при диагностике ПЦД, так и при дальнейшем ведении больной. У данной пациентки с раннего детского возраста имелись поражения верхних и нижних дыхательных путей: заложенность носа, в дальнейшем – присоединение кашля; в возрасте 1 мес. госпитализирована с диагнозом бронхит, беспокоил постоянный насморк, синуситы, гаймориты, пациентка получала консервативное лечение по поводу хронического синусита в поликлинике по месту жительства.

Учитывая отсутствие стойкого эффекта от консервативной терапии муколитическими ингаляционными препаратами и ингаляционными глюкокортикостероидами, после обсуждения проведено операционное лечение – полипотомия, рекомендована аналогичная терапия после операции. Состояние девочки оставалось относительно удовлетворительным.

По разным причинам не наблюдалась в одном медицинском учреждении, отсутствовала четкая

преимущество при обращении в различные диагностические центры. Спустя 10 лет трудно оценить эпизод ухудшения слуха в возрасте 13 лет, как и целесообразность установления шунта в 2017 г. и его последующее удаление, однако в соответствии с последним согласительным документом, выполнение тимпаностомии (шунтирование барабанных полостей) с целью лечения хронического экссудативного и / или рецидивирующего острого среднего отита в связи с недостаточной эффективностью и развитием осложнений не рекомендуется [13].

При дальнейшем прогрессировании патологии и тщательном обследовании больной специалистами Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации и дообследовании в возрасте 15 лет выполнена МСКТ, проведена дифференциальная диагностика с другими редкими заболеваниями, при этом исключен МВ, критерии диагностики которого четко описаны в клинических рекомендациях. Однако достаточно типичная клиническая картина в сочетании с БЭ и данными исследования биоптата из носовой полости позволили заподозрить диагноз ПЦД, но не установить его. Основанием для продолжения поиска в качестве причины БЭ у пациентки явилась клиническая картина заболевания – сочетание БЭ с тугоухостью, затруднением носового дыхания, данные биопсии, особенности микробиологического исследования.

Правильный диагноз установлен в возрасте 17 лет (в 2019 г. в Москве). Потребовалось еще 2 года, чтобы девушка в возрасте 20 лет была госпитализирована в клинику НИИ ИОЗЛ НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России к специалистам, предложившим в соответствии с современными клиническими рекомендациям план

диспансерного наблюдения и лечения, включая наблюдение по поводу кровохарканья.

Что касается установленного диагноза хронический аспергиллез легких, то в этом случае представляется более корректным только его заподозрить по клинико-рентгенологическим данным, т. к. уровни общего и специфического иммуноглобулина Е и G к *A. fumigatum* и его метаболиты в крови не выявлены.

В качестве положительного фактора отмечено, что функция легких пациентки К. с ПЦД имеет тенденцию к стабилизации после диагностики и адекватной терапии (оптимальные дозы и курсы антибактериальной терапии в течение 14 дней, по показаниям — использование ингаляционных муколитических антибактериальных препаратов) [1].

Таким образом, именно применение всех имеющихся методов диагностики ПЦД, включая генетическое исследование, позволило верифицировать диагноз и назначить терапию с учетом степени тяжести БЭ, при которой состояние пациентки улучшилось.

Заключение

На примере клинического наблюдения продемонстрированы сложности диагностики ПЦД. Отмечено, что подобные больные нуждаются в комплексном обследовании, проведении тщательной дифференциальной диагностики для исключения других заболеваний с похожей клинической картиной. Диспансерное длительное наблюдение осуществляется мультидисциплинарной командой специалистов, обязательно проводится микробиологический мониторинг. При лечении хронического воспалительного процесса в верхних и нижних дыхательных путях, основанном на современных рекомендуемых схемах, снижаются частота обострений, степень тяжести течения заболевания и купируются возможные осложнения.

Литература

1. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
2. Damsch N., Quercia N., Rumman N. et al. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl. Clin. Genet.* 2017; 10: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S127129.
3. Hirst R.A., Jackson C.L., Coles J.L. et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89675. DOI: 10.1371/journal.pone.0089675.
4. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
5. Leigh M.W., Horani A., Kinghorn B. et al. Primary ciliary dyskinesia (PCD): a genetic disorder of motile cilia. *Transl. Sci. Rare Dis.* 2019; 4 (1-2): 51–75. DOI: 10.3233/TRD-190036.
6. Lucas J.S., Leigh M.W. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1418–1422. DOI: 10.1183/09031936.00175614.
7. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. 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.
8. Jorissen M., Willems T., van der Schueren B. Ciliary function analysis for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: advantages of cilio-

genesis in culture. *Acta Otolaryngol.* 2000; 120 (2): 291–295. DOI: 10.1080/000164800750001116.

9. Lucas J.S., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier J.F., ed. *Orphan Lung Diseases*. Lausanne: ERS; 2011: 201–217. DOI: 10.1183/1025448x.10008310.
10. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
11. Фролов П.А., Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. и др. Предикторы тяжелого течения и оценка эффективности ступенчатой комплексной консервативной терапии бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (4): 29–36. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-29-36.
12. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
13. Campbell R.G., Birman C.S., Morgan L. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009; 73 (12): 1630–1638. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.08.024.

Поступила: 19.12.22

Принята к печати: 22.02.23

References

1. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Y.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
2. Damsch N., Quercia N., Rumman N. et al. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl. Clin. Genet.* 2017; 10: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S127129.
3. Hirst R.A., Jackson C.L., Coles J.L. et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89675. DOI: 10.1371/journal.pone.0089675.
4. Alanin M.C., Nielsen K.G., von Buchwald C. et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (12): 1093.e1–e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.08.020.
5. Leigh M.W., Horani A., Kinghorn B. et al. Primary ciliary dyskinesia (PCD): a genetic disorder of motile cilia. *Transl. Sci. Rare Dis.* 2019; 4 (1-2): 51–75. DOI: 10.3233/TRD-190036.
6. Lucas J.S., Leigh M.W. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1418–1422. DOI: 10.1183/09031936.00175614.
7. Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. 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.
8. Jorissen M., Willems T., van der Schueren B. Ciliary function analysis for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: advantages of cilio-genesis in culture. *Acta Otolaryngol.* 2000; 120 (2): 291–295. DOI: 10.1080/000164800750001116.
9. Lucas J.S., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier J.F., ed. *Orphan Lung Diseases*. Lausanne: ERS; 2011: 201–217. DOI: 10.1183/1025448x.10008310.
10. Novak A.A., Mizernitskiy Y.L. [Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (1): 276–285. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285 (in Russian).
11. Frolov P.A., Zhestkova M.A., Ovsyanikov D.Yu. et al. [Predictors of severe course and evaluation of the effectiveness of a stepwise complex conservative therapy of bronchiectasis not associated with cystic fibrosis in children]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2022; (4): 29–36. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-29-36 (in Russian).
12. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
13. Campbell R.G., Birman C.S., Morgan L. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009; 73 (12): 1630–1638. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.08.024.

Received: December 19, 2022

Accepted for publication: February 22, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Зинченко Арина Вадимовна — заведующая отделением респираторной терапии клиники Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких клиники Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-87; e-mail: arina.zinchenko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5087-0192>)

Arina V. Zinchenko, Head of the Respiratory Therapy Department, Clinics of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Clinics of the Research and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-87; e-mail: arina.zinchenko@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5087-0192>)

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: (812) 338-78-32; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Tatyana E. Gembitskaya, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Therapeutic Pulmonology, Research Institute of Pulmonology, Research Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-32; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Бондаренко Инна Борисовна — к. м. н., ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-53-33; e-mail: inabondarenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4604-7827>)

Inna B. Bondarenko, Candidate of Medicine, Assistant of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-53-33; e-mail: inabondarenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4604-7827>)

Участие авторов

Зинченко А.В. — разработка дизайна представленного случая, обработка, анализ, интерпретация данных, проверка фактического и клинично-инструментального содержания; написание текста рукописи, подготовка иллюстраций

Гембицкая Т.Е. — написание текста, обзор, обсуждение и редактирование
Бондаренко И.Б. — сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, участие в написании текста

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors Contribution

Zinchenko A.V. — study concept and design; formal analysis, data interpretation, and verification of the factual information; writing — preparation of the initial draft and illustrations

Gembitskaya T.E. — supervision and validation; writing — review and editing
Bondarenko I.B. — collection and processing of the material; formal data analysis and interpretation; literature review; writing the initial draft

All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the article concept, writing and editing the text, checking and approving the text of the article.