



Клинические рекомендации

Первичная цилиарная дискинезия у детей

МКБ 10: Q33.8/ Q89.3 / J98.0

Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года)

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация.....	6
1.1 Определение	6
1.2 Этиология и патогенез	6
1.3 Эпидемиология	7
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	7
1.5 Примеры диагнозов.....	7
1.6 Классификация	7
2. Диагностика	7
2.1 Жалобы и анамнез.....	10
2.2 Физикальное обследование	10
2.3 Лабораторная диагностика	11
2.4 Инструментальная диагностика.....	12
2.5 Дифференциальный диагноз.....	13
3. Лечение	13
3.1 Консервативное лечение.....	14
3.2 Хирургическое лечение.....	15
3.3 Иное лечение	16
4. Реабилитация.....	16
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	16
5.1 Профилактика.....	16
5.2 Ведение пациентов.....	16
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома.....	17
6.1 Исходы и прогноз.....	17
Критерии оценки качества оказания медицинской помощи.....	18
Список литературы.....	20
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	23
Приложение А3. Связанные документы	27
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	28
Приложение В. Информация для пациентов.....	29
Приложение Г1. Расшифровка примечаний.....	30
Приложение Г2. Прогностическая шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии	31
Приложение Г3. Рекомендации по использованию диагностических тестов при диагностике ПЦД	32
Приложение Г4.	36

Ключевые слова

- Situs inversus;
- Болезни бронхов, не классифицированные в других рубриках;
- Бронхоэктазы;
- Декстракардия;
- Дети;
- Другие врожденные аномалии легкого;
- Педиатрия;
- Первичная цилиарная дискинезия;
- Синдром Картагенера;
- Хронический бронхит;
- Хронический синусит;
- Хронический средний отит.

Список сокращений

PICADAR – (PrImary CiliAry DyskinesaA Rule) - Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы с раннего детского возраста

БЭ - бронхоэктазы

КТ - компьютерная томография

ПЦД - первичная цилиарной дискинезия

КР - клинические рекомендации

ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия

ФВД - функция внешнего дыхания

Эхо-КГ - эхокардиография

Термины и определения

situs inversus – полное обратное расположение внутренних органов

situs ambiguos (гетеротаксия) - неполное аномальное расположение внутренних органов (декстрогастрия, декстрокардия, аномально расположенная печень и т.д.).

1. Краткая информация

1.1 Определение

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое генетически детерминированное заболевание, при котором поражаются подвижные структуры клеток (реснички и жгутики). Наиболее часто проявляется рецидивирующими и хроническими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и в 40-50% случаев зеркальным расположением внутренних органов или гетеротаксией [1].

Синонимы: синдром Картагенера (Kartagener syndrome; Siewert syndrome; Зиверта-Картагенера), синдром неподвижных ресничек (immotile cilia syndrome), двигательная цилиопатия (the motile ciliopathy) [2].

1.2 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 есть 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 в Приложении Г4, 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, 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 аномального функционирования, у половины больных ПЦД 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, а впоследствии - хронический бронхит, хронический синусит, назальный полипоз. Из-за постоянного воспаления слуховой трубы - нередко и хронический средний отит со снижением слуха [1,2,4,5,6].

Неподвижность (дефектная подвижность) сперматозоидов у больных ПЦД лиц мужского пола в репродуктивном периоде часто обуславливает 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].

1.3 Эпидемиология

Частота встречаемости от 1 на 2 265 до 1 на 40 000 населения [2,4]. Первичная цилиарная дискинезия обнаруживается в 13% случаев среди пациентов с бронхоэктазами [1].

1.4 Кодирование по МКБ-10

Q33.8 - Другие врожденные аномалии легкого

Q89.3 - Situs inversus

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

1.5 Примеры диагнозов

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

1.6 Классификация

Общепринятой классификации первичной цилиарной дискинезии не существует.

2. 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 (PrImary CiliAry Dyskinesia Rule*) для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы с раннего детского возраста >5 баллов [7] (см.Приложение Г2);*

- **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 вторичной цилиарной недостаточности) биопсию следует брать не ранее, чем через 4-6 недель 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), основанный на анализе имеющихся к настоящему времени данных и согласованном мнении экспертов[9] (**Приложение Г3**).

Несмотря на достаточно большой арсенал исследований, используемых для подтверждения диагноза ПЦД, не обязательно 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, высоко вероятного диагноза ПЦД и высоко вероятного исключения диагноза ПЦД [по 9 с изменениями]:

- **Подтвержденный диагноз ПЦД:**

Дети с явными клинико-анамнестическими признаками с ПЦД и со следующими результатами:

1. Обнаружение при ТЭМ характерных для ПЦД дефектов 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);
2. Обнаружение биаллельной мутации генов, патогномоничных для ПЦД.

- **Высоко вероятный диагноз ПЦД:**

Дети 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).*

- **Высоко вероятное исключение диагноза ПЦД:** *дети с недостаточно четкими клинико-анамнестическими признаками ПЦД при нормальном /повышенном уровне оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе и отрицательный результат 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.

- Рекомендовано применение ступенчатого 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 – дальнейшее тестирование можно не проводить

-При низком уровне оксида азота и/или патологии частоты и паттерна биения ресничек, обнаруженной при световой микроскопии + 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 (ТЭМ)

-при отсутствии патологии по данным ТЭМ - рассмотреть возможность проведения генетического тестирования на предмет поиска генов, ассоциированных с нормальным строением ресничек или с 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 ($\pm$ клеточная культура)

2.1 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 лет, при этом при наличии *situs inversus* диагноз устанавливается раньше (медиана 3,5 года), чем без обратного расположения внутренних органов (5,8 лет) [13]. По нашим данным, в России медиана возраста установления диагноза ПЦД у детей с обратным расположением органов приблизительно соответствует европейской и соответствует 4 годам, тогда как диагностика ПЦД у пациентов без *situs inversus* производится позже (медиана возраста - 7,6 лет)[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, нередко случаи ПЦД у сибсов [1,2,4,5,7].

2.2 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 можно обнаружить обратное расположение внутренних органов (*situs inversus*) или гетеротаксию (*situs ambiguus*) примерно в 40-50% случаев, 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 периоде новорожденности: более чем у 75% доношенных новорожденных с ПЦД развивается респираторный дистресс-синдром с потребностью в кислороде от 1 дня до 1 недели. Характерны торпидные к терапии риниты практически с первого дня жизни. Редко: внутренняя гидроцефалия.

В старшем возрасте: персистирующие риниты, хронические синуситы, назальный полипоз. Хронический продуктивный кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой, могут наблюдаться рецидивирующие бронхиты, пневмонии или ателектазы. У части детей обнаруживаются бронхоэктазы (БЭ). 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 кондуктивной тугоухостью.

В подростковом периоде: клинические проявления, описанные выше. Чаше встречаются БЭ 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» [1,2,4,5,13,15].

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение микробиологического исследования (посева) мокроты или трахеального аспирата в период обострения заболевания (**сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**) [(3–5)].

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

2.4 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**) [3–5].

Комментарий: При рентгенографии органов грудной клетки находят признаки хронического бронхита, иногда – ателектазы, декстрокардию (Приложение ГЗ, рис.2). При компьютерной томографии органов грудной полости может выявляться пневмосклероз, почти в половине случаев – бронхоэктазы различной локализации (Приложение ГЗ: рис.3,4,5,6). При лучевом исследовании придаточных пазух носа выявляется пансинусит (Приложение ГЗ: рис.7), нередко – недоразвитие лобных пазух (Приложение ГЗ: рис.8). В последние годы как альтернатива КТ рассматривается магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной полости, особенно для мониторингирования состояния легких, так как исследование не несет лучевую нагрузку. Недостатком МРТ является большая длительность проведения исследования.

- Рекомендовано проведение исследования функции внешнего дыхания (**сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**) [(3–5)].

Комментарий: проведение спирометрии возможно у детей с 6, а в ряде случаев и в 4-5 лет, в том случае, если пациент может выполнить маневр форсированного выдоха, у детей младше 6 лет можно использовать Tidal-test. 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 6 лет возможно проведение бодиплетизмографии. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД): наиболее характерны обструктивные, реже – комбинированные нарушения вентилиации, у части больных параметры ФВД 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 для получения бронхоальвеолярного лаважа с целью идентификации микробного возбудителя, а также для проведения биопсии слизистой оболочки бронха для последующей световой фазово-контрастной и электронной микроскопии [1–3,5,13,15]. С целью изучения паттерна биения ресничек мерцательного эпителия также может быть исследован биоптат слизистой оболочки носа [1–3,5,13,15].

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

Комментарий: показана при диагностике с целью исключения/подтверждения аномалий строения сердца, а 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 мониторинг состояния слуховой функции с помощью аудиологических тестов (**сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**) [3].

2.5 Дифференциальный диагноз

Дифференциально-диагностический поиск включает: муковисцидоз (см. КР по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом)), первичные иммунодефицитные состояния, врожденные аномалии строения бронхиального дерева, бронхоэктазы другого происхождения (см. КР по оказанию медицинской помощи детям с бронхоэктазами), бронхиальная астма, ряд врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы: транспозиция магистральных сосудов и т.п.

Цилиарная дисфункция может также быть причиной других состояний, таких как: поликистоз печени и/или почек, атрезия желчных путей, ретинопатия, которые могут протекать без респираторных проявлений и нередко расцениваются как самостоятельные генетические синдромы (Сениора-Лукена, Альстрёма, Бардет-Бидля)[1,4,5,15].

3. 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.

3.1 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 C**) [1,3–5,13,15].
- Рекомендуется промывание носовых ходов гипертоническим раствором натрия хлорида, применение назального душа [1,3–5,13,15] (**сила рекомендации 2; уровень достоверности доказательств C**).

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 [3,5]. Антибактериальная терапия применяется также при обострениях синусита, в случае отсутствия эффекта от ирригационного лечения [3,5] (**сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств C**).

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 с ПЦД постепенно возрастает, также, в редких случаях, возможно обнаружение нетуберкулезных микобактерий [1,3,4]. У взрослых пациентов также 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 недель. При высеве *Pseudomonas 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^{жс,вк}, могут быть использованы

цефалоспорины 2, 3 поколения [1,4,5,13]. 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}) при наличии бронхообструктивного синдрома (**сила рекомендации 3; уровень достоверности доказательств С**) [4,5].
- 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 – низка [1,3]. Есть данные об эффективности ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида [17,18], однако опубликованы и противоположные результаты [19].

3.2 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 пациентов с ПЦД, которым проводилась трансплантация легких, однако они касаются взрослых больных [1–3,5,13,15].

- 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 рутинное установление 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 параназальных синусов (**сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств С**) [1,3].

3.3 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].

Комментарии: Диета должна обеспечивать адекватное количество энергетических и питательных компонентов.

4. Реабилитация

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 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 и в полном объеме, включать регулярные курсы реабилитации.

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

5.2 Ведение пациентов

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляется в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения в референсных федеральных центрах (пациенты с нетяжелым течением, особенно при катamnестическом 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 14-21 день.

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 ФВД, сатурации, Эхо-КГ с доплеровским анализом и периодическим контролем КТ органов грудной полости (в среднем 1 раз в 2 года).

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 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.

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи

Таблица 1.

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

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 2.

Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнена консультация врача-пульмонолога	1	C
2.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости при установлении диагноза, далее - по показаниям	1	C
3.	Выполнено исследование паттерна и частоты биения ресничек и/или электронная микроскопия при установлении диагноза (при отсутствии противопоказаний)	1	C
4.	Выполнено микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, трахеального аспирата) если не было проведено в течение предшествующего 1 года (минимум) - анализ взят до начала стартовой терапии антибактериальным(и) препаратами.	1	C
5.	Выполнено исследование функции внешнего дыхания (при отсутствии противопоказаний)	1	C
6.	Выполнена консультация ЛОР-врача при подозрении на назальные полипы, при тяжелом обострении хронического риносинусита	1	C
7.	Выполнена консультация ЛОР-врача или сурдолога при снижении слуха	1	C
8.	Выполнено исследование газов крови или пульсоксиметрия	1	C
9.	Выполнена терапия антибактериальным(и) препаратами при обострении хронического воспалительного бронхолегочного процесса согласно чувствительности выявленного возбудителя или анамнестическим данным о возбудителе и его чувствительности	1	C

10.	Выполнена терапия лекарственными препаратами из группы короткодействующих селективных бета2-адреномиметики или комбинацией лекарственных препаратов группы селективные бета2-адреномиметики и группы холинолитики или группы пролонгированных селективных бета2-адреномиметиков при наличии обратимой обструкции нижних дыхательных путей при отсутствии медицинских противопоказаний	3	С
-----	---	---	---

Список литературы

1. Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber. Fabio Midulla 2013 European Respiratory Society 719P.
2. J.S.A. Lucas, W.T. Walker, C.E. Kuehni, R. Lazor European Respiratory Society Monograph Orphan Lung Diseases Edited by J-F. Cordier. Chapter 12. Primary ciliary dyskinesia. 2011; Vol. 54: 201-217.
3. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, 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):115–32.
4. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr* [Internet]. 2017;5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2017.00135/full>
5. Атлас редких болезней / Науч. центр здоровья детей [и др.]; под ред. А.А. Баранова, А92 Л.С. Намазовой-Барановой. 2-е изд., испр. и доп. — М. ПедиатрЪ, 2016. — 420 с.
6. А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнёва, Л. Р. Селимзянова, О. И. Симонова, Е. В. Середа, Н. Н. Розина, Е. Н. Цыгина, Л. К. Катосова, А. В. Лазарева, Ю. В. Горина, О. В. Кустова Современные подходы к диагностике и ведению детей с первичн.
7. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: A diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1103–12.
8. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, Yilmaz O, Davis SD, Polineni D, et al. Accuracy of nasal nitric oxide measurement as a diagnostic test for primary ciliary dyskinesia a systematic review and meta-analysis. Vol. 14, *Annals of the American Thoracic Society*. 2017. p. 1184–96.
9. Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Selimzianova LR, Dobrynina EA, Alekseeva AA, Efendieva KE, Levina YG, Voznesenskaya NI, Kalugina VG MO. Exhaled nitric oxide level evaluation as an additory screening method for differential diagnosis asthma and other lung diseases in children. *Arch Dis Childhood* June 2017, 102(Suppl 2); A164-165.
10. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Vol. 49, *European Respiratory Journal*. 2017.
11. Marshall CR, Scherer SW, Zariwala MA, Lau L, Paton TA, Stockley T, Jobling RK, Ray PN, Knowles MR; FORGE Canada Consortium, Hall DA, Dell SD KR. Whole-Exome Sequencing and Targeted Copy Number Analysis in Primary Ciliary Dyskinesia. G3 (Bethesda) 2015 Jul 2;5(8):1775-81.
12. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, Lee HS, Dell SD, Sagel SD, Milla C, Zariwala MA, Pittman JE, Shapiro AJ, Carson JL, Krischer JP, Hazucha MJ, Cooper ML, Knowles MR LM. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotypeNo Title. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Feb 1;191(3):316-24.
13. Strippoli M-PF, Frischer T, Barbato A, Snijders D, Maurer E, Lucas JS, et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1482–91.
14. Liliya Selimzyanova, Elena Sereda Age at diagnosis in children with primary ciliary dyskinesia (PCD) in Russian Federation (RF) *European Respiratory Journal* 2011 38: p1183.
15. Claudius Werner, Jörg Große Onnebrink, Heymut Omran Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia *Cilia*. 2015; 4: 2. Published online 2015 Jan 22. doi: 10.1186/s13630-014-0011-8.
16. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, Skov M, Aanaes K, Høiby N, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):1093.e1-1093.e7.
17. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of

- life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831–5.
18. Nicolson C, Stirling RG, Borg BM, Button BM, Wilson JW, Holland AE. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* [Internet]. 2012;106(5):661–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22349069>
 19. Paff T, Daniels JMA, Weersink EJ, Lutter R, Noordegraaf AV, Haarman EG. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;49:1770–2016. Available from: <http://ow.ly/uL6x306Dmzh>

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А. акад. РАН, профессор, д.м.н., Почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России;

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России;

Симонова О.И., д.м.н., член Союза педиатров России;

Середа Е.В., д.м.н. проф., член Союза педиатров России;

Цыгина Е.Н., д.м.н., член Союза педиатров России;

Катосова Л.К., д.б.н., член Союза педиатров России;

Вишнева Е.А., к.м.н., член Союза педиатров России, член Союза педиатров России;

Селимзянова Л.Р., к.м.н., член Союза педиатров России;

Бакрадзе М.Д., д.м.н., член Союза педиатров России

Катунина О.Р., д.м.н., член Союза педиатров России;

Савостьянов К.В., к.б.н., член Союза педиатров России;

Лазарева А.В., к.м.н., член Союза педиатров России;

Горинова Ю.В., к.м.н., член Союза педиатров России;

Кустова О.В., член Союза педиатров России.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с первичной цилиарной дискинезией.

Первичная цилиарная дискинезия относятся к редким наследственным заболеваниям, что затрудняет возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются, в основном, тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Таблица П1 - Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А 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
1В 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
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на наблюдательных 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

2А 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.
2В 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.
2С 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 наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-пульмонологи
2. Врачи-педиатры
3. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
4. Врачи - генетики
5. Врачи - аллергологи-иммунологи
6. Врачи - эндоскописты
7. Врачи - рентгенологи
8. Врачи функциональной диагностики
9. Студенты медицинских ВУЗов
10. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 8 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (пульмонологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

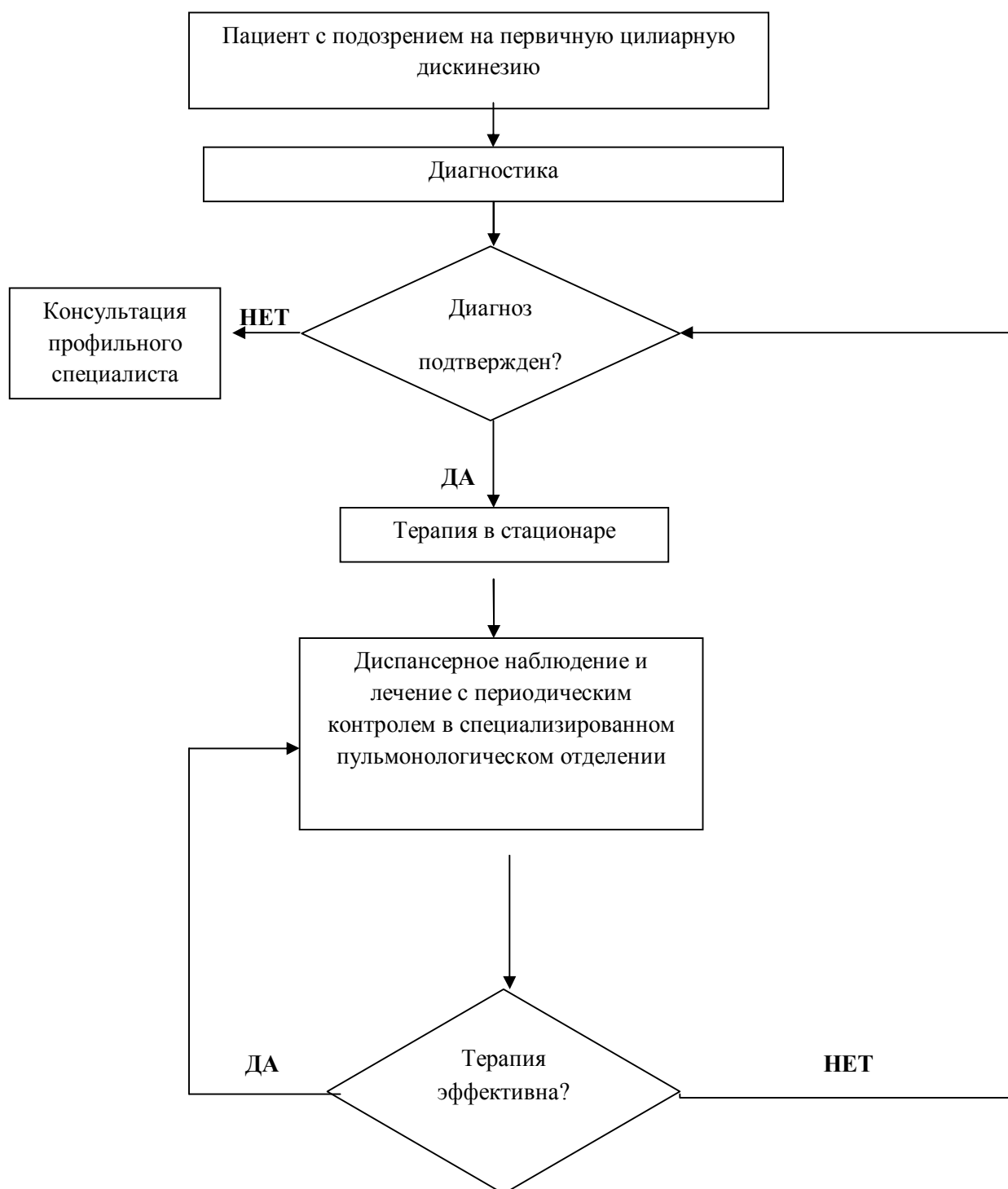
Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи")
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н).

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Первичная цилиарная дискинезия – генетически обусловленное хроническое заболевание. Основой болезни служит нарушение нормального функционирования ресничек, находящихся в различных органах и тканях человека.

Наиболее часто поражаются верхние и нижние дыхательные пути. Для детей с первичной цилиарной дискинезией характерны хронический насморк (ринит, синусит), трудно поддающийся лечению, также часто отмечается кашель с выделением мокроты, нередко у такого ребенка выслушиваются влажные и/или сухие хрипы в легких.

Большинство пациентов с первичной цилиарной дискинезией имеют хороший прогноз по продолжительности жизни и социализации. Адекватное своевременное и регулярное лечение, а также реабилитация способствуют улучшению прогноза и качества жизни.

Диагностика и лечение пациентов с первичной цилиарной дискинезией проводится врачом пульмонологом.

Исключительно важным является ежедневное проведение мероприятий, способствующих очистке верхних и нижних дыхательных путей. Этим техникам и методикам обучает врач в специализированном пульмонологическом отделении (центре).

Первичная цилиарная дискинезия – не противопоказание для проведения плановой вакцинации. Более того, детей с этим заболеванием следует привить от пневмококковой, гемофильной инфекции, а также рекомендуется ежегодная вакцинация от гриппа.

Приложение Г1. Расшифровка примечаний

...^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).

Приложение Г2. Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии

PICADAR – (PrImary CiliAry Dyskinesia Rule) - [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*		

*- чувствительность и специфичность суммы баллов >5: 0,90 и 0,75 соответственно

Приложение Г3. Рекомендации по использованию диагностических тестов при диагностике ПЦД

[по 10 с изменениями и дополнениями]

Какие пациенты должны быть направлены для диагностики ПЦД?
1. Рекомендовано обследовать пациентов на предмет 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 или госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств В); 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 В); 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 В); 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 DyskinesesA Rule)- Приложение Г2)
Следует ли использовать измерение уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе (nNO) у пациентов с подозрением на ПЦД?
1. Измерение оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе рекомендуется применять как этап диагностического поиска у пациентов в возрасте старше 6 лет с подозрением на ПЦД. Предпочтительно следует использовать хемилюминесцентный анализатор с возможностью применения техники ограничения потока, способствующего закрытию входа в носоглотку мягким нёбом (чувствительность и специфичность 0,90-1 и 0,75-0,97 соответственно) (сила рекомендации 1, уровень достоверности доказательств В); 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 В); 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. Для повышения достоверности результатов высокоскоростной видеомикроскопии, оценку частоты и паттерна биения ресничек следует повторно исследовать после air-liquid interface culture с целью исключения ложноположительных результатов (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 столь 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 проведение генетических исследований 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, диагностированным другими методами (высокоскоростная видеомикроскопия, ТЭМ, иммунофлуоресценция) или пациентам с высоковероятным диагнозом ПЦД (типичными клиническими проявлениями, низким уровнем pNO) 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.

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*), гены, кодирующие белки радиальных спиц (мутации генов *RSPH1*, *RSPH3*, *RSPH4A*, *RSPH9*), центральной пары микротрубочек (мутации гена *HYDIN*) и дефектах, связанных с нексином.

Комментарии:

Метод иммунофлуоресцентной микроскопии с мечеными антителами к различным белкам ресничек относительно дешевле и более прост в выполнении по сравнению с другими диагностическими методиками, однако для того, чтобы его можно было бы рекомендовать к использованию в широкой практике к настоящему времени недостаточно исследований по валидации данного метода в когортах пациентов с ПЦД и контрольных группах здоровых индивидуумов.

Приложение Г4.



Рис.1 Ультраструктура реснички (жгутика), поперечный разрез [5].

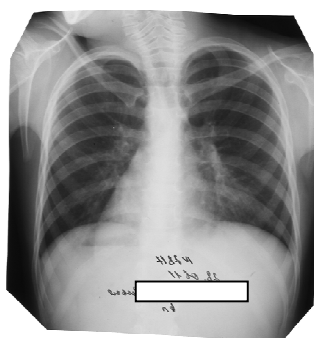


Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки: бронхитические изменения, декстрокардия (снимок при описании перевернут на «правильную» сторону).

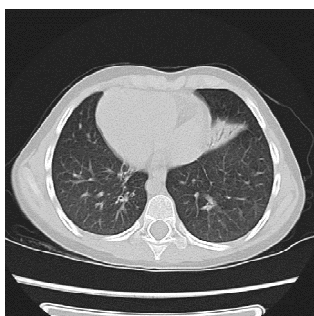


Рис. 3. Компьютерная томография легких: полное обратное расположение внутренних органов, пневмосклероз 4 и 5 сегментов левого лёгкого, признаки хронического бронхита (тот же ребенок).

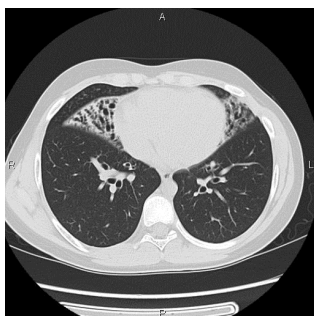


Рис.4. Пневмосклероз и цилиндрические бронхоэктазы при ПЦД (обычное расположение внутренних органов).

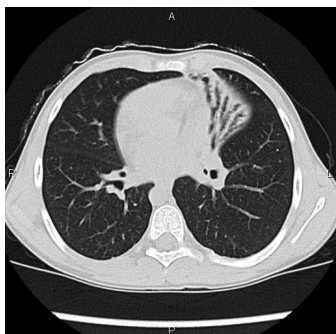


Рис.5. Пневмосклероз и бронхоэктазы при ПЦД (синдром Картагенера).



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



Рис.7. Пансинусит у пациента с ПЦД.

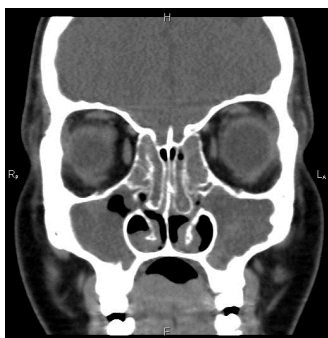


Рис.8. Пансинусит и неразвитые фронтальные пазухи у пациента с ПЦД.