

Клинические рекомендации

Первичная цилиарная дискинезия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: Q33.8/ Q89.3 / J98.0

Возрастная группа: дети, взрослые

Год утверждения : **20**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Российское респираторное общество**
- **Ассоциация детских врачей Московской области**

Оглавление

Ключевые слова	Ошибка! Закладка не определена.
Список сокращений	2
Термины и определения	3
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	4
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	4
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	12
2.1 Жалобы и анамнез	14
См. раздел «Клиническая картина»	14
2.2 Физикальное обследование	15
2.3 Лабораторные диагностические исследования	16
2.4 Инструментальные диагностические исследования	Ошибка! Закладка не определена.
2.5 Иные диагностические исследования	Ошибка! Закладка не определена.
2.5.1. Дифференциальная диагностика	42
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	53
3.1 Консервативное лечение	Ошибка! Закладка не определена.
3.2 Хирургическое лечение	Ошибка! Закладка не определена.
3.3 Иное лечение	92
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	98
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	101
5.2 Ведение пациентов	107

6. Организация оказания медицинской помощи	111
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	113
7.1 Исходы и прогноз	113
Критерии оценки качества оказания медицинской помощи	114
Список литературы	116
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	117
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	118
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	122
Примеры диагнозов	122
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	142
Приложение В. Информация для пациентов	145
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	146
Приложение Г1	146
Приложение Г2. Расшифровка примечаний	Ошибка! Закладка не определена.

Список сокращений

БЭ - бронхоэктазы

КТ - компьютерная томография

ПЦД - первичная цилиарной дискинезия

КТ- компьютерная томография

КР - клинические рекомендации

МТ – микротрубочки

ПГТ – преимплантационное генетическое тестирование ФВД - функция внешнего дыхания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭМИС – электронная микроскопия сперматозоидов Эхо-КГ – эхокардиография

ТЭМ (ТЕМ) – трансмиссионная электронная микроскопия

высокоскоростной видео-микроскопический анализ (HSVA, HSVMA)

CFTR (МВТР - трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза)

MSSA – метициллинчувствительный *S.aureus*

MRSA – метициллинрезистентный *S.aureus*

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man [<https://www.omim.org/>]

PCD – primary ciliary dyskinesia

... ** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», Распоряжение Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р

- применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

Термины и определения

situs inversus (situs viscerum inversus) – полное обратное расположение внутренних органов

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

цилиопатии – группа редких заболеваний, в основе которых лежит генетически детерминированная патология строения реснички (лат. - cilia)

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группе заболеваний или состояний)

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Около половины пациентов с ПЦД имеют полное или неполное обратное расположение внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии [Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber. Fabio Midulla 2013 European Respiratory Society 719P, 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, Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017 Jan 4;49(1):1601090, Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. Breathe 2017; Sept 13(3): 166-178, Nussbaumer M, Kieninger E, Tschanz SA, Savas ST, Casaulta C, Goutaki M, Blanchon S, Jung A, Regamey N, Kuehni CE, Latzin P, Müller L. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. ERJ Open Res. 2021 Nov 1;7(4):00353-2021].

Синонимы: синдром Картагенера (Kartagener syndrome; Siewert syndrome; Зиверта-Картагенера), синдром неподвижных ресничек (immotile cilia syndrome), двигательная цилиопатия (the motile ciliopathy) [[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13878&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Kartagener-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Primary-ciliary-dyskinesia--Kartagener-type--Kartagener-syndrome-&title=Primary-ciliary-dyskinesia--Kartagener-type--Kartagener-syndrome-&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13878&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Kartagener-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Primary-ciliary-dyskinesia--Kartagener-type--Kartagener-syndrome-&title=Primary-ciliary-dyskinesia--Kartagener-type--Kartagener-syndrome-&search=Disease_Search_Simple)].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПЦД относят к группе цилиопатий - заболеваний, в основе которых лежит генетически детерминированный дефект строения аксонемы ресничек и/или жгутиков [Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber. Fabio Midulla 2013 European Respiratory Society 719P, 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, Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017 Jan 4;49(1):1601090, Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. Breathe 2017; Sept 13(3): 166-178, Nussbaumer M, Kieninger E, Tschanz SA, Savas ST, Casaulta C, Goutaki M, Blanchon S, Jung A, Regamey N, Kuehni CE, Latzin P, Müller L. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. ERJ Open Res. 2021 Nov 1;7(4):00353-20211]. 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 [Antony D, Brunner HG, Schmidts M. Ciliary Dyneins and Dynein Related Ciliopathies. Cells. 2021 Jul 25;10(8):1885. doi: 10.3390/cells10081885, Horani A, Ferkol TW. Primary ciliary dyskinesia and associated sensory ciliopathies. Expert Rev Respir Med. 2016;10(5):569-76. doi: 10.1586/17476348.2016.1165612].

Реснички (цилии) разделяют на 2 большие группы в соответствии с их основной функцией - моторные и сенсорные. Реснички мерцательного эпителия респираторного тракта, клеток эндимы желудочков, сперматозоидов и клеток семявыносящих путей (у мужчин) и фаллопиевых труб (у женщин), выполняющие двигательную функцию. Основной компонент реснички/жгутика - аксонема, сложная осевая структура, состоящая из белковых микротрубочек, которые имеют структуру 9+2. Также к группе двигательных относят реснички со структурой 9+0, утратившие центральную пару, но имеющие внутренние и наружные динеиновые ручки (ресничка эмбрионального узла).

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) связана с аномалиями положения внутренних органов грудной и брюшной полости, аномальной подвижностью сперматозоидов и аномальной структурой и функцией ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта, которые приводят к задержке слизи и бактерий в дыхательных путях, что приводит к хроническому отосино-легочному воспалению. У лиц с ПЦД наблюдается респираторный дистресс в младенчестве, кашель и выделение мокроты с рецидивирующими пневмониями, которые могут прогрессировать до формирования бронхоэктазов. Присоединяется инфекция условно-патогенными микроорганизмами в т.ч., синегнойной палочкой. Микроорганизмы могут культивироваться из секрета дыхательных путей, и носовых пазух. Обратное расположение внутренних органов (*situs inversus*) присутствует у 50% пациентов с ПЦД. Стеаторея и задержка развития у пациентов с ПЦД не наблюдаются. ПЦД ассоциирована с патогенными вариантами во множестве генов, кодирующих различные структурные компоненты ресничек, и наследуется преимущественно аутосомно-рецессивным образом.

В он-лайн базе наследственных менделирующих заболеваний у человека – OMIM (244400; 242650) к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в этиологии ПЦД. Тем не менее, 20-30% пациентов с хорошо охарактеризованной ПЦД не имеют идентифицируемых патогенных вариантов ни в одном из известных генов (Приложение А3.3). Большинство генетических форм ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением *FOXJ1*-PCD (который является аутосомно-доминантным) и *PIH1D3*-PCD и *OFD1*-PCD (которые являются X-сцепленными) [European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017 Jan 4;49(1):1601090, Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. Breathe 2017; Sept 13(3): 166-178, Nussbaumer M, Kieninger E, Tschanz SA, Savas ST, Casaulta C, Goutaki M, Blanchon S, Jung A, Regamey N, Kuehni CE, Latzin P, Müller L. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. ERJ Open Res. 2021 Nov 1;7(4):00353-2021]. На портале OMIM (244400; 242650) к настоящему времени указано 45 генетических локусов, участвующих в реализации ПЦД. Тем не менее, 20-30% людей с хорошо охарактеризованной ПЦД не имеют идентифицируемых патогенных вариантов ни в одном из известных генов (Приложение А3.3).

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПЦД – редкое заболевание (ORPHA 244; 98861). Его частота составляет от 1:10 000 до 1:40 000 родившихся живыми. [Lucas JS, Walker WT, Kuehni CE, Lazor R. Primary ciliary dyskinesia. In: Courdier J-F, editor. Orphan Lung Diseases (Vol. 54), Lausanne: ERS Monograph;

(2011). p. 201–17, O’Callaghan C, Chetcuti P, Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. Arch Dis Child (2010) 95:51–2.10.1136/adc.2009.158493, Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. Cilia, 2015; Jan 22; 4(1): 2. DOI: 10.1186/s13630-014-0011-8].

Широкая вариабельность частоты в различных исследованиях обусловлена как различиями в критериях диагностики, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т.д.). Среди стран европейского региона самая высокая распространенность на Кипре 1:9 000, а самая низкая - в Эстонии и Болгарии 1:60 000 детей [Lucas J.S.A., Walker W.T., Kuehni C.E., Lazor R. Primary ciliary dyskinesia In: Courdier J.-F. (ed.). Orphan Lung Diseases. Lausanne; 2011, pp. 201–217 doi: 10.1183/1025448x.10008310, 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,]. Относительно более частая встречаемость ПЦД в Великобритании среди популяции выходцев из Южной Азии (1:2265) [O’Callaghan C., Chetcuti P., Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. Arch Dis Child. 2010;95(1):51–52. doi: 10.1136/adc.2009.158493].

Вместе с тем, следует принять во внимание, что диагностика ПЦД нередко существенно запаздывает.

Среди детей с рекуррентными воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы 5,6% составляют больные с ПЦД [Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory diseases. Chapelin C, Coste A, Reinert P, Boucherat M, Millepied MC, Poron F, Escudier E. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1997;106(10 Pt 1):854]; среди пациентов с бронхоэктазами ПЦД выявляется у 13%.

На основании обследования населения США с целью выявления обратного расположения внутренних органов и бронхоэктазов заболеваемость предполагается, что частота ПЦД составляет 1 на 10 000–20 000 рожденных детей [Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. Clin Chest Med. 2016 Sep;37(3):449-61. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.008].

В 40 -50% случаев первичной цилиарной дискинезии наблюдается обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*) или изолированная декстрокардия, в сочетании с поражением бронхолегочной системы, которая получила название синдром Картагенера(СК). Его распространенность составляет 1:30000-1:60000.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

ПЦД не представлена в МКБ-10 как отдельная нозологическая форма. Для кодирования могут использоваться следующие коды;

Q32.4 – Другие врожденные аномалии бронхов

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятой классификации первичной цилиарной дискинезии не существует.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Средний возраст постановки диагноза в странах Европы, согласно исследованию, проведенному в 2010 году, составил 5,3 года, при этом пациентам с синдромом Картагенера диагноз подтверждается в более раннем возрасте – 3,5 года. [Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. //Eur Respir J, 2010; 36: 1248–1258. Doi:10.1183/09031936.00001010]. Медиана возраста установления диагноза в Российской Федерации (57 пациентов): у пациентов с синдромом Картагенера: 4 года (IQR 0,8-7, range 0-14) у пациентов с нормальным расположением внутренних органов: 7,6 лет (IQR 3,1-13, range 0,3-16) [E. Vishneva, L. Selimzyanova, E. Sereda Difficulties of primary ciliary dyskinesia diagnosis in children ERS Annual Congress 2013, 7-11 September, Barcelona, Spain. P1236].

Изменение структуры и функции ресничек респираторного тракта приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. Последующее наслоение инфекции обуславливает формирование хронического воспалительного поражения органов дыхания. Таким образом, в клинической картине заболевания основную роль играют нарушения функции респираторной системы, характеризующиеся тотальностью поражения и ранним началом.

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.

Классические проявления ПЦД в зависимости от возраста (адаптировано [Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. Front Pediatr. 2017 Jun 9;5:135. doi: 10.3389/fped.2017.00135])

Период новорожденности

- Дистресс-синдром

- Затруднение носового дыхания
- Пневмония/бронхит
- Обратное расположение внутренних органов (у 20-50% пациентов)

Детский возраст

- *Хронический кашель*
- *Экссудативный отит*
- *Хронический/рецидивирующий риносинусит*
- *Пневмонии/бронхиты*
- *Бронхоэктазы*
- *Обратное расположение внутренних органов (у 20-50% пациентов)*

Взрослые

- *Хронический кашель*
- *Экссудативный отит*
- *Хронический/рецидивирующий риносинусит*
- *Пневмонии/бронхиты*
- *Бронхоэктазы*
- *Бесплодие или снижение фертильности*
- *Обратное расположение внутренних органов (у 20-50% пациентов)*

Поражение легких в большинстве случаев проявляется уже в первые дни жизни ребенка в виде пневмонии, множественных ателектазов, респираторного дистресса, нередко требующих интенсивной терапии, длительной оксигенотерапии; у пациентов с синдромом Картагенера выявляется обратное расположение внутренних органов; нередко у новорожденных с ПЦД диагностируют пороки сердца. С первых дней жизни отмечают персистирующую ринорею.

У детей более старшего возраста, подростков и взрослых наряду с постоянным влажным кашлем отмечаются повторные воспалительные заболевания (бронхиты, пневмонии); нередко процесс имеет непрерывно рецидивирующее течение. Патологии бронхолегочной системы сопутствует поражение лор-органов: хронический ринит, риносинусит, повторные отиты, постепенное снижение слуха. У взрослых пациентов отмечают нарушения репродуктивной функции (бесплодие или снижение фертильности).

Характер и распространенность бронхолегочных изменений определяют тяжесть заболевания, выраженность воспалительного процесса. Заболевание может протекать по типу тяжелой бронхоэктатической болезни с частыми обострениями, с отделением значительного количества гнойной мокроты, оральной крепитацией, одышкой. У пациентов с бронхитом без бронхоэктазов обострения воспалительного процесса в бронхолегочной системе не столь частые; эндоскопические изменения носят преимущественно катарально-гнойный характер, одышка отсутствует.

Вопрос о частоте и сроках формирования бронхоэктазов у пациентов с ПЦД остается дискуссионным: по мнению некоторых специалистов, морфологический характер бронхолегочных изменений не зависит от длительности течения процесса: бронхоэктазы нередко выявляются у детей уже

первых лет жизни, и в то же время наличие бронхита (без сформировавшихся бронхоэктазов) диагностируется иногда у подростков [11, 12]. Вместе с тем, по мнению H.G. Noone (2004), D.E. Brown и соавт. (2008) уже к 8-летнему возрасту бронхоэктазы выявляются у 50% больных ПЦД, достигая почти 100% их распространенности среди взрослых больных [13, 14].

При ПЦД наиболее характерными возбудителями инфекционного процесса 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 [Eber E, Midulla F, editors. ERS Handbook of paediatric respiratory medicine. 1st ed. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2013. 719 p.; Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2015;51(2):115–132. doi: 10.1002/ppul.23304.]. У 15 до 47% пациентов с ПЦД хотя бы один раз в год выделяется *P. aeruginosa*, а у 39% пациентов наблюдается хроническая синегнойная инфекции [Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1093.e1–1093.e7. doi:10.1016/j.cmi.2015.08.020]]. Распространенность НТМ среди детей с ПЦД составляет 3% [Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. 2015; 191: 316–324. doi: 10.1164/rccm.201409-1672OC], а среди взрослых — 10% [Marthin, June & Lucas, Jane & Boon, Mieke & Casaulta, Carmen & Crowley, Suzanne & Destouches, Damien & Eber, Ernst & Escribano, Amparo & Haarman, Eric & Hogg, Claire & Maitre, Bernard & Marsh, Gemma & Martinu, Vendula & Moreno-Galdó, Antonio & Mussaffi, Huda & Omran, Heymut & Pohunek, Petr & Rindlisbacher, Bernhard & Robinson, Phil & Nielsen, Kim. (2021). International BEAT-PCD Consensus Statement for Infection Prevention and Control for Primary Ciliary Dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core NETWORK and patient representatives. *ERJ Open Research.* 7. doi:10.1183/23120541.00301-2021].

Показано, что *Achromobacter xylosoxidans* является патогеном, который в первую очередь идентифицируется среди взрослых пациентов с ПЦД при исследовании смешанной популяции, включающей как детей, так и взрослых с ПЦД, в котором *A. xylosoxidans* выделен в 6% образцов мокроты от взрослых пациентов старше 25 лет по сравнению с другим исследованием, когда у детей до 12 лет *A. xylosoxidans* выделен в 1% случаев [Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1093.e1–1093.e7. doi:10.1016/j.cmi.2015.08.020]. Эта проблема мало изучена и в литературе практически отсутствуют данные касающиеся распространенности, клинического значения и особенностей лечения инфекций легких, вызванных *A. xylosoxidans*. В литературе также отсутствуют данные,

касающиеся распространенности, клинического значения и особенностей лечения при хронической инфекции легких, вызванной *Burkholderia cepacia complex*. Нельзя исключить, учитывая патогенез ПЦД, что хроническая инфекция легких при ПЦД может быть обусловлена всеми теми же микроорганизмами как при муковисцидозе (МВ).

Дифференциальный диагноз ПЦД требует исключения широкого спектра патологии:

- врожденные пороки развития бронхолегочной системы, такие как дизонтогенетические бронхоэктазы, бронхолегочные кисты, трахео- и бронхо-пищеводные свищи (диагноз подтверждается посредством проведения визуализирующих порок методов диагностики, таких как компьютерная томография, трахеобронхоскопия);
- муковисцидоз (диагноз подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательствами нарушения функции МВТР, такими как: при положительном результате потовой пробы (исследование уровня хлоридов в поте) и/или выявлении при молекулярно-генетическом исследовании клинически значимых мутаций гена CFTR (МВТР - трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза) (см. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)»));
- иммунодефицитные состояния (диагноз подтверждается врачом-аллергологом-иммунологом после проведения иммунологического обследования, включающего в себя, в зависимости от клинической необходимости, определение уровня иммуноглобулинов в крови (А,Е,М,Г), иммунофенотипирование лимфоцитов, определение ДНК TREC (T-cell receptor excision circles – Т-клеточные эксцизионные кольца) и KREC (Kappa-deleting recombination excision circle - Каппа-эксцизионные кольца) в крови методом ПЦР, фагоцитарной активности лейкоцитов, уровня компонентов комплемента, NK-клеток и др.) ;
- длительно находящееся инородное тело в дыхательных путях (диагноз подтверждается посредством проведения трахеобронхоскопии, компьютерной томографии органов грудной полости);
- дефицит альфа-1-антитрипсина (диагноз подтверждается оценкой уровня α -1-антитрипсина в крови, и выявленной значимой заменой в генах ответственных за формирование заболевания, таких как SERPINA1, SERPINA2, SERPINA3);
- бронхоэктатическая болезнь;
- пороки развития сердца и сосудов;
- другие врожденные и/или наследственные заболевания и синдромы (синдром Вильямса-Кэмпбелла и др);

- бронхиальная астма;
- хронический обструктивный бронхит, ХОБЛ
- туберкулез
- легочный микобактериоз
- идиопатический полипозный риносинусит
- некоторые формы мужского и женского бесплодия, не связанные с ПЦД
- цилиопатии, которые могут быть проявлением других синдромов (Сениора-Лукена, Альстрёма, Барде-Бидля) и протекать с или без респираторных проявлений, с обратным расположением внутренних органов (гетеротаксией), поликистозом печени и/или почек, атрезией желчных путей, ретинопатией и др.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

В настоящее время нет единого метода - «золотого» стандарта диагностики ПЦД. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований [Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017 Jan 4;49(1):1601090, Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. Breathe 2017; Sept 13(3): 166-178].

Оптимальный алгоритм диагностики остается предметом дискуссий [Nussbaumer M, Kieninger E, Tschanz SA, Savas ST, Casaulta C, Goutaki M, Blanchon S, Jung A, Regamey N, Kuehni CE, Latzin P, Müller L. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. ERJ Open Res. 2021 Nov 1;7(4):00353-2021].

При установлении диагноза учитываются:

- *характерные данные анамнеза и клиническая картина (см. выше);*
- *результаты скрининга - исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (у большинства пациентов с ПЦД он снижен);*
- *анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии;*

- электронная микроскопия (обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха, аномалий строения жгутиков и сперматозоидов).
- результаты светоптической микроскопии сперматозоидов (наличие тотальной или субтотальной астенозооспермии);
- результаты медико-генетического обследования (анализ родословной, данные молекулярно-генетического исследования генов, связанных с развитием ПЦД).

Так как высокотехнологичные диагностические тесты являются достаточно дорогостоящим и недоступны для широкого использования в неспециализированных стационарах, целесообразен отбор пациентов для их проведения. Его рекомендуется проводить с учетом приведенных ниже критериев:

Дополнительному обследованию подлежат [Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017 Jan 4;49(1):1601090*]:

1. пациенты, имеющие несколько из нижеперечисленных признаков:
 - постоянный продуктивный кашель
 - аномалии расположения внутренних органов;
 - врожденные пороки сердца,
 - персистирующий ринит,
 - полипозный риносинусит
 - хронический средний отит со снижением слуха (или без него);
 - наличие респираторных нарушений (в том числе – требующих интенсивной терапии) в периоде новорожденности
2. пациенты без аномалий расположения внутренних органов, но имеющие другие характерные клинические проявления ПЦД (см. п. 1, 4, 5, 6 и раздел 1.6 Клиническая картина)
3. сибсы и другие родственники пациентов с ПЦД, особенно – в случае наличия характерных клинических проявлений (см. п. 1, 4, 5, 6 и раздел 1.6 Клиническая картина)
4. Нарушение ферильности у взрослых пациентов (в частности, первичное мужское бесплодие, связанное с астенозооспермией).
5. Внематочная беременность

6. Высев из отделяемого/материала, полученного из верхних и нижних дыхательных путей грамотрицательной флоры, MRSA

7. Сочетание характерных клинических признаков с положительным результатом оценки по шкале PICADAR (>5)(см. Приложение Г1).

Алгоритм диагностики ПЦД представлен в приложении Б1

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза следует обратить внимание на типичные клинические проявления ПЦД: для этих пациентов 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 пациентов 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.

Характерные данные анамнеза и анамнестические признаки ПЦД:

- внематочная беременность в анамнезе;
- бронхоэктазы у родителей;
- рождение после беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения в связи с бесплодием родителей;
- респираторный дистресс-синдром новорожденных, в особенности с ателектазами на рентгенограммах органов грудной клетки, врожденная пневмония;
- практически постоянное «сопение» носом на первом году жизни, хронический ринит, ежедневная заложенность носа
- хронический влажный кашель (продолжительностью более 4 недель);
- повторные бронхиты, пневмонии, ателектазы, бронхоэктазы (часто – с поражением средней доли легкого)
- повторные отиты, экссудативный отит, снижение уровня слуха
- повторные синуситы, хронический синусит;
- «зеркальное» расположение внутренних органов (сердца, печени) – у половины больных (синдром Зиверта-Картагенера);
- высев из мокроты MRSA, грамотрицательной флоры,
- бесплодие у мужчин и снижение фертильности у женщин, бесплодие у родственников

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 гетерогенностью.

2.2.1 Общий осмотр

При общем осмотре пациента оценивают тяжесть состояния, физическое развитие ребенка; у детей с ПЦД возможно отставание в физическом развитии.

*- **кашель** - постоянный, преимущественно продуктивный; нередко с отделением значительного количества гнойной мокроты;*

*- **затрудненное носовое дыхание** с наличием постоянного отделяемого; нередко назальная обструкция, связанная с наличием полипов, приводящих к видимой деформации лицевого скелета;*

*- **снижение слуха** является следствием персистирующего или хронического среднего отита;*

*- **одышка** в покое может наблюдаться у детей в стадии обострения заболевания, одышка при физической нагрузке отмечается у абсолютного большинства больных;*

*- **физикальные изменения в легких** ярко выражены: как правило, с двух сторон прослушивается множество разнокалиберных влажных хрипов; перкуторный звук над патологически измененными участками легких укорочен, может отмечаться коробочный оттенок звука, наблюдаться признаки бронхиальной обструкции;*

*- **грудная клетка** может иметь различные деформации;*

*- у пациентов с наиболее тяжелыми проявлениями вследствие хронической гипоксии формируется **утолщение ногтевых фаланг** пальцев («барабанные палочки»), **изменение формы ногтей** («часовые стекла»).*

*- при полном **обратном расположении внутренних органов** тоны сердца прослушиваются в правой половине грудной клетки и со стороны спины; печень пальпируется слева. Могут наблюдаться и другие варианты нарушения расположения органов (Приложение Г рис.3)*

2.2.2 Физикальное обследование лор органов

*- При выполнении **передней риноскопии** обращает на себя внимание скопление/стагнация отделяемого (чаще гнойного) в нижних носовых ходах, что является достаточно*

патогномоничным для ПЦД за счет исключительно гравитационно обусловленного транспорта назального секрета в условиях отсутствия мукоцилиарного клиренса [Baroody FM. Mucociliary transport in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007; 20: 103–119.]. У части пациентов (18% [Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 653–662; Min YG, Shin JS, Choi SH, et al. Primary ciliary dyskinesia: ultrastructural defects and clinical features. *Rhinology* 1995; 33: 189–193] в конце первой – начале второй декад жизни может развиваться назальный полипоз, который носит характер двустороннего, диффузного.

- **При отоскопии (отомикроскопии) вне рецидива острого среднего отита** отмечается скопление непрозрачного экссудата за барабанной перепонкой с признаками формирования адгезий и ретракционных карманов расслабленной и натянутой частей барабанной перепонки. В случае наличия стойкой перфорации барабанной перепонки она носит характер центральной (мезотимпанальной) после шунтирования барабанной полости или эптитимпанальной в случае выраженной ретракции расслабленной части (последняя отмечается редко, также как и формирование ретракционной холестеатомы для данной группы пациентов не характерно и отмечается, по данным ряда исследований, от 0 до 11,7% случаев) [Majithia A, Fong J, Hariri M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia- a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(8):1061–4; Virginie Prulière-Escabasse, Andre Coste, Pierre Chauvin, Brigitte Fauroux, Aline Tamalet, Erea-Noel Garabedian, Estelle Escudier, Gilles Roger. Otolologic features in children with primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Nov;136(11):1121-6. doi: 10.1001/archoto.2010.183]/

2.2.3 Шкала-вопросник PICADAR

Для количественной оценки значимости клинических признаков при подозрении на ПЦД может быть использована шкала - вопросник PICADAR (Приложение Г) [Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, Goutaki M, Harris A, Packham S, Walker WT, Lucas JS. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47(4):1103-12. doi: 10.1183/13993003.01551-2015. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26917608].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Микробиологическая диагностика

- Рекомендуется всем пациентам с ПЦД (или с подозрением на ПЦД) микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты или трахеального аспирата), или, в исключительных ситуациях (для младенцев), орофарингеального мазка и/или жидкости бронхоальвеолярного лаважа для идентификации патогена/-ов и определения чувствительности выделенной микрофлоры с целью оптимизации противомикробной терапии [Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ,

Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Feb;51(2):115-32. doi: 10.1002/ppul.23304. Epub 2015 Sep 29. PMID: 26418604, Marthin JK, Lucas JS, Boon M, Casaulta C, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hogg C, Maitre B, Marsh G, Martinu V, Moreno-Galdó A, Mussaffi H, Omran H, Pohunek P, Rindlisbacher B, Robinson P, Snijders D, Walker WT, Yiallourous P, Johansen HK, Nielsen KG. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. *ERJ Open Res.* 2021 Aug 2;7(3):00301-2021].

(УУР – С, УДД – 5)Комментарии: *Исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения, в том числе, для контроля эффективности терапии, не реже 1 раза в 3 мес., по показаниям - чаще. Также проводится контрольное исследование после курса антимикробной терапии при госпитализации или с целью оценки эффективности проведения эрадикации при первичном высеве *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной антибиотикорезистентной флоры (через 7-10 дней от начала терапии).*

При хронической грамотрицательной антибиотикорезистентной флоре рекомендуется направлять на микробиологическое обследование больных пациентов с ПЦД в период проведения эрадикационной терапии – ежемесячно с целью оценки эффективности элиминации возбудителей;

Направлять детей до 5 лет на диагностику микробной флоры, полученной с помощью глубокого мазка из зева. Для детей старше 5-6-летнего возраста и взрослых рекомендуется приоритетным считать анализ мокроты. У детей с хроническим синуситом – исследование рекомендуется проводить путем получения глубокого мазка при риноскопии;

При наличии непроизвольного отхаркивания у пациентов со стабильным течением болезни рекомендовано направлять пациентов ежегодно для исследования диагностического материала на выявление НТМБ у взрослых, у детей - при наличии симптомов (см...). Для скрининга НТМБ нужно использовать посева и мазки на наличие кислотоустойчивых бактерий, которые берутся из мокроты пациента.

Основным микробиологическим методом диагностики бронхолегочной инфекции является культуральный метод с посевом респираторных образцов на неселективные, селективные и хромогенные питательные среды.

Целесообразно проведение микробиологического исследования респираторных образцов по рекомендации врача в одной из лабораторий экспертного уровня по ПЦД не реже 1 раза в год.

Идентификацию *H.influenzae* следует проводить в соответствии с Рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>, Методическими рекомендациями для микробиологов «Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*», 2000 года [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>, Страчунский Л.С (ред.) Методические рекомендации для микробиологов «Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*». КММАХ; 2000;2(2):93-109].

Длительность инкубации первичного посева необходима сроком не менее 7 суток с ежедневным просмотром и изучением всех выросших видов колоний [Wright RM, Moore JE, Shaw A, Dunbar K, Dodd M, Webb K, et al. Improved cultural detection of *Burkholderia cepacia* from sputum in patients with cystic fibrosis. *JClinPathol* 2001;54:803-5].

Идентификация микроорганизмов с использованием коммерческих тест-систем, может потребовать пролонгированного периода инкубации (до 48 часов).

Все микроорганизмы, выделенные из дыхательных путей от пациентов с ПЦД должны быть идентифицированы как минимум до рода, микроорганизмы, имеющие клиническое значение – до вида [UK Standards for Microbiology Investigations Identification of *Pseudomonas* species and other Non Glucose Fermenters *Bacteriology – Identification*. ID 17. Issue no: 3. Issue date: 13.04.15. Page: 2-41 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/422699/ID_17i3.pdf].

В случае выделения из образца микроорганизмов, идентификацию которых технически невозможно провести в лаборатории, необходимо сохранение культуры для ее последующей реидентификации с использованием масс-спектрометрии или молекулярно-генетических методов [Manual of clinical microbiology — 11th edition / editors in chief, James H. Jorgensen, Michael A. Pfaller; volume editors, Karen C. Carroll [and 4 others]. – 2015 p.774].

Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам и интерпретацию результатов исследования необходимо проводить в

соответствии с актуальной версией рекомендацией по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам или новых версий после их вступления в силу [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>].

Бактерии, вызывающие хроническую инфекцию при ПЦД могут расти в виде смеси колониальных морфотипов одного и того же микроорганизма. Чувствительность различных морфотипов в пределах одного образца может значительно варьировать. Необходимо определение антибиотикорезистентности каждого выделенного морфотипа [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>].

Определение чувствительности типичных штаммов *S.aureus* к противомикробным препаратам может быть выполнено диско-диффузионным методом, методом градиентной диффузии, с использованием тест-систем, основанных на методе определения пограничных концентраций или методами серийных разведений (определение минимальной подавляющей концентрации (МПК)) [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>]. [Gilligan, P. H., D. L. Kiska, and M. D. Appleman. 2006. Cumitech 43, Cystic Fibrosis Microbiology. Coordinating ed., M. D. Appleman. ASM Press, Washington, D.C. с. 10-19].

Определение чувствительности штаммов *P.aeruginosa*.

Подход к инфекции *P.aeruginosa* аналогичен подходу, применяемому у пациентов с МВ [Marthin JK, Lucas JS, Boon M, Casaulta C, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hogg C, Maitre B, Marsh G, Martinu V, Moreno-Galdó A, Mussaffi H, Omran H, Pohunek P, Rindlisbacher B, Robinson P, Snijders D, Walker WT, Yiallourous P, Johansen HK, Nielsen KG. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. ERJ Open Res. 2021 Aug 2;7(3):00301-2021].

Для типичных штаммов *P.aeruginosa* тестирование может быть выполнено как диско-диффузионным методом, так и с использованием тест-систем, созданных на основе последовательных разведений как в варианте пограничных концентраций, так и серийных разведений с определением МПК, а также определение МПК методом градиента [Burns JL, Saiman L, Whittier S, Krzewinski J, Liu Z, Larone D, Marshall SA, Jones RN. 2001. Comparison of two commercial systems (Vitek and MicroScan-WalkAway) for antimicrobial susceptibility testing of

Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 39:257–260, Marley EF, Mohla C, Campos JM. 1995. Evaluation of E-Test for determination of antimicrobial MICs for *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 33:3191–3193, Di Bonaventura G, Ricci E, Della Loggia N, Catamo G, Piccolomini R. 1998. Evaluation of the E test for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with long-term bladder catheterization. *J Clin Microbiol* 36:824–826]. Определение чувствительности *P.aeruginosa* следует проводить отдельно для каждого морфотипа с указанием профиля чувствительности по каждому морфотипу [Zebouh M, Thomas C, Honderlick P, Lemee L, Segonds C, Wallet F, Husson M-O. Direct antimicrobial susceptibility testing method for analysis of sputum collected from patients with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7: 238-243].

Для ингаляционных форм тобрамицина наряду с определением степени чувствительности *P.aeruginosa* следует определять значение МПК. [Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E, Perez-Vazquez M, Baquero F, Canton R. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to tobramycin in cystic fibrosis patients: use of highrange Etest strips. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4480-4485].

Комментарии: Испанским советом по стандартизации чувствительности и резистентности к антибиотикам MENSURA (*Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos*) в 2005 году пересмотрены и установлены более высокие точки отсечения для ингаляционных форм введения тобрамицина при определении чувствительности *P. aeruginosa* точки для чувствительных штаммов <64мг/л, для устойчивых штаммов >128мг/л, по сравнению со значением ≤4мг/л для чувствительных штаммов и >4 мг/л для устойчивых штаммов при парентеральном введении [Poole K, Srikumar R. 2001. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr Top Med Chem* 1:59–71].

Определение чувствительности к колистину проводится методом МПК. МПК колистина следует определять только методом микроразведений в бульоне [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>].

Следует учитывать, что критерии для определения категорий активности колистина по отношению к микробу основаны на сывороточной концентрации антибактериального препарата системного действия. В связи с широким применением ингаляционных форм препарата эти критерии теряют свою значимость, поскольку в случае ингаляции локальные

концентрации действующих веществ многократно превышают те, которые можно достичь при парентеральном способе введения. В то же время к настоящему времени не определены критерии значения МПК для колистина при ингаляционном его применении. Использование критериев, основанных на сывороточных концентрациях, не должно использоваться при интерпретации результатов исследования чувствительности микроорганизмов для ингаляционных форм антибиотиков и, соответственно, при назначении ингаляционной антибактериальной терапии [Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E, Perez-Vazquez M, Baquero F, Canton R. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to tobramycin in cystic fibrosis patients: use of highrange Etest strips. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4480-4485].

Определение чувствительности *Achromobacter* spp.

При необходимости определения чувствительности *A.xylosoxidans* следует руководствоваться значениями МПК и диаметров зон задержек роста соответствии с рекомендациями EUCAST либо согласно актуальной версии рекомендаций (EUCAST версия 11.0 и последующие версии; Рекомендации МАКМАХ Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, версия 2021-01 и последующие версии). [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf , <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>].

При выдаче заключения по микробиологическому исследованию целесообразно указывать группу выделенных микроорганизмов в соответствии ранжированием бактерий по их клиническому значению при муковисцидозе. В отчете о результате исследования материала от больного пациента с ПЦД рекомендуется указывать наличие мукоидных и немучоидных фенотипов *P.aeruginosa* аналогично пациентам с МВ [Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом / С. В. Поликарпова, С. В. Жилина, О. В. Кондратенко [и др.]. – Тверь, 2019. –128 с.]

При интерпретации результатов определения чувствительности микроорганизмов следует указывать стандарт и год издания, по которому проводилось исследование [Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>, https://eucast.org/ast_of_bacteria/guidance_documents/ EuropeanCommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по определению чувствительности к

антимикробным препаратам, <https://clsi.org/> Clinical and Laboratory Standards Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов].

При интерпретации результатов определения чувствительности следует использовать пограничные значения EUCAST 10.0 для оценки результата по одной из трех категорий чувствительности:

Ч - Чувствительный при стандартном режиме дозирования: микроорганизм оценивается как «Чувствительный при стандартном режиме дозирования» в том случае, если уровень активности противомикробного препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования.

У - Чувствительный при увеличенной экспозиции: микроорганизм оценивается как «Чувствительный при увеличенной экспозиции»*, если уровень активности препарата свидетельствует о высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путем коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции.

Р - Резистентный: микроорганизм оценивается как «Резистентный» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата. *Экспозиция отражает зависимость влияния противомикробного препарата на возбудителя в очаге инфекции от пути введения, дозы, интервала дозирования, продолжительности инфузии препарата, а также его распределения и пути выведения.

Кроме этого, следует указывать в заключении, что интерпретация значений минимальной подавляющей концентрации как чувствительный/резистентный осуществляется на основании критериев, рассчитанных для сывороточных концентраций препарата при его внутривенном введении. При других путях применения препарата аналогичное значение минимальной подавляющей концентрации может быть интерпретировано иначе.

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» есть несколько услуг: микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Определение чувствительности

микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом диффузионным методом, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом градиентной диффузии, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом разведений, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам с использованием автоматических анализаторов, Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом пограничных концентраций.

Пациентам с ПЦД с подозрением на микобактериоз, вызванный НТМБ необходимо исследование образцов диагностического материала как минимум один раз в год в динамике [Marthin JK, Lucas JS, Boon M, Casaulta C, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hogg C, Maitre B, Marsh G, Martinu V, Moreno-Galdó A, Mussaffi H, Omran H, Pohunek P, Rindlisbacher B, Robinson P, Snijders D, Walker WT, Yiallourous P, Johansen HK, Nielsen KG. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. ERJ Open Res. 2021 Aug 2;7(3):00301-2021].

Показанием к исследованию диагностического материала на НТМБ служат: отрицательная клиническая и/или рентгенологическая динамика при отсутствии новых патогенов, отсутствие эффекта от проводимой антибактериальной терапии. В качестве диагностического материала используют: мокроту (или индуцированную мокроту), в случаях отсутствия мокроты – смыв с ротоглотки (СРГ), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

Для проверки подозрений, что пациент с МВ заражен микобактериями, **в качестве диагностического материала используют мокроту** или индуцированную мокроту (в исключительных случаях - исследование трахеального аспирата при невозможности получить мокроту/индуцированную мокроту. Следует помнить, что в данном случае эффективность выявления микобактерий очень низкая).

Для исследований на наличие НТМБ **не следует** использовать трансбронхиальную биопсию (ТББ) и взятие орофарингеальных мазков.

У пациентов, выделяющих мокроту в достаточном количестве, для исследования собирают ее утреннюю порцию. Достаточный объем исследуемой порции мокроты составляет 3 - 5 мл, в целях повышения информативности необходимо исследовать мокроту, которую собирают для исследования три дня подряд.

Значимыми критериями микобактериоза у пациентов с ПЦД являются следующие результаты материала из дыхательных путей: положительный результат на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУМ) при микроскопии препаратов с окраской по Цилю-Нильсену или люминесцентными красителями (Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (*Mycobacterium spp.*)), наличие роста НТМБ на питательных средах и подтверждение одного и того же вида микобактерий как минимум из двух образцов (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы).

Тесты на лекарственную чувствительность НТМБ проводят исключительно методом, определяющим минимальную подавляющую концентрацию препарата (МПК) (А26.30.004 Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам методом разведений).

С целью контроля эффективности химиотерапии не реже, чем раз в 1-3 месяца необходимо проводить посев мокроты на выявление НТМБ в диагностическом материале [Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (Приложение А3), Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностики и лечении туберкулеза, Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РФ. – Москва. – 2015. ООО «Издательство «Триада», 2015. Тверь: – 46 с].

Критерием эффективного лечения является отсутствие роста микобактерий на питательных средах не менее чем в трех последовательно взятых образцах диагностического материала.

После завершения курса химиотерапии микобактериоза необходимо постоянное динамическое наблюдение за состоянием пациента и регулярное, не реже чем раз в 6 месяцев лабораторное обследование на наличие или отсутствие НТМБ в диагностическом материале.

Методы диагностики микобактериоза.

Необходимо исследование методом ПЦР для исключения наличия в исследуемом материале *Mycobacterium tuberculosis complex* (МТБК) (Молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов на *Mycobacterium tuberculosis complex* (микобактерии туберкулеза)).

Методы микроскопии с окраской по Цилю-Нильсену или люминесцентными красителями настоятельно рекомендуется включать в алгоритм микробиологической диагностики микобактериальных инфекций.

Выделение культуры микробактерий НТМБ осуществляется исключительно в специализированных лабораториях фтизиатрической службы.

*Посевы на жидкую питательную среду Бульон Миддлбука 7Н9 (в автоматической системе учета роста (Анализатор бактериологический для идентификации микроорганизмов ИВД (для *in vitro* диагностики), автоматический) (для культивирования микобактерий)) Продолжительность исследования 45 дней.*

Посевы на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена, Финн-II используются как резервные диагностические методы. Продолжительность исследования 84 дня. Достоверная клиническая интерпретация результатов микробиологического обследования на наличие микобактерий достигается при обязательном соблюдении следующего правила: молекулярно-генетическое, микроскопическое и культуральное исследование должны производиться параллельно только из одной и той же пробы диагностического материала.

При выделении из респираторных образцов быстрорастущих НТМБ, следует направлять штаммы в микробиологическую лабораторию экспертного уровня для определения чувствительности к антибактериальным препаратам.

- Рекомендовано проведение анализа крови (общего) развернутого и определение С-реактивного белка пациентам при подозрении на ПЦД и далее в процессе динамического наблюдения в целях косвенной оценки активности воспалительного процесса . [Afzelius BA, Ewetz L, Palmblad J, Udén AM, Venizelos N. Structure and function of neutrophil leukocytes from patients with the immotile-cilia syndrome. Acta Med Scand. 1980;208(3):145-54. doi: 10.1111/j.0954-6820.1980.tb01169.x. PMID: 7435256, Cockx, M., Gouwy, M., Ruytinx, P., Lodewijckx, I., Van Hout, A., Knoops, S., Pörtner, N., Ronsse, I., Vanbrabant, L., Godding, V., De Boeck, K., Van Damme, J., Boon, M., & Struyf, S. (2017). Monocytes from patients with Primary Ciliary Dyskinesia show enhanced inflammatory properties and produce higher levels of pro-inflammatory cytokines. Scientific reports, 7(1), 14657. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15027-y>].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: частота проведения исследований проводится в зависимости от клинической необходимости.

- Рекомендовано рассмотреть проведение анализа крови биохимического общетерапевтического при диагностике и при динамическом контроле в связи с вероятностью наличия поликистоза почек у некоторых пациентов с ПЦД (Исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови, Исследование уровня натрия в крови, Исследование уровня хлоридов в крови) [Sayarlioglu H, Dagli CE, Dogan E, Sayarlioglu M, Koksall N. Kartagener's syndrome and polycystic kidney disease. NDT Plus. 2009 Apr;2(2):189-90. doi: 10.1093/ndtplus/sfp005].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: частота проведения исследований проводится в зависимости от клинической необходимости. Также анализ крови биохимический общетерапевтический (в т.ч., например, Исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови, Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) (скорость клубочковой фильтрации), Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови и др.) может потребоваться для контроля при лечении противомикробными препаратами, обладающими нефро-и/или гепатотоксичностью в соответствии с Инструкциями.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Методы, применяемые для установления диагноза ПЦД

2.4.1.1 Исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе

Рекомендовано рассмотреть возможность проведения в качестве скрининга на первом этапе диагностики проведение пациентам с клиническими признаками ПЦД Исследования назального оксида азота (nNO): у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией уровень nNO снижен [Adams PS, Tian X, Zahid M, et al. Establishing normative nasal nitric oxide values in infants. Respir Med 2015; 109: 1126–1130, Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ1, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol. 2015 Sep 29. doi: 10.1002/ppul.23304, Collins SA, Behan L, Harris A, et al. The dangers of widespread nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia. Thorax 2016; 71: 560–561, Kuehni CE, Lucas JS. Towards an earlier diagnosis of primary ciliary dyskinesia: which patients should undergo detailed diagnostic testing? Ann Am Thorac Soc 2016; 13: 1239–1243, Lucas

JS, Dimitrov BD, Behan L, et al. Diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 48: 960–961, Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601090, Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601181.]

(УУР – С, УДД – 3)

Комментарии: измерение назального оксида азота (*nNO*) с помощью хемилюминесцентного анализатора окиси азота в выдыхаемом воздухе рекомендуется в рамках группы диагностических тестов для выявления ПЦД у взрослых и детей старше 5 лет с типичными симптомами данного заболевания [Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994;7:1501–1504, American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Apr 15;171(8):912-30. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST, Frey U., Merkus P.J.F.M. Paediatric Lung Function - European Respiratory Monograph 47, March 2010: 137-155, Mateos-Corral D, Coombs R, Grasemann H, Ratjen F, Dell SD. Diagnostic value of nasal nitric oxide measured with non-velum closure techniques for children with primary ciliary dyskinesia. *J Pediatr* 2011;159:420–424, Eber E., Midulla F. et al. Paediatric Respiratory Medicine. ERS handbook, 1-st edition, 2013: 100-107, 551-559

]; портативные электрохимические газоанализаторы (Портативный ручной монитор окиси азота *NOBreath* в выдыхаемом воздухе с принадлежностями) могут использоваться для определения *nNO* при скрининге на ПЦД, но данный тест должен быть проведен повторно с использованием эталонного стандартного хемилюминесцентного анализатора (хемилюминесцентного анализатора окиси азота в выдыхаемом воздухе)[Harris A, Bhullar E, Gove K, Joslin R, Pelling J, Evans HJ, Walker WT, Lucas JS. Validation of a portable nitric oxide analyzer for screening in primary ciliary dyskinesias. *BMC Pulm Med* 2014;14:18, Marthin JK, Nielsen KG. Hand-held tidal breathing nasal nitric oxide measurement—a promising targeted casefinding tool for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *PLoS One* 2013; 8: e57262].

У детей старше 6 лет и взрослых исследование должно проводиться на хемилюминесцентном анализаторе с задержкой дыхания или сопротивлением на выдохе; у детей младшего возраста проводят тест на непрерывном дыхании.

- У детей старше 5 лет и взрослых, которые могут выполнять необходимые маневры для измерения назального оксида азота, низкое значение *nNO* (<77 ppb (*1ppb - 1 частица газа на

10^9 частиц выдыхаемого воздуха) в двукратных пробах с интервалом не менее 2 месяцев в сочетании с соответствующим клиническим фенотипом (при исключении муковисцидоза, так как 30% пациентов с муковисцидозом демонстрируют низкий nNO [Balfour-Lynn IM, Laverty A, Dinwiddie R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996;75: 319–322]) может быть достаточным для клинического диагноза ПЦД с последующей цилиарной биопсией для электронной микроскопии или высокоскоростной видеомикроскопией и/или генетическим исследованием [Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJI, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Sep 29. doi: 10.1002/ppul.23304, Kuehni CE, Lucas JS. Towards an earlier diagnosis of primary ciliary dyskinesia: which patients should undergo detailed diagnostic testing? *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1239–1243, Lucas JS, Dimitrov BD, Behan L, et al. Diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 48: 960–961, Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601090, Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601181]. Используя значение $nNO < 77$ ppb (при исключении муковисцидоза), можно обнаружить ПЦД, возникающую в результате дефектов цилиарной аксонемы или мутаций в DNAH11, с чувствительностью и специфичностью 98% и >99% соответственно; но следует помнить, что существуют варианты ПЦД со значениями nNO выше этого порога [Pifferi M, Caramella D, Cangiotti AM, Ragazzo V, Macchia P, Boner AL. Nasal nitric oxide in atypical primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2007;131:870–873].

- У новорожденных и детей в возрасте до 5 лет показатели nNO не столь надежны для выявления ПЦД (до 36% ложноположительных результатов у детей дошкольного возраста), поэтому в этой возрастной группе пациентов диагностическое тестирование обычно включает в себя цилиарную биопсию для высокоскоростной видеомикроскопии и электронной микроскопии, а также генетические исследования [Adams PS, Tian X, Zahid M, et al. Establishing normative nasal nitric oxide values in infants. *Respir Med* 2015; 109: 1126–1130, Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJI, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Sep 29. doi: 10.1002/ppul.23304].

- При измерении *nNO* риск ложноположительных результатов также повышается при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей, бронхолите, носовых кровотечениях, ВИЧ и неатопическом синусите, поэтому данное тестирование должно проводиться в здоровом состоянии и повторяться при наличии отклонений в состоянии здоровья на момент обследования [Balfour-Lynn IM, Laverty A, Dinwiddie R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996;75: 319–322, Palm J, Lidman C, Graf P, Alving K, Lundberg J. Nasal nitric oxide is reduced in patients with HIV. *Acta Otolaryngol* 2000;120:420–423, Nakano H, Ide H, Imada M, Osanai S, Takahashi T, Kikuchi K, Iwamoto J. Reduced nasal nitric oxide in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2218–2220, Arnal JF, Flores P, Rami J, Murriss-Espin M, Bremont F, Pasto IAM, Serrano E, Didier A. Nasal nitric oxide concentration in paranasal sinus inflammatory diseases. *Eur Respir J* 1999;13: 307–312]; во избежание получения некорректных результатов операторы устройств для определения *nNO* должны быть хорошо обучены и использовать стандартные рабочие протоколы [American Thoracic Society; European Respiratory Society. *ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide*, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Apr 15;171(8):912-30. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST, Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, Baker BR, Shapiro AJ, Brown DE, Lavange LM, Horton BJ, Qaqish B, Carson JL, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:574–581, Lucas JS, Dimitrov BD, Behan L, et al. Diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 48: 960–961].

Следует отметить, что около 30% пациентов имеют нормальный или близкий к нормальному результат, например с мутациями *CCDC103*, *RSPH1* [Shoemark A, Moya E, Hirst RA, et al. High prevalence of *CCDC103* p.His154Pro mutation causing primary ciliary dyskinesia disrupts protein oligomerisation and is associated with normal diagnostic investigations. *Thorax* 2018; 73: 157–166.][Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, Chilvers MA, Ferkol TW, Zariwala MA, Sagel SD, Josephson M, Morgan L, Yilmaz O, Olivier KN, Milla C, Pittman JE, Daniels MLA, Jones MH, Janahi IA, Ware SM, Daniel SJ, Cooper ML, Nogee LM, Anton B, Eastvold T, Ehrne L, Guadagno E, Knowles MR, Leigh MW, Lavergne V; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. *Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun 15;197(12):e24-e39. doi: 10.1164/rccm.201805-0819ST. PMID: 29905515; PMCID: PMC6006411].

2.4.2.2 Инвазивные методы оценки строения и/или функции ресничек

- Рекомендовано проведение высокоскоростной видео-микроскопический анализ (HSVА, HSVМА) пациентам с клиническими признаками ПЦД с целью оценки функциональной активности ресничек в щеточных биоптатах слизистой носа/бронхов (частота биения ресничек

– CBF в сочетании с паттерном биения ресничек CBP) [European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia Jane S. Lucas, Angelo Barbato, Samuel A. Collins, Myrofora Goutaki, Laura Behan, Daan Caudri, Sharon Dell, Ernst Eber, Estelle Escudier, Robert A. Hirst, Claire Hogg, Mark Jorissen, Philipp Latzin, Marie Legendre, Margaret W. Leigh, Fabio Midulla, Kim G. Nielsen, Heymut Omran, Jean-Francois Papon, Petr Pohunek, Beatrice Redfern, David Rigau, Bernhard Rindlisbacher, Francesca Santamaria, Amelia Shoemark, Deborah Snijders, Thomy Tonia, Andrea Titieni, Woolf T. Walker, Claudius Werner, Andrew Bush, Claudia E. Kuehni European Respiratory Journal Jan 2017, 49 (1) 1601090; DOI: 10.1183/13993003.01090-2016].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *Метод отличается высокой чувствительностью, но низкой специфичностью; оценка функциональной активности не может производиться изолированно на основе определения частота биения ресничек.*

Изолированно не может быть использован ни для подтверждения, ни для исключения диагноза ПЦД; имеет диагностическое значение при использовании совместно с оценкой клинических симптомов и другими специальными методами. ERS не рекомендует оценивать частоту биений ресничек (CBF) без оценки характера биений ресничек при диагностике ПЦД. Для повышения диагностической точности HSVA, оценку CBF следует повторить после культивирования клеток мерцательного эпителия

Возможно применение модифицированного метода световой микроскопии «в темном поле».

Компьютеризированная световая микроскопия.

В качестве материала исследования используют щеточные биоптаты слизистой оболочки носа и/или бронхов.

Щеточные биоптаты получают с малоизмененной слизистой оболочки в период ремиссии заболевания.

Биоптаты слизистой оболочки незамедлительно после забора помещают в подогретый до 37°C забуференный изотонический раствор натрия хлорида и немедленно (не более чем через 20 минут) исследуют нативные препараты. Пригодным для исследования является материал, содержащий цельные пласты эпителия (не менее 12 клеток) с минимальной примесью эритроцитов и слизи.

Для оценки биоптатов цилиарного эпителия методом компьютеризированной световой микроскопии используются нативные препараты или видеоклипы движущихся объектов.

Параметрирование объектов производится в соответствии с алгоритмами, разработанными производителем программы «Мастер Морфология». Параметры движения ресничек предпочтительнее измерять на AVI-изображениях в режиме «Движение» →

«Время». При этом учитывается время движения (перемещения) ресничек, затем определяется частота движения в ед/с и проводится статистический анализ с определением среднего значения параметра. Среднее значение длины ресничек определяют в режиме «Подсчет и измерение». При необходимости измеряют длину и ширину эпителиальных клеток, размеры ядра, оценивают ядерно-цитоплазматическое соотношение.

Все параметры подлежат автоматической статистической обработке.

Оборудование для компьютеризированной морфометрии оснащено специальным поворотным устройством конденсора, который позволяет создавать эффект объемного изображения [Розинова Н.Н., Сухоруков В.С., Мизерницкий Ю.Л., Ру-жицкая Е.А., Смирнова М.О., Захаров П.П. Диагностика цилиарной дискинезии с использованием фазово-контрастной и компьютеризированной световой микроскопии. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 9. М., 2009; 72-77, Rozinova N.N., Suk-horukov V.S., Mizernitsky Yu.L., Ruzhitskaya E.A., Smirnova M.O., Zakharov P.P. Diagnosis of ciliary dyskinesia using phase-contrast and computerized light microscopy. Pul'mo-nologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. M., 2009; 9: 72-77 (in Russ.)]

- Рекомендовано рассмотреть возможность проведения ТЭМ биоптата слизистой оболочки респираторного тракта в качестве дополнительного метода подтверждения диагноза и при сомнительных результатах проведенного обследования (световая микроскопия, высокоскоростной видеомикроскопический анализ,) с целью выявления ультраструктурных изменений аксонемы ресничек и/или жгутиков [Jackson C.L., Behan L., Collins S.A., Goggin P.M., Adam E.C., Coles J.L. et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. Eur. Respir. J. 2016; 47(3): 837—48. doi: 10.1183/13993003.00749-2015, Shoemark A, Pinto AL, Patel MP, Daudvohra F, Hogg C, Mitchison HM, Burgoyne T. PCD Detect: enhancing ciliary features through image averaging and classification. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020 Dec 1;319(6):L1048-L1060 doi: 10.1152/ajplung.00264.2020, Shapiro A., Leigh M. Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: Genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. Ultrastruct Pathol. 2017;41(6):373-385. doi: 10.1080/01913123.2017.1362088]

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *Метод ТЭМ доступен только в некоторых крупных научно-исследовательских лабораториях/институтах.*

Метод ТЭМ для диагностики ПЦД имеет ряд ограничений: у 10-20% пациентов с диагнозом ПЦД, установленным с помощью других методов, в том числе, молекулярно-

генетического обследования обнаруживается нормальная ультраструктура аксонемы ресничек либо аномалия недиагностируемая (около 10-20% пациентов)[Escudier E, Couprie M, Duriez B, Roudot-Thoraval F, Millepied MC, Prulière-Escabasse V, Labatte L, Coste A. Computer-assisted analysis helps detect inner dynein arm abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov 1;166(9):1257-62. doi: 10.1164/rccm.2111070. PMID: 12403696, Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, Bukowy-Bieryllo Z, De Santi MM, Goggin P, Griffin P, Hegele RG, Hirst RA, Leigh MW, Lupton A, MacKenney K, Omran H, Pache JC, Pinto A, Reinholt FP, Schroeder J, Yiallourous P, Escudier E; representing the BEAT-PCD Network Guideline Development Group. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur Respir J.* 2020 Apr 16;55(4):1900725. doi: 10.1183/13993003.00725-2019. PMID: 32060067, Leigh MW, O'Callaghan C, Knowles MR. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc.* 2011 Sep;8(5):434-7. doi: 10.1513/pats.201103-028SD; Shapiro A., Leigh M. Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: Genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. *Ultrastruct Pathol.* 2017;41(6):373-385. doi: 10.1080/01913123.2017.1362088).] Эти случаи были обнаружены с помощью альтернативных диагностических тестов, включая высокоскоростной видеомикроскопический анализ, выявление низкого уровня оксида азота, аномальный профиль цилиарных белков при иммунофлуоресцентном окрашивании и / или патогенные варианты генов, связанных с ПЦД. Таким образом, ультраструктурное выявление аномалий аксонемы ресничек и жгутиков является достаточным, но не необходимым компонентом диагностики ПЦД.

Следует учитывать вероятность вторичных и неспецифических изменений аксонемы реснитчатых клеток дыхательных путей за счет воспалительных и/или инфекционных процессов, а также естественную изменчивость реснитчатых клеток и гетерогенность морфологии сперматозоидов. В связи с этим существенное значение имеет электронно-микроскопическое исследование достаточного количества ресничек в каждом конкретном образце. В случае исследования респираторного эпителия необходимо выявление изменений ультраструктуры не менее 50 ресничек нескольких реснитчатых клеток.

При ультраструктурных исследованиях ресничек важным моментом является гомогенность (однотипность) выявленных нарушений в конкретном изучаемом образце. Однотипные нарушения должны быть выявлены либо тотально во всех изученных ресничках или жгутиках, либо в подавляющем большинстве.

Учитывая этот факт, метод обладает высокой специфичностью, ограниченной чувствительностью. Наличие ультраструктурных дефектов достаточно для постановки

диагноза и дополнительное обследование нецелесообразно. При отсутствии ультраструктурных дефектов, но при наличии четких клинических признаков, следует продолжить обследование. [European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia Jane

S. Lucas, Angelo Barbato, Samuel A. Collins, Myrofora Goutaki, Laura Behan, Daan Caudri, Sharon Dell, Ernst Eber, Estelle Escudier, Robert Hirst, Claire Hogg, Mark Jorissen, Philipp Latzin, Marie Legendre, Margaret W. Leigh, Fabio Midulla, Kim G. Nielsen, Heymut Omran, Jean-Francois Papon, Petr Pohunek, Beatrice Redfern, David Rigau, Bernhard Rindlisbacher, Francesca Santamaria, Amelia Shoemark, Deborah Snijders, Thomy Tonia, Andrea Titieni, Woolf T. Walker, Claudius Werner, Andrew Bush, Claudia E. Kuehni European Respiratory Journal Jan 2017, 49 (1) 1601090; DOI: 10.1183/13993003.01090-2016].

- Рекомендовано проведение эндоскопии носоглотки с забором биоптата или трахеобронхоскопии с биопсией трахеи или бронха (Биопсия трахеи, бронхов при бронхоскопии) пациентам с клиническими признаками ПЦД с целью получения биоптата для проведения высокоскоростного видео-микроскопического анализа, ТЭМ или анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии [Primary Ciliary Dyskinesia. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Clin Chest Med. 2016 Sep;37(3):449-61. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.008. PMID: 27514592]. [Papon JF, Coste A, Roudot-Thoraval F, Boucherat M, Roger G, Tamalet A, et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J (2010) 35:1057–63. doi:10.1183/09031936.00046209, [Розинова Н.Н., Сухоруков В.С., Мизерницкий Ю.Л., Ру-жницкая Е.А., Смирнова М.О., Захаров П.П. Диагностика цилиарной дискинезии с использованием фазово-контрастной и компьютеризированной световой микроскопии. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 9. М., 2009; 72-77. [Rozinova N.N., Sukhorukov V.S., Mizernitsky Yu.L., Ruzhitskaya E.A., Smirnova M.O., Zakharov P.P. Diagnosis of ciliary dyskinesia using phase-contrast and computerized light microscopy. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. M., 2009; 9: 72-77 (in Russ.)]].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий:

Забор материала для патоморфологического исследования:

Биоптат из полости носа получают с медиальной поверхности среднего отдела нижней носовой раковины с помощью цитологической щетки под контролем передней риноскопии или ригидной эндоскопии. Нежелательным является использование предварительной анемизации

слизистой оболочки и аппликационной анестезии из-за цилитоксического/цилиостатического действия назальных деконгестантов, анестетиков и входящих в состав препаратов консервантов (имеет значение при исследовании путем нативной световой микроскопии).

Клетки мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа, трахеи или бронхов (при бронхоскопии) для оценки биения ресничек в нативном материале с помощью световой микроскопии могут быть получены с помощью brush-биопсии. Допустимо хранение в теплом физ р-ре(37 градусов) не более 15 минут

Для проведения трансмиссионной электронной микроскопии материал получают описанным выше методом с помощью браш-биопсии.

Полученный биоптат для транспортировки первично фиксируется в 2,5% растворе глутарового альдегида на какодилатном буфере (рН 7,2) Материал хранится в холодильнике при температуре +4°C, с последующей транспортировкой допустимый срок -до 2х недель с момента забора. [Pinto,A.L.;Rai,R.K.; Shoemark, A.; Hogg, C.; Burgoyne, T. UA-Zero as a Uranyl Acetate Replacement When Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia by Transmission Electron Microscopy.Diagnostics2021,11,1063. [https:// doi.org/10.3390/diagnostics11061063](https://doi.org/10.3390/diagnostics11061063), Papon JF, Coste A, Roudot-Thoraval F, Boucherat M, Roger G, Tamalet A, et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J (2010) 35:1057–63. doi:10.1183/09031936.00046209].

- В качестве дополнительного лабораторного метода диагностики и дифференциальной диагностики ПЦД/синдрома Картагенера у мужчин и мальчиков-подростков (в возрасте 15 лет и старше, у несовершеннолетних с письменного согласия родителей/законных представителей) рекомендовано рассмотреть использование светооптической микроскопии нативного эякулята (стандартное спермиологическое исследование) [Tang D, Sha Y, Gao Y, Zhang J, Cheng H, Zhang J, Ni X, Wang C, Xu C, Geng H, He X, Cao Y. Novel variants in DNAH9 lead to nonsyndromic severe asthenozoospermia. Reprod Biol Endocrinol. 2021 Feb 20;19(1):27. doi: 10.1186/s12958-021-00709-0, Sironen A, Shoemark A, Patel M, Loebinger MR, Mitchison HM. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. Cell Mol Life Sci. 2020 Jun;77(11):2029-2048. doi: 10.1007/s00018-019-03389-7, Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. Под научн. ред. рус. перевода Л.Ф. Курило. М.: Капитал-Принт; 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/97859051060905_rus.pdf?sequence=34&ua=1].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий: Данное исследование позволяет оценить количественные показатели (объем, окнцентрация и общее количество сперматозоидов, количество гамет с разной степенью подвижности и неподвижных, количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов [Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. Под научн. ред. рус. перевода Л.Ф. Курило. М.: Капитал-Принт; 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/97859051060905_rus.pdf?sequence=34&ua=1]).

Существенным фактором при этом является оценка функциональной способности жгутиков сперматозоидов, определяющих их подвижность.

У некоторых пациентов имеются трудности с получением биологического материала. \

Забор материала для спермиологического исследования выполняется путем мастурбации. Рекомендовано сдавать анализ в сроке полового воздержания 3-5 дней. Для ЭМИС строго не регламентировано. Материал собирается в чистые одноразовые пластиковые контейнеры с крышкой. После сдачи образцы термостатируются 20-40 минут для разжижения эякулята при температуре $t=37^{\circ}\text{C}$. Кратность выполнения спермиологического исследования у пациентов с ПЦД/подозрением на ПЦД в большинстве случаев достаточно 1 раз, при необходимости – проведение повторного исследования.

Методика оценки подвижности сперматозоидов:

Хорошо перемешать образец спермы. Взять аликвоту эякулята и поместить на предметное стекло, накрыть покровным стеклом. При увеличении $\times 200$ или $\times 400$ подсчитать 200 сперматозоидов для вычисления доли (%) сперматозоидов различных категорий подвижности. Подвижность каждого сперматозоида оценивается следующим образом: прогрессивно-подвижные (PR, progressive motility) – сперматозоиды,двигающиеся активно, либо линейно, либо по кругу большого радиуса, независимо от скорости; непрогрессивно-подвижные (NP, non-progressive motility) – все другие виды движений с отсутствием прогрессии, то есть плавающие по кругу небольшого радиуса, жгутик с трудом смещает головку или когда наблюдают только биение жгутика; неподвижные (IM, immotility) – отсутствие движения. Повторно взять аликвоту эякулята (предварительно перемешав) и повторить процедуру. Вычислить средние значения и различия между ними для двух аликвот. Определить приемлемость различия (WHO, 2010). Если различие между процентными значениями приемлемо, записать среднее значение. Если различие выше допустимого, приготовить две дополнительные аликвоты спермы и повторить оценку.

Следует отметить, что выявление тотальной и субтотальной астенозооспермии (астенотератозооспермии) и олигоастенотератозооспермии не является обязательным

(облигатным) сперматологическим признаком ПЦД, так как может быть обусловлены другими причинами. Пациентам с тотальной и субтотальной астенозооспермией (астенотератозооспермией) и рекомендуется проведение электронной микроскопии сперматозоидов (ЭМИС). Для пациентов с ПЦД не характерно наличие тяжелых форм патозоспермии, связанных с отсутствием или крайне низкой концентрацией сперматозоидов (азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени). Азооспермия, олигоспермия (объем эякулята менее 1,5 мл), а также кислая реакция эякулята (рН <7.0), сниженное количество фруктозы эякулята (маркер секрета семенных пузырьков) характерны для мужчин с муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней алазии семявыносящих протков (CBAVD), но не пациентов с ПЦД/синдромом Картагенера или с обратным расположением внутренних органов. Спермиологическое исследование может быть использовано для дифференциальной диагностики различных заболеваний с поражением органов дыхательной системы, например, у мужчин с бронхоэктазами [Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом. Андрология и генитальная хирургия. 2017;18(4):69-76. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-4-69-76>, Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Шмарина Г.В., Марнат Е.Г., Репина С.А., Красовский С.А., Черных В.Б. Сравнительный анализ результатов спермиологического исследования у пациентов с азооспермией, вызванной муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней алазии семявыносящих протоков. Андрология и генитальная хирургия. 2019;20(1):82-90. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-1-82-90>].

- Рекомендовано рассмотреть возможность проведения электронной микроскопии сперматозоидов (ЭМИС) в качестве дополнительного метода подтверждения диагноза и при сомнительных результатах проведенного обследования (световая микроскопия, высокоскоростной видеомикроскопический анализ) ~~с целью установления диагноза ПЦД~~ с целью выявления ультраструктурных изменений аксономы жгутиков [Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Ариффулин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозоспермии. Обзор литературы и результаты исследований. Андрология и генитальная хирургия. 2015;16(3):29-39. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-16-3-29-39>].

Брагина ЕЕ, Ариффулин ЕА, Сенченков ЕП. Генетически обусловленные и функциональные нарушения подвижности сперматозоидов человека. Онтогенез, 2016; 47(5): 271–286. PMID: 30272426, С. Ш. Хаят, Е. Е. Брагина, Л.Ф. Курило Ультраструктурное исследование сперматозоидов у пациентов с астенозооспермией. Андрология и генит.хирургия 2012; 13(4):54-61 <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2012-4-54-61>,

Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. Под научн. ред. рус. перевода Л.Ф. Курило. М.: Капитал-Принт; 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/97859051060905_rus.pdf?sequence=34&ua=1

Руднева С.А., Черных В.Б. Механизм движения жгутиков сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия. 2018;19(3):15-26. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-3-15-26>

Baccetti B, Collodel G, Estenoz M, Manca D, Moretti E, Piomboni P. Gene deletions in an infertile man with sperm fibrous sheath dysplasia. *Hum Reprod*. 2005;20:2790–4. doi: 10.1093/humrep/dei126.

Chemes EH, Rawe YV. Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Hum Reprod Update*. 2003;9(5):405-28. doi: 10.1093/humupd/dmg034.

Coutton C, Escoffier J, Martinez G, Arnoult C, Ray PF. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in the human. *Hum Reprod Update*. 2015;21:455–85. doi: 10.1093/humupd/dmv020.

Jackson C.L., Behan L., Collins S.A., Goggin P.M., Adam E.C., Coles J.L. et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47(3): 837—48. doi: 10.1183/13993003.00749-2015.

Konno A., Shiba, K., Cai, C., Inaba K. . Branchial cilia and sperm flagella recruit distinct axonemal components, *PLoS One*. 2015;10(5):e0126005. doi: 10.1371/journal.pone.0126005. eCollection 2015.

Lehti MS, Sironen A. Formation and function of sperm tail structures in association with sperm motility defects. *Biol Reprod*. 2017;97:522–536. doi: 10.1093/biolre/iox096.

Leigh MW, O'Callaghan C, Knowles MR. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Sep;8(5):434-7. doi: 10.1513/pats.201103-028SD.

Linck R., Chemes H., Albertini D. The axoneme: the propulsive engine of spermatozoa and cilia and associated ciliopathies leading to infertility. *Review J Assist Reprod Genet*. 2016 Feb;33(2):141-56. doi: 10.1007/s10815-016-0652-1.

Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, Ryder TA, Rutman A, Dewar A, Greenstone MA, Hendry WF, Cole PJ. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994;49:684–687. doi: 10.1136/thx.49.7.684.

Olbrich H, Häffner K, Kispert A, Völkel A, Volz A, Sasmaz G, Reinhardt R, Hennig S, Lehrach H, Konietzko N, Zariwala M, Noone PG, Knowles M, Mitchison HM, Meeks M, Chung EMK, Hildebrandt F, Sudbrak R, Omran H. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left–right asymmetry. *Nature Genetics* 30: ng817, 2002. doi: 10.1038/ng817.

Osinka A, Poprzeczko M, Zielinska MM, Fabczak H, Joachimiak E, Wloga D. Ciliary proteins: filling the gaps. Recent advances in deciphering the protein composition of motile ciliary complexes. *Cells*. 2019 doi: 10.3390/cells8070730.

Shapiro A., Leigh M. Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: Genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. *Ultrastruct Pathol.* 2017;41(6):373-385. doi: 10.1080/01913123.2017.1362088

Shapiro AJ, Leigh MW. Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. *Ultrastruct Pathol.* 2017;41:373–385. doi: 10.1080 / 01913123.2017.1362088

Shoemark A, Dixon M, Corrin B, Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Clin Pathol.* 2012;65:267–271. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200415.

Shoemark A, Pinto AL, Patel MP, Daudvohra F, Hogg C, Mitchison HM, Burgoyne T. PCD Detect: enhancing ciliary features through image averaging and classification. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 Dec 1;319(6):L1048-L1060 doi: 10.1152/ajplung.00264.2020.

Sironen A, Shoemark A, Patel M, Loebinger MR, Mitchison HM. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Jun;77(11):2029-2048. doi: 10.1007/s00018-019-03389-7]

Комментарий:

Метод ЭМИС доступен только в некоторых крупных научно-исследовательских лабораториях/институтах.

Проведение электронной микроскопии сперматозоидов возможно только у взрослых мужчин и мальчиков подростков с 15 лет.

Поражение ресничек мерцательного эпителия и жгутиков сперматозоидов у пациентов с ПЦД могут несоответствовать, т.е. иметь разную локализацию поражений, как одинаковую в разных клетках, так и различающуюся, например, только нарушение ультраструктуры и подвижности жгутиков сперматозоидов.

Следует учитывать гетерогенность морфологии сперматозоидов. В связи с этим существенное значение имеет электронно-микроскопическое исследование достаточного количества жгутиков в каждом конкретном образце. Для исследования необходимо не менее 50 жгутиков сперматозоидов.

При ультраструктурных исследованиях жгутиков важным моментом является гомогенность (однотипность) выявленных нарушений в конкретном изучаемом образце. Однотипные нарушения должны быть выявлены либо тотально во всех изученных ресничках или жгутиках, либо в подавляющем большинстве.

2.4.2 Прочие инструментальные методы

Наряду со специальными диагностическими методами, позволяющими установить диагноз, используют рутинные методы инструментальной и лабораторной диагностики, применяющиеся в пульмонологической и оториноларингологической практике, имеющие важное значение как на этапе первичной диагностики, так и при длительном динамическом наблюдении.

2.4.2.1 Определение функции внешнего дыхания

- Рекомендовано исследовать функцию внешнего дыхания при подозрении на ПЦД и у пациентов с ПЦД с целью определения и динамического контроля легочной функции при отсутствии возрастных или иных противопоказаний:

- спирометрия проводится в среднем каждые 3-6 месяцев (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, при необходимости – дополнительно исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов); - бодиплетизмография проводится по показаниям, в среднем – ежегодно, с целью определения и динамического контроля статических легочных объемов и бронхиального сопротивления [Савельев Б.П. Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. – М.: «Медицина», 2001: 231, Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. – М.: «Медпрактика-М», 2012: 176, Савушкина О.И., Черняк А.В. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2017. – 192с., Стручков П.В., Дроздов Д.В., Лукина О.Ф. Спирометрия: руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 112 с., Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319–338., Beydon N., Davis S.D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. Am. J. Respir. Crit.Care Med. 2007; 175 (12): 1304-1345, Barbatto A. et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J 2009; 34:1264-1276, Frey U., Merkus P.J.F.M. Paediatric Lung Function - European Respiratory Monograph 47, March 2010: 324, Green K, Buchvald FF, Marthin JK, Hanel B, Gustafsson PM, Nielsen KG. Ventilation inhomogeneity in children with primary ciliary dyskinesia. Thorax 2012; 67: 49–53, Strippolu M.P. et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. Eur Respir J 2012; 39:1482-1491 11.Eber E., Midulla F. et al. Paediatric Respiratory Medicine. ERS handbook, 1-st edition, 2013: 70-93, 107-113, 551-559, Boon M, Vermeulen FL, Gysemans W, Proesmans M, Jorissen M, De Boeck K.

Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2015; 70:339–345, Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement - *Am. J. Respir. Crit.Care Med.* 2019; 200 (8): 70-88.]

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *спирометрия не относится к наиболее чувствительным тестам легочной функции при ПЦД, но она является самым доступным методом тестирования в клинической практике [Савельев Б.П. Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. – М.: «Медицина», 2001: 231, Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. – М.: «Медпрактика-М», 2012: 176, Савушкина О.И., Черняк А.В. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2017. – 192с., Стручков П.В., Дроздов Д.В., Лукина О.Ф. Спирометрия: руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 112 с., Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338, Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement - *Am. J. Respir. Crit.Care Med.* 2019; 200 (8): 70-88]; в целом, качественное проведение спирометрии возможно у детей с 5-6 лет, если пациент может сознательно выполнить маневр форсированного выдоха; диагностическая ценность исследования у детей младше 5 лет ниже [Beydon N., Davis S.D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am. J. Respir. Crit.Care Med.* 2007; 175 (12): 1304-1345]. Спирометрия позволяет косвенно оценить легочные объемы [Савушкина О.И., Черняк А.В. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2017. – 192с]; по показаниям возможна более точная оценка статических легочных объемов и бронхиального сопротивления с помощью бодиплетизмографии[Стручков П.В, Винницкая Р.С., Люкевич И.А. Введение в функциональную диагностику внешнего дыхания. М., 1996. 72 с.,Кольцун С.С. Методы определения остаточного объема легких // Функциональная диагностика. 2003. №1. С.65–76, Черняк А.В. Измерение легочных объемов //Функциональная диагностика в пульмонологии: практическое руководство / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2009. с.36–62, Савушкина О.И, Черняк А.В., Науменко Г.В. Бодиплетизмография: теоретические и клинические аспекты. М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, 2014. 45 с.,Quanjer P.H. Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yemault J-C. Lung volumes and forced ventilator flows. Report Working Party Standartization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal.*

Official Statement of the European Respiratory Society // Eur. Respir. J. 1993. Vol.6, Suppl.16. P.5–40, Goldman M.D., Smith H.J., Ulmer W.T. Whole body plethysmography // Lung function testing / R.Gosselink, H.Stam (eds) // Eur. Respir. Monogr. 2005. Vol.10. P.15-43, Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №5. P.948–968, Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №3. P.511–522, Frey U., Merkus P.J.F.M. Paediatric Lung Function - European Respiratory Monograph 47, March 2010: 66-86, Eber E., Midulla F. at al. Paediatric Respiratory Medicine. ERS handbook, 1-st edition, 2013: 70-77]. Наиболее часто у пациентов с ПЦД выявляют обструктивные или сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции (в зависимости от объема и характера поражения бронхиального дерева) [Barbatto A. et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J 2009; 34:1264-127, Boon M, Vermeulen FL, Gysemans W, Proesmans M, Jorissen M, De Boeck K. Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. Thorax 2015; 70:339–345, Green K, Buchvald FF, Marthin JK, Hanel B, Gustafsson PM, Nielsen KG. Ventilation inhomogeneity in children with primary ciliary dyskinesia. Thorax 2012; 67: 49–53]. Данные исследования проводятся в соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов, бодиплетизмография.

Также для оценки легочных объемов и расчета индекса неоднородности вентиляции (LCI - Lung Clearance Index) предлагается использовать тест вымывания инертного газа при множественных выдохах (Multiple-Breath Inert Gas Washout; к примеру, вымывание азота кислородом); считается, что он с большей чувствительностью, нежели спирометрия, позволяет выявлять поражение мелких дыхательных путей, в том числе у детей дошкольного возраста [Robinson P.D. Goldman M.D. Gustafsson P.M Inert Gas Washout: Theoretical Background and Clinical Utility in Respiratory Disease Respiration 2009;78:339–355 <https://doi.org/10.1159/000225373>, Frey U., Merkus P.J.F.M. Paediatric Lung Function - European Respiratory Monograph 47, March 2010: 87-104, Eber E., Midulla F. at al. Paediatric Respiratory Medicine. ERS handbook, 1-st edition, 2013: 113-118, Robinson, P. D. et al. Consensus statement for

inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. Eur. Respir. J., 2013, 41: 507–522, Usemann J, Yammine S, Singer F, Latzin P. Inert gas washout: background and application in various lung diseases. Swiss Med Wkly. 2017 Aug 16;147: 14483. doi: 10.4414/smw.2017.14483. eCollection 2017. PMID: 28871575, Kinghorn B, McNamara S, Genatossio A, Sullivan E, Siegel M, Bauer I, Clem C, Johnson RC, Davis M, Griffiths A, Wheeler W, Johnson K, Davis SD, Leigh MW, Rosenfeld M, Pittman J. Comparison of Multiple Breath Washout and Spirometry in Children with Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis and Healthy Controls. Ann Am Thorac Soc. 2020 Sep;17(9):1085-1093. doi: 10.1513/AnnalsATS.201905-375OC. PMID: 32603187 Abstract].

- Рекомендовано проведение пульсоксиметрии и/или исследование газового состава крови (исследование уровня кислорода крови, исследование уровня углекислого газа в крови) всем пациентам с подозрением на ПЦД и всем пациентам с диагностированной ПЦД при каждой госпитализации; по показаниям (обострение хронического бронхолегочного процесса, наличие дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии) – чаще [Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, Snijders D, Maurer E, Lucas JS, Eber E, Karadag B, Pohunek P, Zivkovic Z, Escribano A, O'Callaghan C, Bush A, Kuehni CE Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. ERJ. 2012; 1(39) no. 6: 1482-1491, Eber E., Midulla F. et al. Paediatric Respiratory Medicine. ERS handbook, 1-st edition, 2013: 93-100, Fuger M, Aupiais C, Thouvenin G, Taytard J, Tamalet A, Escudier E, Boizeau P, Corvol H, Beydon N. Gas exchanges in children with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A retrospective study. Respir Physiol Neurobiol. 2018 May;251:1-7. doi: 10.1016/j.resp.2018.01.010].

(УУР – С, УДД – 5)

2.4.2.2 Лучевые методы

2.4.2.2.1 Методы визуализации легких

- Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки (Рентгенография легких, Рентгенография легких цифровая) пациентам с подозрением на ПЦД и пациентам с ПЦД с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) Sten-Erik Bergström, last updated: Feb 24, 2021 <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome/print>].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *рентгенография может выявить такие признаки, как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, консолидация (ателектазы), бронхоэктазы, буллы, выявить проявления бронхиальной обструкции: локальные*

участки вздутия легочной ткани, увеличение ретростернального пространства, уплощение диафрагмы, а также кифоз, утолщение бронхиальных стенок, слизистые пробки.

Частота определяется индивидуально, обычно ежегодно, по показаниям – чаще

Данный метод может быть недостаточно информативен для точного описания характера изменений в легких, но имеет меньшую лучевую нагрузку. В связи с чем рентгенография может быть полезна для оценки изменений в легких при изменении респираторных симптомов.

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости пациентам с подозрением на ПЦД и пациентам с ПЦД с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Feb;51(2):115-32. doi: 10.1002/ppul.23304, Dettmer S, Ringshausen F, Vogel-Claussen J, Fuge J, Faschkami A, Shin HO, Schwerk N, Welte T, Wacker F, Rademacher J. Computed tomography in adult patients with primary ciliary dyskinesia: Typical imaging findings. *PLoS One.* 2018 Feb 6;13(2):e0191457. doi: 10.1371/journal.pone.0191457].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *В настоящее время компьютерная томография является основным методом диагностики изменений в легких при ПЦД*

Компьютерная томография органов грудной полости (КТ) - экспертная методика для детализации изменений. Проводится низкодозная компьютерная томография (НДКТ) – снижение силы тока до 1 мА/кг массы для детей и молодых взрослых весом <50 кг в сочетании с напряжением на трубке 100 кВ. Выполняется на глубине вдоха, при невозможности задержки дыхания, детям до 3-х лет – в условиях седации. 1 раз в 2 года, при обострении – внеочередное исследование. Функциональное КТ-исследование органов грудной полости «на выдохе» для оценки бронхиальной обструкции при невозможности выполнения КИФВД.

Компьютерная томография проводится минимум однократно начиная с 5-7 летнего возраста (при возможности проведения исследования без седации и получения изображения хорошего качества)

2.4.2.2.2 Методы визуализации околоносовых пазух

-

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии ОНП (конусно-лучевая или мультиспиральная) ОНП при первичной оценке патологического процесса в околоносовых пазухах у пациентов с клиническими признаками ПЦД и при подготовке к каждому ринохирургическому вмешательству. [Pifferi M, Bush A, Caramella D, Di Cicco M, Zangani M, Chinellato I, et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J (2011) 37:566–71. doi:10.1183/09031936.00068810; Andrew K Pappa , Kelli M Sullivan, Erin M Lopez, Katherine N Adams, Adam M Zanation, Charles S Ebert Jr, Brian D Thorp, Brent A Senior, Margaret W Leigh, Mike R Knowles, Adam J Kimple. Sinus Development and Pneumatization in a Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. Am J Rhinol Allergy. 2021 Jan;35(1):72-76. doi: 10.1177/1945892420933175].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарии: рентгенография ОНП представляется малоинформативной. КТ ОНП производится в аксиальной плоскости с реконструкцией изображения в коронарной и сагиттальной проекциях. Детям не рекомендуется выполнение КТ ОНП без клинических показаний (с целью динамического наблюдения), т.к. это в значительной мере увеличивает суммарную лучевую нагрузку (в связи с необходимостью периодического выполнения КТ органов грудной клетки). Взрослым КТ ОНП проводится 1 раз в 1-2 года или чаще по показаниям. Помимо КТ-картины хронического риносинусита с полипами или без полипов характерным является аплазия или гипоплазия лобных и клиновидных пазух

Должны оцениваться: степень нарушения пневматизации околоносовых пазух, наличие полипов носа, послеоперационные костные изменения. Рентгенография ОНП не является информативным методом диагностики ХРС при ПЦД. МРТ околоносовых пазух также не может быть альтернативой КТ, т.к. не позволяет оценить состояние костных структур.

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г. № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани, спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа, магнитно-резонансная томография околоносовых пазух.

2.4.3 Оценка состояния органов репродуктивной системы и репродуктивной функции

Поскольку для первичной цилиарной дискинезии характерно нарушение фертильности, всем взрослым пациентам с ПЦД или подозрением на ПЦД проводится репродуктологическое обследование: у пациентов мужского пола – урологическое/андрологическое обследование, у

пациентов женского пола – гинекологическое обследование, при необходимости выполнение ультразвукового исследования половых органов, а также эндокринологического и других методов репродуктологического обследования.

- **Всем лицам мужского пола с ПЦД или с подозрением на ПЦД в возрасте старше 15 лет** с рекомендовано проведение стандартного спермиологического исследования спермограммы: светооптическое микроскопическое исследования (Микроскопическое исследование спермы/Спермограмма) с целью выявления нарушений подвижности жгутиков сперматозоидов, оценки возможности сохранения фертильности и тактики решения вопроса репродукции в случае нарушений фертильности [Vanaken GJ, Bassinet L, Boon M, Mani R, Honoré I, Papon JF, Cuppens H, Jaspers M, Lorent N, Coste A, Escudier E, Amselem S, Maitre B, Legendre M, Christin-Maitre S. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype-gene association. *Eur Respir J.* 2017 Nov 9;50(5):1700314. doi: 10.1183/13993003.00314-2017, Jayasena CN, Sironen A. *Diagnostics and Management of Male Infertility in Primary Ciliary Dyskinesia. Diagnostics (Basel).* 2021 Aug 26;11(9):1550. doi: 10.3390/diagnostics110915, Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) Sten-Erik Bergström, last updated: Feb 24, 2021 <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome/prin> Maimoona A Zariwala, MSc, PhD, FACMG, Michael R Knowles, MD, and Margaret W Leigh *Primary Ciliary Dyskinesia Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Last Update: December 5, 2019*<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/t>].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарии: при отсутствии азооспермии/криптозооспермии спермиологическое исследование (спермограмму) также следует выполнять взрослым пациентам с установленным диагнозом ПЦД в процессе динамического наблюдения с частотой , в среднем, 1 раз в год.

Пациентам с астенозооспермией с астеноатеозооспермией с общей подвижностью сперматозоидов 0-10% (показатель общей подвижности «PR» + «NP») прогрессивно подвижные – progressive motility «PR» и непрогрессивно подвижные – non-progressive motility, NP) и количеством неподвижных сперматозоидов – 90-100% после повторной(ых) спермограммы менее) рекомендовано рассмотреть проведение исследования ультраструктуры жгутиков сперматозоидов методом ЭМИС (ТЭМ), при возможности, молекулярно-генетического исследования на патогенные варианты в генах, связанных с развитием ПЦД и медико-генетического обследования и консультирования и их супругов.

При выявлении патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ПЦД, супругам может быть рекомендовано молекулярно-генетическое обследование на носительство

мутаций в соответствующих генах перед планированием деторождения, в том числе с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с целью рождения здорового потомства.

ВРТ-методы: экстракорпоральное оплодотворение методом ЭКО/ИКСИ (от англ. ICSI — IntraCytoplasmic Sperm Injection, букв. введение сперматозоида в цитоплазму, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида).

Медико-генетическое обследование при ПЦД должно включать проведение клинико-генетического обследования (прием и консультация врача-генетика), а также молекулярно-генетического исследования (анализ генов, ответственных за развитие ПЦД). Его необходимо выполнять до планирования беременности или проведения программ ЭКО/ИКСИ.

При необходимости выполнять другие генетические тесты, репродуктологические исследования.

По результатам лабораторных генетических исследований – необходимо повторное консультирование у врача-генетика.

При выявлении мутаций у пациентов с ПЦД (кроме доминантных форм) следует рекомендовать обследование супруга(и), а также родственников на носительство мутаций, связанных с развитием ПЦД.

В случаях высокого генетического риска супружеским парам может быть рекомендовано преимплантационное генетическое тестирование на ПЦД (ПГТ-М) или соответствующая пренатальная ДНК-диагностика [Maimoona A Zariwala, MSc, PhD, FACMG, Michael R Knowles, MD, and Margaret W Leigh Primary Ciliary Dyskinesia Adam MP, Ardingер НН, Pagon RA, et al., editors. Last Update: December 5, 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>].

•

2.4.4 Оценка состояния сердечно-сосудистой системы

• Рекомендовано проведение эхокардиографии и электрокардиографии (регистрация электрокардиограммы, расшифровка, интерпретация электрокардиографических данных) [Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Feb;51(2):115-32].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарий: средняя частота проведения Эхо-КГ – 1 р/год (представлена в п.5.2).

2.4.5 Исследование слуха и состояния среднего уха

- Рекомендуется проведение тональной пороговой аудиометрии всем пациентам с ПЦД и отоскопическими признаками поражения полостей среднего уха, а также при субъективном снижении слуха и/или появлении ушного шума; до и после курса терапии аминогликозидами, обладающими ототоксичностью.; при уже выявленной ранее тугоухости [Majithia A, Fong J, Hariri M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia- a longitudinal study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005;69(8):1061–4, Maimoona A Zariwala, MSc, PhD, FACMG, Michael R Knowles, MD, and Margaret W Leigh Primary Ciliary Dyskinesia Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Last Update: December 5, 2019<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>, Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol. 2016 Feb;51(2):115-32. doi: 10.1002/ppul.23304, akeuchi K, Kitano M, Sakaida H, Usui S, Masuda S, Ogawa S, Ikejiri M, Nagao M, Fujisawa T, Nakatani K. Analysis of Otologic Features of Patients With Primary Ciliary Dyskinesia. Otol Neurotol. 2017 Dec;38(10):e451-e456. doi: 10.1097/MAO.0000000000001599].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий: При ПЦД можно ожидать развитие кондуктивной тугоухости в связи с наличием хронического экссудативного среднего отита с прогрессирующими адгезивными и ретракционными изменениями, обычно рефрактерными к консервативному и хирургическому лечению, особенно в детском возрасте. Согласно ряду данных, можно ожидать улучшение слуха в виде повышения порогов звукопроводения в возрасте после 12-13 лет

Необходимо иметь настороженность в отношении развития сенсоневральной (или смешанной при наличии изначально кондуктивной тугоухости) у пациентов, получающих ототоксические препараты (прежде всего, системные антибиотики группы аминогликозидов по поводу резистентной грамм-отрицательной инфекции). Для детей младше 4-7 лет (в зависимости от способности к кооперации во время субъективного исследования слуха) альтернативными объективными методами являются регистрация вызванной отоакустической эмиссии (в случае отсутствия поражения среднего уха) и/или регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, ASSR-тест.

- Рекомендуется проведение акустической импедансометрии (тимпанометрии) с целью подтверждения и документации наличия экссудата в барабанной полости. [Majithia A, Fong J,

Hariri M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia - a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(8):1061–4, Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Feb;51(2):115-32. doi: 10.1002/ppul.23304, Takeuchi K, Kitano M, Sakaida H, Usui S, Masuda S, Ogawa S, Ikejiri M, Nagao M, Fujisawa T, Nakatani K. Analysis of Otologic Features of Patients With Primary Ciliary Dyskinesia. *Otol Neurotol.* 2017 Dec;38(10):e451-e456. doi: 10.1097/MAO.0000000000001599].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий: у пациентов с хроническим экссудативным средним отитом регистрируется тимпанограмма типа «В» (по Jerger). Согласно ряду данных, возможно ожидать улучшение показателей акустической импедансометрии в возрасте после 12-13 лет

После устранения экссудата из барабанной полости могут регистрироваться тимпанограммы типов «D» и «E» в связи с рубцовыми изменениями барабанной перепонки [R G Campbell I, C S Birman, L Morgan. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Dec;73(12):1630-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.08.024].

- Рекомендуется рассмотреть проведение трахеобронхоскопии с лечебной целью пациентам с ПЦД при клиническом ухудшении и/или при невозможности получения мокроты для микробиологического исследования [Carlens J, Fuge J, Price T, DeLuca DS, Price M, Hansen G, Schwerk N. Complications and risk factors in pediatric bronchoscopy in a tertiary pediatric respiratory center. *Pediatr Pulmonol.* 2018 May;53(5):619-627. doi: 10.1002/ppul.23957. Epub 2018 Feb 2, Ferraro VA, Baraldi E, Stabinger D, Zamunaro A, Zanconato S, Carraro S. Pediatric flexible bronchoscopy: A single-center report. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Aug;56(8):2634-2641. doi: 10.1002/ppul.25458]

Комментарий: Бронхоскопия пациентам ПЦД не проводится рутинно. Описано частое повышение температуры тела после исследования у данной категории пациентов, кроме того, при ПЦД, вследствие дефекта мукоцилиарного клиренса, нарушен механизм самоочистки остаточной жидкости после проведении трахеобронхоскопии.

2.5 Иные диагностические методы

2.5.1 Молекулярно-генетическое исследование

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования пациентам с подозрением на ПЦД с целью верификации диагноза и установления конкретной генетической формы [Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017 Jan 4;49(1):1601090, Maimoona A Zariwala, MSc, PhD, FACMG, Michael R Knowles, MD, and Margaret W Leigh Primary Ciliary Dyskinesia Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Last Update: December 5, 2019<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>].

Комментарий:

Генотипирование – диагностически значимым считают выявление биаллельной мутации (гомозиготной или компаунд-гетерозиготной).

К настоящему моменту наличие мутаций выявлено лишь у 50-75% пациентов с ПЦД; на сегодняшний день отсутствуют исследования, указывающие на возможность использования генетического обследования для установления диагноза. Вместе с тем, при наличии технических возможностей, проведение генотипирования целесообразно всем пациентам с ПЦД.

Генетическое тестирование идентифицирует ген примерно в ~ 65% случаев [Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017 Jan 4;49(1):1601090, Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, Rosenfeld M, Dell SD, Sagel SD, Milla C, Olivier KN, Sullivan KM, Zariwala MA, Pittman JE, Shapiro AJ, Carson JL, Krischer J, Hazucha MJ, Knowles MR. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. Ann Am Thorac Soc. 2016 Aug;13(8):1305-13. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC. Shapiro AJ, Davis SD].

Диагноз конкретной генетической формы первичной цилиарной дискинезии устанавливается у пробанда с вышеуказанными клиническими характеристиками и дуаллельными патогенными вариантами (или гетерозиготным патогенным вариантом в FOXJ1, или гемизиготным патогенным вариантом в PIH1D3 или OFD1 у мужчин), идентифицированными в одном из генов, перечисленных в Приложении А3.3.

Подходы к молекулярному тестированию могут включать:

- целевой анализ наиболее частых патогенных вариантов в конкретном гене (актуально в первую очередь для лиц определенной этнической принадлежности, Приложение А3.4);*
- целевое тестирование определенного гена;*

Однако в силу генетической гетерогенности предпочтительным является алгоритм :

- 1. анализ мультигенной панели;*
- 2. комплексное геномное тестирование (секвенирование экзома, секвенирование генома).*
- 3. анализ протяженных изменений в генах (делеций / дупликаций), поскольку простое секвенирование не идентифицирует такой тип изменений.*

Мультигенная панель с наибольшей вероятностью идентифицирует генетическую причину заболевания. Панель может включать не только гены ПЦД, но и гены других наследственных заболеваний, имеющих перекрестные симптомы с ПЦД, что позволит одновременно проводить дифференциальную диагностику различных состояний.. Известно, что протяженные делеции/дупликации характерны для выше перечисленных генов ПЦД, что диктует необходимость 3-го этапа.

Можно рассмотреть и возможность всестороннего геномного тестирования (которое не требует от клинициста определения, какой ген (ы) вероятно задействован). Чаще всего используется секвенирование экзома; также возможно секвенирование генома.

Основываясь на вышеперечисленной информации, в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ была разработана мультигенная кастомная панель, предназначенная для эффективной диагностики/дифференциальной диагностики ПЦД и других состояний, имеющих перекрестные симптомы с ПЦД. В панель вошли гены ПЦД, наиболее часто встречающиеся среди больных ПЦД, на долю которых приходится 3% и более случаев (CCDC39 (4-9%), CCDC40 (3-4%), CCDC103 (<4%), DNAH5 (15-29%), DNAH11 (6-9%), DNAI1 (2-10%), SPAG1 (<4%), ZMYND10 (<2-4%)), а также гены следующих заболеваний: муковисцидоз (CFTR), бронхоэктазия с повышенным содержанием хлоридов пота или без него (SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G), Изолированный гиперхлоридроз (CA12), Синдром Швахмана-Даймонда (СШД) (SBDS, DNAJC21, EFL1, SRP54). Исследование включает анализ кодирующих последовательной и областей экзон-интронных соединений указанных генов; для гена CFTR добавлены глубоко интронные участки с описанными патогенными вариантами.

Резюме консенсуса Рабочей группы по опубликованным данным о генетическом тестировании в диагностике первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) адаптировано из [Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C,

Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017 Jan 4;49(1):1601090].

1. Генетическое тестирование для подтверждения диагноза может быть выполнено у лиц с ПЦД, диагностированных другими способами (например, HSVA, TEM, IF), или у лиц с высоким клиническим подозрением на ПЦД (типичные клинические данные, низкий nNO) и при отсутствии других исследований, таких как как HSVA, TEM или IF. Отрицательный генетический тест не исключает ПЦД.

2. Генетическое тестирование также может быть выполнено для верификации диагноза и установления конкретной генетической формы у пациентов с явными клиническими признаками ПЦД и у которых HSVA, TEM или IF не подтвердили диагноз, как это может быть в случае пациентов с мутациями генов *DNAH11*, *CCNO*, *MCIDAS* или *RSPH*.

3. Генетическое тестирование и интерпретация результатов должны соответствовать национальным и международным рекомендациям [114, 115].

4. Анализ сегрегации аллелей в семье (особенно у обоих родителей) важен для подтверждения генотипа у пробандов (для различения гомозиготности и гетерозиготности, а также сложной гетерозиготности и сложного аллеля).

5. Генетическое тестирование пациентов и их родственников может быть необходимо для генетического консультирования и планирования деторождения.

7. В будущем генетическое тестирование может быть важным для лечения пациентов с учетом генотипа

HSVA: анализ с помощью высокоскоростной видеомикроскопии; TEM: трансмиссионная электронная микроскопия; IF: иммунофлуоресценция; nNO: назальный оксид азота.

2.5.2 Консультации специалистов

- Рекомендуется в ведении пациентов с ПЦД использовать мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) Sten-Erik Bergström, last updated: Feb 24, 2021 <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome/prin> Maimoona A Zariwala, MSc, PhD, FACMG, Michael R Knowles, MD, and Margaret W Leigh Primary Ciliary Dyskinesia Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors.

[Last Update: December 5, 2019https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/t](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/t) , Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, Chilvers MA, Ferkol TW, Zariwala MA, Sagel SD, Josephson M, Morgan L, Yilmaz O, Olivier KN, Milla C, Pittman JE, Daniels MLA, Jones MH, Janahi IA, Ware SM, Daniel SJ, Cooper ML, Nogee LM, Anton B, Eastvold T, Ehrne L, Guadagno E, Knowles MR, Leigh MW, Lavergne V; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jun 15;197(12):e24-e39. doi: 10.1164/rccm.201805-0819ST].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *пациентов с ПЦД наблюдает врач-пульмонолог (и/или, в детской практике, врач-педиатр, во взрослой – врач-терапевт), иногда – врач-инфекционист а также врач-генетик, врач-оториноларинголог при обострении хронического синусита и хронического среднего отита, диагностики или динамического наблюдения, внеплановая консультация при остром среднем отите, возникновении отореи, гнойном обострении хронического риносинусита врач-сурдолог-оториноларинголог –при необходимости контроля слуховой функции у пациентов с хроническим экссудативным средним отитом и получающих препараты, обладающие ототоксичностью , врач по лечебной физкультуре (или врач по медицинской реабилитации, или врача–физиотерапевт или специалист с высшим (немедицинским) образованием (инструктор–методист по лечебной физкультуре; или специалист со средним профессиональным (медицинским) образованием (инструктор по лечебной физкультуре, медицинская сестра по массажу, медицинская сестра по физиотерапии) - для обучения ингаляционной терапии, кинезитерапии, дыхательными тренажерами, консультация врача–кардиолога (врача-кардиолога детского) при наличии синдрома Картагенера и легочной гипертензии (легочного сердца), клинического фармаколога для решения сложных вопросов по терапии и предотвращению/лечению нежелательных явлений лекарственной терапии, консультации врача-фтизиатра при диагностике и терапии легочного микобактериоза , консультация врача-хирурга/врача-детского хирурга/торакального хирурга, со специализацией по трансплантологии, и др.пациентам мужского пола в возрасте с 15 лет - консультация врача-уролога/врача - уролога-андролога детского для оценки состояния репродуктивной системы и определения тактики дальнейшего наблюдения, врача- акушера-гинеколога пациенткам женского пола в декретированные сроки и при планировании и ведении беременности. Консультирование в процессе динамического наблюдения осуществляется по мере необходимости.*

...

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

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

Основными целями терапии являются

- *максимально возможное предупреждение прогрессирования и/или развития бронхоэктазов*
- *восстановление / сохранение нормальной легочной функции,*
- *восстановление / сохранение носового дыхания и слуха.*
- *обеспечение максимально высокого качества жизни пациента;*
- *предупреждение и лечение обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе;*
- *обеспечение профилактики осложнений;*
- *лечение осложнений*

Обострение хронического бронхолегочного процесса при ПЦД диагностируется при наличии 3 и более признаков [Lucas JS, Gahleitner F, Amorim A, Boon M, Brown P, Constant C, Cook S, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Mussaffi H, Haarman E, Harris A, Koerner-Rettberg C, Kuehni CE, Latzin P, Loebinger MR, Lorent N, Maitre B, Moreno-Galdó A, Nielsen KG, Özçelik U, Philipsen LKD, Pohunek P, Polverino E, Rademacher J, Robinson P, Snijders D, Yiallourous P, Carr SB. Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia: an expert consensus definition for use in clinical trials. ERJ Open Res. 2019 Feb 1;5(1):00147-2018]:

- усиление кашля;
- Изменение объема и/или цвета мокроты;
- усиление одышки (по ощущениям пациента или законных представителей);
- решение начать/изменить лечение противомикробными препаратами из-за предполагаемых легочных симптомов;
- недомогание, слабость, ощущение усталости или вялость;
- появление или усиление кровохарканья;
- повышение температуры >38 °С

Обязательные составляющие лечения:

- *Муколитическая терапия;*
- *Дренажное бронхоальвеолярное промывание и лечебная физкультура;*

- Антибактериальная терапия;
- Мероприятия, направленные на предупреждение и лечение обострения инфекционно-воспалительного процесса в околоносовых пазухах (ОНП) для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;
- Терапия хронического отита
- Терапия осложнений.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Муколитическая терапия

- Рекомендовано всем пациентам с ПЦД (за исключением имеющих медицинские противопоказания) проведение активной муколитической терапии с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации [Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, et al. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2017; **49**: 1601770. doi:[10.1183/13993003.01770-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.01770-2016)].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *выбор лекарственных средств определяется индивидуально.*

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению муколитиков.

Оценка эффективности лечения: клинически (оценка суточного количества мокроты, изменений ее консистенции, оценка степени дыхательной недостаточности).

Оценка безопасности лечения: клинически (специальных стандартизованных методик оценки безопасности этих лекарственных средств не существует).

Дополнительные замечания: все способы разжижения мокроты необходимо комбинировать с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии. Перед сеансом кинезитерапии желательна, а при наличии бронхообструкции – обязательно, перед ингаляциями муколитиков провести ингаляции бронхолитиков.

В клинической практике для муколитической терапии используются:

- 2 - 7% гипертонический раствор натрия хлорида в качестве монотерапии и/или с 0,1% натрием гиалуронатом применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей и является базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом]. Также может применяться 2-3% гипертонический раствор натрия хлорида, особенно у детей младшего возраста, у пациентов старшего поколения и для назального душа [].

- Рекомендовано рассмотреть для отдельных пациентов с ПЦД ингаляционное применение #дорназы альфа** с муколитической целью [Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MP, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J. 2009 Dec;34(6):1264-76, Alanin MC. Bacteriology and treatment of infections in the upper and lower airways in patients with primary ciliary dyskinesia: addressing the paranasal sinuses. Dan Med J. 2017 May;64(5):B5361, Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. Pneumologie. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756].

Комментарий: *имеются отдельные работы, в которых показана эффективность ингаляционного применения дорназы альфа**.*

- Рекомендовано ацетилцистеин** пациентам с ПЦД использовать, только при использовании аминогликозидов для профилактики снижения слуха. Не рекомендован пациентам с ПЦД для применения с муколитической целью в связи с отсутствием доказательств эффективности [Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MP, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J. 2009 Dec;34(6):1264-76, Alanin MC. Bacteriology and treatment of infections in the upper and lower airways in patients with primary ciliary dyskinesia: addressing the paranasal sinuses. Dan Med J. 2017 May;64(5):B5361, Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. Pneumologie. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756].

3.1.2 Бронхолитическая терапия

- Рекомендовано назначение ингаляционной бронхолитической терапии пациентам с ПЦД при наличии обратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции (прирост уровня ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика >15%) с целью улучшения эвакуации мокроты, перед применением ингаляцией антибактериальных препаратов, гипертонического раствора

натрия хлорида, перед кинезитерапией [Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. Int J Mol Sci. 2021 Sep 11;22(18):9834. doi: 10.3390/ijms22189834, Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. Pneumologie. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *противопоказанием является индивидуальная непереносимость.*

Пациентам с ПЦД в качестве бронхолитической терапии назначают бронхолитический препарат из групп: селективные β_2 -адреномиметики или адренергические средства в комбинации с антихолинергическими или антихолинергические средства либо другой препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям в режиме «по требованию»

*в режиме «по требованию» используется селективный бета-2-адреномиметик сальбутамол** в монотерапии или в сочетании с М-холинергическими препаратами (ипратропия бромид**) или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид**) либо другой препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям.*

*Использование дозированных аэрозольных ингаляторов обязательно со спейсером, при назначении ингаляционных бронхолитиков (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) (селективный бета-2-адреномиметик сальбутамол** в монотерапии или в сочетании с М-холинергическими препаратами (ипратропия бромид**) или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид**) либо другого препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям) пациентам с тяжелой бронхообструкцией ($ОФВ_1 < 30\%$ от должного) ингаляции должны проводиться при помощи небулайзера.*

Выбор пути введения препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей: предпочтение отдается ингаляционному пути введения.

Оценка эффективности лечения: клинически (симптомы бронхообструкции) и по данным спирометрии.

Оценка безопасности лечения: клинически и по результатам объективного осмотра (число сердечных сокращений, сердечный ритм).

Применение препаратов вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

- Пациентам с ПЦД в сочетании с ХОБЛ или астмой рекомендовано лечить согласно соответствующим с рекомендациям. Документирование обратимой обструкции воздушного потока должно выполняться с использованием соответствующих возрасту методик [Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MP, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J. 2009 Dec;34(6):1264-76, Alanin MC. Bacteriology and treatment of infections in the upper and lower airways in patients with primary ciliary dyskinesia: addressing the paranasal sinuses. Dan Med J. 2017 May;64(5):B5361, Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. Pneumologie. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756].

Комментарии: *Не всем пациентам следует назначать ингаляционную бронходилататорную терапию.*

3.1.3 Консервативное лечение ринусинусита и отита

- Рекомендуется пациентам с ПЦД промывание полости носа гипертоническим и изотоническим растворами натрия хлорида, применение назального душа с целью очистки носовых ходов.

Комментарий: *Ирригационная терапия оказывает положительное влияние при назальных симптомах (заложенность носа, постоянное выделение слизи) [1,3,4,5].*

- Рекомендуется лечение рецидивов рецидивирующего острого среднего отита у пациентов с ПЦД в соответствии с КР «Острый средний отит»

3.1.4 Антибактериальная терапия

- При обострении хронического бронхолегочного процесса рекомендуется назначение антибактериальных препаратов в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры

[3]. Антибактериальную терапию рекомендовано применять также при обострениях синусита в случае отсутствия эффекта от ирригационного лечения [3].

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 [1,3]. 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 2 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**, могут быть использованы цефалоспорины 2, 3 поколения.

3.1.4.1 Общие принципы антибактериальной терапии

- Следует рассмотреть возможность альтернативной тера применения ингаляционных противомикробных средств у пациентов, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, для уменьшения числа обострений.
- Профилактические пероральные противомикробные средства не следует назначать всем пациентам с ПЦД, но их необходимо рассмотреть, если требуются повторные курсы пероральных противомикробных средств.
- Высокие дозы пероральных противомикробных средств следует назначать при первых признаках ухудшения респираторных симптомов или ухудшения функции легких. Если отсутствует улучшение со стороны респираторных симптомов на пероральные противомикробные средства, следует назначить внутривенную терапию [Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MP, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J.* 2009 Dec;34(6):1264-76, Alanin MC. Bacteriology and treatment of infections in the upper and lower airways in patients with primary ciliary dyskinesia: addressing the paranasal sinuses. *Dan Med J.* 2017 May;64(5):B5361, Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H.

Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. Pneumologie. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756].

Согласно консенсусу «BEAT-PCD»

(Better Experimental Approaches to Treat PCD) [Marthin JK, Lucas JS, Boon M, Casaulta C, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hogg C, Maitre B, Marsh G, Martinu V, Moreno-Galdó A, Mussaffi H, Omran H, Pohunek P, Rindlisbacher B, Robinson P, Snijders D, Walker WT, Yiallouros P, Johansen HK, Nielsen KG. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. ERJ Open Res. 2021 Aug 2;7(3):00301-2021. doi: 10.1183/23120541.00301-2021]:

- *Следует использовать модифицированные критерии Лидса при установлении диагноза хронической инфекции легких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*;*
- *Диагноз хронической инфекции легких, вызванной НТМ, необходимо устанавливать на основании 1) легочных симптомов; 2) узловых или полостных процессов на рентгенограмме грудной клетки и/или бронхоэктазов; 3) положительных результатов посева, по крайней мере, из двух отдельных проб секрета из дыхательных путей или положительного посева образцов по крайней мере одной промывки или лаважа бронхов, или на основании результата гистологического исследования – обнаружение микобактерий в материале трансбронхиальной биопсии или биопсии легкого вместе с положительным высевом НТМ;*
- *при наличии высева *Pseudomonas aeruginosa* назначают антибактериальную терапию независимо от симптомов и результатов микроскопии;*
- *антибактериальную терапию при высевах *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (MSSA) назначают, если у пациента есть симптомы, свидетельствующие об обострении хронической инфекции;*
- *при высевах метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) антибактериальная терапия назначается независимо от симптомов и результатов микроскопии;*
- *антибактериальная терапия назначается независимо от симптомов и результатов микроскопии при высевах бактерий *B. ceratia complex*;*
- *необходимо отделять пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* в амбулаторных и стационарных условиях;*
- *Рекомендована антибактериальная терапия (курсы АБП в виде ингаляций через небулайзер или совместно с таблетированными формами, или внутривенно) всем пациентам с ПЦД, у которых отмечается обострение ПЦД (включая обострения на фоне острой респираторной инфекции) или выявляются новые патогенные возбудители респираторной*

инфекции при плановом микробиологическом исследовании с целью эрадикации причиннозначимых микроорганизмов [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.].

(УУР – В, УДД – 2).

Комментарий: Для грамотрицательной микрофлоры (*P. aeruginosa*), *MRSA*, нетуберкулезных микобактерий или при их хроническом высеве значение имеет любое количество колоний, определенное по результатам микробиологического исследования.

- При проведении антибактериальной терапии (АБТ) бактериальной инфекции в бронхолегочной системе пациентам с ПЦД рекомендовано ориентироваться на чувствительность выделенного микроорганизма (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *MSSA*, *MRSA*, *Pseudomonas aeruginosa*, и др.) к противомикробным препаратам с целью повышения эффективности лечения [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

- (УУР – С, УДД –5).

Комментарии:

- **Противопоказания:** определяются индивидуально и зависят от индивидуальной непереносимости (в том числе аллергии), характера сопутствующих заболеваний (главным образом заболевания печени и почек) и возраста пациента.

- **Выбор лекарственных средств** определяется: видом возбудителя, выявленного у пациента; чувствительностью возбудителя (*in vitro*) к данному АБП; фазой заболевания (обострения – ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция – впервые выявленный возбудитель); эффективностью терапии предшествующего обострения легочной инфекции

- **Выбор пути введения** определяется: видом возбудителя, выявленного у пациента; фазой заболевания (обострение – ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция – впервые выявленный возбудитель); местом оказания медицинской помощи (амбулаторная – стационарная); эффективностью предшествующей антибактериальной терапии.

- Внутривенное введение антибиотиков начинается в стационаре с курсом лечения до 14 и более дней. Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный,

имплантируемый***), которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ, 2019 (<https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>) с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 31.12.2018 № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг». Лечение может проводиться в стационаре и в амбулаторных условиях.

- **Оценка эффективности АБТ:** клинически (лихорадка, респираторные симптомы), по данным лабораторных методов обследования (лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка, по показаниям - прокальцитонина (исследование уровня прокальцитонина в крови)) и по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, персистенция, суперинфекция, снижение выделения возбудителя $<10^4$ колониеобразующих единиц или отрицательный результат посева и т.д.).

- **Оценка безопасности лечения:** зависит от применяемого лекарственного средства (ЛС) и проводится с учетом возможных нежелательных явлений.

- **Дополнительные замечания:**

1. При назначении АБП следует использовать комбинации ЛС с различным механизмом действия (например, β -лактамы антибиотики в комбинации с аминогликозидами). При выделении в мокроте пациента одновременно двух микроорганизмов выбор АБП зависит от свойств более резистентного возбудителя.

2. Одновременное назначение препаратов для ингаляционного и внутривенного путей введения одной фармакологической группы не рекомендуется. Возможно назначение ингаляционной и внутривенной АБТ одновременно по решению консилиума специалистов и с учетом фармакологической группы препаратов.

3. Применение АБП в виде ингаляций через небулайзер:

- может проводиться как в стационаре, так и в домашних условиях;

- для решения вопроса о назначении ингаляционной терапии следует провести спирометрию до первой ингаляции антибиотика и через несколько минут после ингаляции (для выявления возможного бронхоспазма (при отсутствии возрастных и/или иных противопоказаний)) (см. раздел «Бронхолитическая терапия») - перед ингаляцией АБП необходимо провести ингаляцию

бронхолитика (препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей). Симпатомиметики для ингаляционного применения, например, сальбутамол** 2,5 мг через небулайзер (или дозированный аэрозольный ингалятор по 200 – 400 мкг с использованием спейсера) за 15-30 минут до ингаляции антибиотика в монотерапии или в сочетании с М-холинергическими препаратами (ипратропия бромид**) или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид**) или другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, муколитиков, а также дренаж;

- при ингаляции АБП в домашних условиях желательно использовать небулайзер, оснащенный фильтром для выдыхаемого воздуха;

- при ингаляции АБП предпочтительнее применять мундштук, по сравнению с маской. Следует рекомендовать пациентам переходить на применение мундштука в максимально ранние сроки, как правило, с 3-х летнего возраста [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Вдыхание препарата лучше осуществлять через рот, применение носовых зажимов во время ингаляции увеличивает эффективность лечения;

- при проведении ингаляций в условиях медицинской организации и амбулаторно пациенты с ПЦД, должны пользоваться индивидуальным небулайзером с возможностью замены каждые 3 месяца комплекта распылителя и трубки воздуховода и фильтра;

- оптимальным небулайзером для пациента с ПЦД является ингаляционный прибор с низкочастотным компрессором (уровень потока сжатого воздуха до 6 л/мин), с производительностью 450 мг/мин, снабженный системой контроля инспираторного потока и системой клапанов вдоха и выдоха, позволяющей сократить потери медикамента в окружающую среду, обеспечивающий максимальную эффективность терапии, приспособленный к химической и термической дезинфекции и к автоклавированию;

- для введения медикамента в ОНП применяется небулайзер с универсальной ингаляционной системой функции пульсирующей подачи аэрозоля;

- в качестве мобильного устройства возможно использование мэш-небулайзера - Ингаляционного прибора с емкостью для лекарства с генератором аэрозоля (mesh), камерой распылителя, блоком управления и приспособлением для очистки генератора аэрозоля (Ингаляционный прибор Velox тип 055 с принадлежностями) с производительностью не менее 457 мг/мин, с системой клапанов вдоха и выдоха и накопителем для аэрозоля, с устройством

для очистки мембраны, с нераспыляемым (остаточным) объемом не более 0,5 мл. Все части мэш-небулайзера должны подлежать термической дезинфекции. Для пациента с ПЦД важно производить замену компонентов мэш-небулайзера каждые 3 месяца [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

4. Применение АБП внутрь используется для терапии обострений ПЦД в домашних условиях или для профилактического лечения пациентов, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, *V.сerasia*, *MRSA*, *HTMB*.

5. Применение АБП внутривенно показано:

- при тяжелых обострениях (лечение в условиях медицинской организации) (одним, а при необходимости - двумя препаратами в соответствии с результатами микробиологического исследования);

- в тех случаях, когда применение АБП внутрь и ингаляционно оказалось неэффективным;

- для плановой терапии пациентов, инфицированных *P. aeruginosa*, *MRSA*, нетуберкулезных микобактерий;

- при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у пациентов, получающих АБП внутрь.

6. Организация внутривенной терапии в амбулаторных условиях способствует повышению комплаентности, профилактике обострений. Пребывание в больнице тяготеет риском перекрестного и суперинфицирования резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов, стрессом, пропуском школьных занятий. Кроме того, пребывание пациента в стационаре значительно дороже, чем амбулаторное лечение. Катетеризация вен давно стала рутинной медицинской процедурой в мире для обеспечения различных видов внутривенной терапии. Проведение внутривенной терапии через периферический венозный катетер (катетер периферический) или порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***) является практически безопасным, если соблюдаются основные условия: метод должен стать постоянным и привычным в практике, должен быть обеспечен безупречный уход за катетером. Катетер устанавливается в условиях дневного стационара или выездной бригадой на дому [**Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Комментарии:

Нет никаких доказательств, чтобы рекомендовать использование профилактических пероральных противомикробных препаратов для всех пациентов.

Высокие дозы пероральных противомикробных препаратов рекомендуются при первых признаках ухудшения респираторных симптомов или ухудшения функции легких.

По возможности, противомикробные препараты следует выбирать на основании посева мокроты или мазка от кашля и чувствительности. Иногда может потребоваться бронхоальвеолярный лаваж для получения адекватных образцов у детей, не выделяющих мокроту.

Нет данных о роли внутривенных противомикробных препаратов при ПЦД.

У пациентов с частыми обострениями и снижением функции легких следует рассмотреть возможность проведения регулярной 1 раз в квартал внутривенной терапии. Однако контролируемых испытаний этого подхода при ПЦД не проводилось.

3.1.4.1.1 Терапия обострений при ПЦД и рекомендуемые противомикробные препараты: дети – взрослые

Таблица Терапия обострений при ПЦД и рекомендуемые противомикробные препараты: дети - взрослые.

Микроорганизм	Рекомендуемая терапия первой линии	Продолжительность лечения	Рекомендуемая терапия второй линии	Продолжительность лечения
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Взрослые : Амоксициллин** 500 мг три раза в день	14 дней	Доксициклин** 100 мг два раза в день	14 дней
	Дети : 60-90 мг/кг в три приема	14 дней		14 дней
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Взрослые : Амоксициллин +=Клавулановая кислота** 625 по одной таблетке три раза в день	14 дней	Кларитромицин** 500 мг два раза в день Или Доксициклин** 100 мг два раза в день Или #Ципрофлоксацин*	14 дней

			* 500 мг или 750 мг два раза в день	
	Дети с массой тела до 45 кг в первый день - 4 мг/кг, в последующие дни - 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	14 дней	Кларитромицин** 15 мг/кг (в 2 приема) Доксициклин** Дети с массой тела до 45 кг в первый день - 4 мг/кг, в последующие дни - 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым (в 2 приема)	14 дней
Колиформные бактерии, например, клебсиеллы, энтеробактерии.	Перорально #Ципрофлоксацин** 500 мг два раза в день или 750 мг два раза в день	14 дней	Внутривенно Цефтриаксон** 2г один раз в день	14 дней
	Дети #Ципрофлоксацин** <1 мес. 30 мг/кг; >1 мес. 40 мг/кг (750 мг - макс.) 2 раза	14 дней	Цефтриаксон** 50-80 мг/кг 1-2 раза	14 дней
	Дети #Ципрофлоксацин** внутривенно 10 мг/кг 2 раза	14 дней		

Подходы к антибактериальной терапии при ПЦД

Бактериальный патоген	Обострение легкой-средней степени тяжести (оральная терапия)	Обострение от умеренной до тяжелой степени тяжести (внутривенная терапия)
Начальная эмпирическая терапия*	Дети: Амоксициллин**, Амоксициллин+Клавулановая кислота** Взрослые: Амоксициллин**, Амоксициллин+Клавулановая кислота** или Доксициклин**† Дети (#Ципрофлоксацин**), взрослые: Ципрофлоксацин**, если высеивается <i>P.aeruginosa</i>	Дети и взрослые: Ампициллин**, Цефотаксим** или Цефтриаксон** (Амоксициллин**, Амоксициллин+Клавулановая кислота** или Цефуросим**‡) Дети и взрослые: Пиперациллин+Тазобактам, Тикарциллин+Клавулановая кислота или Цефтазидим** в сочетании с тобрамицином**§ в случае тяжелой формы или <i>P. aeruginosa</i> в

		современной культуре.
Специфические возбудители		
<i>H. influenzae</i> β-lactamase–ve β-lactamase +ve	Амоксициллин** Амоксициллин+Клавулановая кислота** или Доксициклин** †	Ампициллин** (Амоксициллин** †) Цефотаксим** или Цефтриаксон** (Амоксициллин+Клавулановая кислота** или Цефуросксим** †),
<i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин**	Бензилпенициллин**, Ампициллин** (Амоксициллин** †)
<i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин+Клавуланат**	Цефотаксим** или Цефтриаксон** (Амоксициллин+Клавулановая кислота** или Цефуросксимом** †)
MSSA		
MRSA	Как при муковисцидозе	Как при муковисцидозе
<i>P. aeruginosa</i>	детям #Ципрофлоксацин** (не более 14 дней) взрослым Ципрофлоксацин** (не более 14 дней)	Дети и взрослые: Пиперациллин+тазобактам, Тикарциллин+Клавулановая кислота или Цефтазидим** в сочетании с Тобрамицином** §
NTMB	см раздел	см раздел

Приложение 3: Длительные режимы приема антибиотиков

Препарат	Путь введения	Доза - Взрослые
Гентамицин**	Через небулайзер	80 мг два раза в день
Тобрамицин**	Через небулайзер	160 мг два раза в день
Тобрамицин**	Через небулайзер	300 мг два раза в день
Колистиметат натрия**	Через небулайзер	1 -2 млн.ед. два раза в день
Азитромицин**	Перорально	250 мг три раза в неделю
Доксициклин**	Перорально	100 мг один раз в день
Амоксициллин**	Перорально	250 мг два раза в день
Амоксициллин+ Клавулановая кислота**	Перорально	375 мг два раза в день

Примечание :

* Помимо клинической тяжести, начальная эмпирическая терапия также определяется предыдущими результатами посева из нижних дыхательных путей (мокрота, БАЛ/смывы при бронхоскопии), местной чувствительностью к антибиотикам и предыдущими ответами на лечение антибиотиками. У детей при отсутствии результатов предыдущего посева из нижних дыхательных путей назначаемая эмпирическая антибактериальная терапия должна быть активной против *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*.

^ Необходима консультация клинического фармаколога, если в анамнезе имеется гиперчувствительность к противомикробным препаратам или серьезные побочные эффекты противомикробных препаратов, а также когда могут возникнуть серьезные лекарственные взаимодействия. В частности, пожилым людям следует с осторожностью назначать аминогликозиды, макролиды и фторхинолоны.

† Доксциклин применяется только у взрослых и детей с 8 лет.

§ Хотя лечение инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, с помощью комбинированной терапии бета-лактамом и аминогликозидными антибиотиками не дает дополнительных клинических преимуществ и связано с большим количеством побочных эффектов, чем использование одного бета-лактамо АБП, роль терапии одного бета-лактама для *P. aeruginosa* и других респираторных инфекций не доказаны. При обнаружении полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* по-прежнему следует применять комбинированную терапию.

¶ Лечение MRSA проводить в соответствии с чувствительностью к АБП. Требуется консультация клинического фармаколога. Решение о том, когда лечить микобактериоз легких и какие АБП использовать, осложняется высоким уровнем устойчивости к противомикробным препаратам, проявляемым этими штаммами, и необходимостью длительных терапевтических курсов, включающих несколько комбинаций АБП, которые могут вызвать НПЯ

3.1.4.2 Антибактериальная терапия при высеве метициллинчувствительного *Staphylococcus aureus* (MSSA) и *Haemophilus influenzae*

- Рекомендовано при выборе антибактериальных препаратов для терапии пациентов с ПЦД с высевом *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* применять ЛС в соответствии с чувствительностью с целью эрадикации причиннозначимого возбудителя (препараты, дозировки и кратность введения, представлены в таблицах 10,11) [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

(УУР – С, УДД – 5).

Таблица 10. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с ПЦД, при высеве из мокроты/ бронхиального секрета *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Антибактериальный препарат	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин+[Клавулановая кислота]** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее	60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	1,5-2 г (расчет по амоксициллину)	Внутрь	2-3
	90-120 мг/кг	3,6-4,8 г	В/в	3-4

40 кг)				
Оксациллин**	200-300 мг/кг	4-12 г	В/в	4-6
Цефалексин** (капсулы 250 мг противопоказаны детям до 10 лет, таблетки 250 мг – противопоказаны детям до 7 лет)	25-50-100 мг/кг	2-4 г	Внутри	3-4
Цефазолин**	100-150 мг/кг	4-6 г	В/в	2-3
Цефуросим** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – противопоказаны детям до 3 лет)	20 -30 мг/кг	0,5 – 1 г	Внутри	2
	150-200мг/кг	3–9 г	В/в	3-4
Цефтриаксон**	50-80 мг/кг	4 г	В/в	1-2
Цефепим** (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	100–150 мг/кг	4-6 г	В/в	2-3
Азитромицин** (таблетки 125 мг – противопоказаны до 3 лет, суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 6 мес.)	>6 мес.-10 мг/кг	500 мг	Внутри	1 Курс 7-10 дней
Кларитромицин** (таблетки – противопоказаны детям до 12 лет)	15 мг/кг	1 г	Внутри	2
Джозамицин** (противопоказание - при массе тела более 10 кг)	40–50 мг/кг	1-3г	Внутри	2-3

Клиндамицин** (р-р для в/в и в/м введения противопоказан детям до 3 лет, капсулы противопоказаны детям до 8 лет с массой тела до 25кг)	20-40 мг/кг	1,8-2,4г	Внутрь	3-4
	Детям старше 3х лет 40мг/кг	2,4-2,7 г	В/в	3-4
Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	Детям с массой тела менее 45 кг в первый день лечения 4 мг/кг, в последующие дни - 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	1 день-200 мг затем 100 мг один раз в сутки	Внутрь	1- 2
Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 6 недель, таблетки противопоказаны детям до 3 лет, раствор для инфузий противопоказан детям до 3 лет)	6-10 мг/кг по триметоприму при тяжелой инфекции возможно увеличение дозы на 50%	320 мг по триметоприму	Внутрь В/в	2
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	250 мг (в первые 2-3 дня лечения доза может быть увеличена в 2 раза)	500мг (в первые 2-3 дня лечения доза может быть увеличена в 2 раза)	Ингаляции	2

Таблица 11. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с ПЦД, при высеве из мокроты/бронхиального секрета *Haemophilus influenzae*

Антибиотик	Суточные дозы для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амоксициллин**	60-90 мг/кг	1,5-2 г	Внутрь	2-3

Амоксициллин+[Клавулановая кислота]** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела менее 40 кг)	60-90 мг/кг (расчет по амоксициллину)	1,5-2 г (расчет по амоксициллину)	Внутрь	2-3
	90-120 мг/кг	3,6-4,8	В/в	3-4
Цефуросим** (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – противопоказаны детям до 3 лет)	20 -30 мг/кг	0,5 – 1 г	Внутрь	2
	150- 200мг/кг	3–9 г	В/в	3-4
Цефиксим (суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 6 месяцев, таблетки диспергируемые противопоказаны детям с массой тела до 25 кг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой и капсулы противопоказаны детям до 12 лет)	8мг/кг	400 мг	Внутрь	1-2
Цефтриаксон**	50-80 мг/кг	4 г	В/в	1-2
Цефотаксим**	100-150 мг/кг	2-8 г	В/в	2-4
Цефепим** (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	Дети с массой тела<40кг 100–150 мг/кг; Детям с массой тела >40 кг – 4-6г–	4-6 г	В/в	2-3
Доксициклин**	Дети с массой тела	1 день-200 мг	Внутрь	1- 2

(противопоказан детям до 8 лет)	до 45 кг в первый день - 4 мг/кг, в последующие дни - 2-4 мг/кг. Детям с массой тела более 45 кг - как взрослым	затем 100 мг один раз в сутки		
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	500 -1000 мг	1000мг	Ингаляции	2

3.1.4.3 Антибактериальная терапия при *MRSA* (метициллинрезистентный стафилококк) – инфекции

(см Клинические рекомендации по МВ)

3.1.4.4 Антибактериальная терапия при выявлении в мокроте/бронхиальном секрете *P.aeruginosa*

- Рекомендуется одновременное назначение 2–3 противомикробных препаратов из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P.aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта (эрадикации *P. aeruginosa*) (табл.13) [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами 3–4 поколения (табл.13). Целесообразно периодически менять комбинации антибиотиков, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию

В тяжелых случаях, при нестабильном состоянии, допускается непрерывное применение препарата [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Решение о назначении незарегистрированных препаратов по жизненным показаниям принимается консилиумом федеральной медицинской организации; ввоз препарата осуществляется в соответствии с законодательной базой для обеспечения пациентов незарегистрированными в РФ лекарственными препаратами по жизненным показаниям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О

порядке применения лекарственных средств у пациентов по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494).

Таблица 13. Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с ПЦД, при высеве из мокроты/бронхиального секрета *P. aeruginosa*.

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Суточные дозы для взрослых	Способ введения	Кратность введения
Амикацин**	20-30мг/кг	700 – 1500 г	в/в	1
Гентамицин**	10 мг/кг	10 мг/кг	в/в	1
Ципрофлоксацин** (противопоказан детям с муковисцидозом до 5 лет)	#<1 мес. 30 мг/кг; >1 мес. 40 мг/кг (750 мг - макс.)	1,5 г	Внутрь	2
	10 мг/кг	800 мг	в/в	2
#Левифлоксацин ** (противопоказан до 18 лет)	16–20 мг/кг	500-1000 мг/сут	Внутрь	1-2
	16–20 мг/кг	1000 мг	в/в	2
Цефтазидим**	150 – 250 мг/кг	6-9 г	в/в	2-3
Цефепим** (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	100–150 мг/кг	4-6 г	в/в	2-3
Цефепим+[сульбактам] (противопоказан детям до 2 мес. жизни)	с 2 месяцев - 50-80 мг/кг	4 г	в/в	2-3
Цефтазидим + [авибактам] **	до 18 лет не	750/1500 мг	в/в	3

	применяется			
Цефтолозан + [Тазобактам]**	#90-120 мг/кг	9 г	в/в	3 (в случае, если МПК для P.aeruginosa равна или более 2 мг/л - 30-40 мг/кг (по цефтолозану) 4 введения в сутки (каждые 6 часов))
Пиперациллин+ [Тазобактам] (противопоказан детям до 2 лет)	270-360 мг/кг	13,5 г	в/в	3-4
Цефоперазон+[Сульбактам]**	150-200 мг/кг	8 г	в/в	2
Азтреонам (противопоказан до возраста 9 мес.)	150-250 мг/кг	8 г	в/в	4
Имипенем+ Циластатин** (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	50 – 100 мг/кг по имипенему	2-4 г	в/в	3-4
Меропенем** (противопоказан детям до 3 мес. жизни)	60-120 мг/кг	3-6 г	в/в	3
Дорипенем	до 18 лет не применяется	3000 мг	в/в	3
Фосфомицин** (противопоказан детям до 12 лет)	0,2 – 0,4 г/кг	10 – 12 г	в/в	3-4

Примечания:

#Применение лекарственного препарата у детей вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии) при наличии подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет

При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее – по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (часть 15 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и пункт 6 Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, утвержденного приказом Минздрава России от 14.01.2019 №4н). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента.

Решение о назначении незарегистрированных препаратов по жизненным показаниям принимается консилиумом федеральной медицинской организации; ввоз препарата осуществляется в соответствии с законодательной базой для обеспечения пациентов незарегистрированными в РФ лекарственными препаратами по жизненным показаниям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494).

- Рекомендуется рассмотреть проведение профилактических курсов антибактериальной терапии при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa*, для увеличения продолжительности жизни пациентов [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.]. (УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: следует помнить, что проведение профилактических курсов антибактериальной терапии практически не сказывается на устойчивости штаммов микроорганизмов только при своевременной смене применяемых препаратов.

При частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе следует увеличивать продолжительность курсов антибактериальной терапии до 3 недель и более, использовать внутривенный способ введения и /или сокращать интервалы между курсами и/или между курсами в/в терапии применять ципрофлоксацин** в таблетках. Ципрофлоксацин** применяется также при каждой острой респираторной инфекции и обострении бронхолегочного процесса легкой степени)[Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.]. У детей младше 5 лет назначать ципрофлоксацин** по решению врачебного консилиума ввиду отсутствия альтернативного АБП.

Стратегия антибиотикотерапии *P. aeruginosa* инфекции при ПЦД

Эрадикация *Pseudomonas aeruginosa* при первичном высеве

- При отсутствии у пациента клинически значимых респираторных симптомов, при минимальных структурных изменениях в лёгких и при условии проведения бактериологического мониторинга не реже 4-х раз в год рекомендуется проведение одного из 2-х режимов антибактериальной терапии с целью эрадикации *P. aeruginosa* для увеличения продолжительности жизни и профилактики снижения функции легких для всех возрастов пациентов [10, 11, 31]:

- ингаляции тобрамицина** в виде раствора 300 мг х 2 раза в день или в виде капсул с порошком для ингаляций (обе лекарственные формы противопоказаны для детей до 6 лет) 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.] (УУР – А, УДД – 2), возможна комбинация с ципрофлоксацином** (табл.13) в течение 3-х недель [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.] (УУР – А, УДД – 2).

- или

- комбинация ингаляционного колистиметата натрия** (1млн. ЕД х 2 раза в день у детей младше 8-10 лет, 2 млн. ЕД х 2 раза в день у пациентов 8-10 лет и старше) (для детей младше 6 лет назначать по решению врачебного консилиума) [Ошибка! Источник ссылки не найден.] в течение 3-х месяцев в сочетании с ципрофлоксацином** (табл.13) per os из расчета 30-40 мг/кг/сутки в два приёма в течение от 3 недель до 3-х месяцев в зависимости от возраста [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.]

- (УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: в настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного тобрамицина** доказана у детей с 6 месячного возраста [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

В случае использования ингаляционного антибиотика впервые, первая ингаляция должна проводиться под врачебным наблюдением. При наличии явлений бронхоспазма за 10-15 минут до ингаляции следует использовать бронхолитики.

*Через 7 – 14 дней после окончания курса антибактериальной терапии необходимо провести бактериологическое исследование мокроты (глубокого орофарингеального мазка [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]) для оценки эффективности эрадикационной терапии [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].*

*У стабильных пациентов с более тяжёлым заболеванием лёгких (при наличии сформировавшихся бронхоэктазов, ателектазах, низкими функциональными показателями), в отсутствие должного бактериологического контроля (реже, чем 1 раз в 3 месяца) возможно иницирующее длительное применение ингаляций тобрамицина в непрерывном режиме до 3-6 месяцев (по решению лечащего врача) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Возможно добавление к терапии перорального ципрофлоксацина в течение 3-4 недель [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].*

- При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолёгочного процесса, у некомплаентных пациентов рекомендован 2 курс внутривенной комбинированной (два препарата) антисинегнойной терапии с целью эрадикации возбудителя не менее 10 дней [**Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Терапия внутривенным цефтазидимом и тобрамицином более распространена, чем комбинация карбапенема, реже проводят терапию либо внутривенным цефтазидимом, либо карбапенемом [Crowley S, Holgersen MG, Nielsen KG. Variation in treatment strategies for the eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in primary ciliary dyskinesia across European centers. *Chron Respir Dis*. 2019 Jan-Dec;16:1479972318787919. doi: 10.1177/1479972318787919].

(УУР –С, УДД-5).

Комментарии: *предпочтение отдаётся комбинации цефтазидима** с аминогликозидами (тобрамицин** или амикацин**). В случае сочетания *P. aeruginosa* со *S. aureus* рекомендуется комбинация меропенема** с тобрамицином** или амикацином** (табл. 13) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].*

Контроль эффективности также показан через 7-14 дней после окончания терапии.

Интермиттирующая и хроническая инфекции *P. aeruginosa*

При интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* возможность санации мокроты пациентов с ПЦД значительно выше, чем при хронической. Рекомендовано, если эрадикация *P.aeruginosa* после проведенного курса антибиотикотерапии у пациента с ПЦД не произошла и у пациента развилась хроническая синегнойная инфекция, назначение ингаляционной противосинегнойной терапии (тобрамицин** (капсулы с порошком для ингаляций, раствор для ингаляций) или колистиметат натрия (раствор для ингаляций)) (табл. 14) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: позволяет уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса, степень выраженности респираторных проявлений, сократить число курсов таблетированной или внутривенной антибактериальной терапии и улучшить показатели функции внешнего дыхания [**Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Таблица 14. Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции [**Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Ингаляции Тобрамицина** в растворе для ингаляций 300 мг или Тобрамицина** в капсулах с порошком для ингаляций - 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год (обе лекарственные формы противопоказаны детям до 6 лет)
или
раствор для ингаляций Колистиметат натрия** 1-4 млн. ЕД/24 час постоянно или другой антибиотик в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки (противопоказан детям до 6 лет)
У пациентов с прогрессирующим снижением функции легких и частых обострениях, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает: 2-х недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 месяца
<u>Препараты для внутривенного введения:</u> Тобрамицин** 10 мг/кг или Амикацин** 20 мг/кг 1раз в день или Тобрамицин** 10-12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1-2мкг/мл) +Цефтазидим** 150-200 мг/кг в день в/вили + Меропенем** 60-120мг/кг/24час в/в или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки. При клинической нестабильности, в т.ч., при присоединении острой респираторной инфекции: увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальной терапии до 3 нед. и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием Ципрофлоксацина**/#Офлоксацина** 20-40мг/кг/сутки внутрь между курсами в/в антибактериальной терапии, а также непрерывная ингаляционная антибактериальная терапия курсами Тобрамицина** и Колистиметата натрия** (обе лекарственные формы противопоказаны детям до 6 лет)

Примечание:

применение у детей лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и ребенка в возрасте старше 15 лет;

Тобрамицин** (раствор для ингаляций), Тобрамицин** (капсулы с порошком для ингаляций), Колистиметат натрия (раствор для ингаляций) -противопоказаны детям до 6 лет);

Офлоксацин – противопоказан детям (до 18 лет);

Противопоказания для остальных ЛС – см. табл.13.

Комментарии :

*Исследований использования ингаляционных антибиотиков при ПЦД не проводилось. Однако, экстраполируя опыт МВ по искоренению *Pseudomonas aeruginosa* [13], при первых признаках роста *Pseudomonas aeruginosa* следует рассмотреть возможность применения ингаляционного тобрамицина (300 мг небулайзера два раза в день) в течение 28 дней .*

Ингаляционный гентамицин (80 мг при вдыхании дважды в день) также можно рассмотреть, если лечение тобрамицина не возможно.

Исследование ингаляционного лечения гентамицином в течение 12 месяцев продемонстрировало 31% эрадикацию у пациентов с бронхоэктазами без МВ, инфицированных синегнойной палочкой [8] , [14] .

В 43% центров при первом выделении РА используют комбинацию перорального ципрофлоксацина и ингаляционного колистиметата натрия

В 51% центре предпочтительным методом лечения хронической РА-инфекции является ингаляционный колистиметат натрия.

*Crowley S, Holgersen MG, Nielsen KG. Variation in treatment strategies for the eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in primary ciliary dyskinesia across European centers. Chron Respir Dis.2019 Jan-Dec;16:1479972318787919.doi: 10.1177/1479972318787919.*

*В целом ретроспективное исследование эрадикации *Pseudomonas* у пациентов с бронхоэктазами без МВ, включая несколько методов эрадикационной терапии (в / в антибиотики, в / в плюс пероральные антибиотики и пероральные плюс небулайзированные антибиотики) продемонстрировала успешную первоначальную эрадикацию у 80% пациентов, с повторным инфицированием у 11 из 24 пациентов (в среднем 6,2). месяцев) [15]*

*Терапия с помощью циклических или постоянных ингаляционных или пероральных антибиотиков может быть вариантом лечения у пациентов с умеренным и тяжелым заболеванием легких, которые не дают результатов эрадикации, сохраняют респираторные симптомы. Crowley S, Holgersen MG, Nielsen KG. Variation in treatment strategies for the eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in primary ciliary dyskinesia across European centers. Chron Respir Dis.2019 Jan-Dec;16:1479972318787919.doi: 10.1177/1479972318787919.*

При ПЦД необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы лучше определить оптимальное использование ингаляционных антибиотиков.

3.1.4.5 Антибактериальная терапия микобактериоза

Микобактериоз легких характеризуется наличием клинических и/или рентгенологических проявлений заболевания с обязательной микробиологической идентификацией нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

Диагностически значимыми микробиологическими критериями микобактериоза являются: положительный результат на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) при микроскопии препаратов с окраской по Цилю-Нильсену или люминесцентными красителями, обнаружение ДНК НТМБ методом ПЦР, наличие роста НТМБ на питательных средах и подтверждение одного и того же вида микобактерий, как минимум из двух образцов диагностического материала, наличие результата теста лекарственной чувствительности НТМБ [1, 2, 3, 4].

(УУР – А, УДД – 2).

Комментарии: приоритетным является подтверждение/исключение наличия нетуберкулезных микобактерий в диагностическом материале методами с максимальной доступной чувствительностью и специфичностью. Чтобы минимизировать вероятность расхождения в результатах, полученных разными методами, комплексное исследование должно проводиться из одной пробы диагностического материала. При отсутствии мокроты или невозможности собрать мокроту (возраст ребенка), могут исследоваться другие виды диагностических материалов (смыв с ротоглотки, промывные воды бронхов, аспирационный материал, браш-биоптат)

В случае обнаружения НТМБ в диагностическом материале необходима консультация специалиста по микобактериозам с целью назначения схемы препаратов и определения длительности лечения.

- Рекомендуется при назначении лечения пациентам с микобактериозом применять персонализированный подход с учетом [1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]:
 - теста на лекарственную чувствительность НТМБ;
 - массивности и длительности бактериовыделения;
 - сопутствующих заболеваний, являющихся противопоказанием к назначению определенных групп АБП;

- выраженности клинических проявлений (лихорадка, кашель с мокротой, одышка, кровохарканье и др.);
- рентгенологических изменений (очаги, инфильтративные изменения, полости распада легочной ткани);
- переносимости АБП.

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с микобактериозом, вызванным *Micobacterium avium complex* (MAC) и *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) представлены в таблице ... , а значимые побочные эффекты и методы их контроля описаны в таблице

Антибактериальные препараты назначают в максимальных терапевтических дозах, соответствующих возрасту и массе тела ребенка.

Лечение проводится в 2 фазы:

интенсивная фаза – направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию НТМБ с целью прекращения размножения микобактерий и предотвращения развития лекарственной устойчивости, рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, закрытие полостей распада в легких;

фаза продолжения – направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции, обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений, а также восстановление функциональных возможностей организма.

- **Рекомендуется** критерием эффективного лечения микобактериоза и завершения интенсивной фазы считать отсутствие роста микобактерий на питательных средах не менее чем в трех последовательно (с интервалом 1 месяц) взятых образцах диагностического материала (мокрота, смыв с ротоглотки) [4, 5, 6].
- **Рекомендуется** в фазу продолжения лечения микробиологическое исследование диагностического материала проводить с интервалом 2 мес. до окончания лечения [4, 5, 6].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: После завершения лечения микобактериоза рекомендуется постоянное наблюдение за состоянием пациента и регулярное, не реже чем раз в 6 месяцев микробиологическое исследование на наличие или отсутствие НТМБ в диагностическом материале [4, 5, 6].

Рецидив микобактериоза – появление клинических и/или рентгенологических проявлений заболевания в сочетании с положительными результатами микробиологического исследования диагностического материала на НТМБ.

В случае рецидива микобактериоза рекомендуется повторное проведение лечения.

Не рекомендуется считать рецидивом микобактериоза – обнаружение в диагностическом материале НТМБ, при отсутствии клинических и/или рентгенологических проявлений заболевания [11, 12].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

принятие решения о лечении остается трудным, существует значительная неопределенность в отношении потенциальной пользы терапии и рисков развития побочных реакций от проведения длительной антимикробной терапии [11, 12, 15].

Таблица . Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с микобактериозом, вызванным *Micobacterium avium complex* (MAC) и *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) [5, 6]

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Суточная доза для взрослых	Способ введения	Кратность введения
#Амикацин**	Детям: 15-25 мг/кг Подросткам: 15-25 мг/кг Максимальная доза: 1000 мг	15 мг/кг	В/в	1
#Амикацин**	250-500 мг	250-500 мг	Ингаляционно	2
#Азитромицин**	Детям: 10-12 мг/кг Подросткам: дозировка для взрослых Максимальная дозировка: 500 мг	250-500 мг	Внутрь	1
#Цефокситин	150 мг/кг (максимальная доза – 12 г/день)	200 мг/кг (максимальная доза – 12 г/день)	В/в	3-4
#Кларитромицин**	7,5 мг/кг (максимальная доза – 500 мг)	500 мг	Внутрь	2
	Не рекомендуется	500 мг	В/в	2
#Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]**	10-20 мг/кг (по триметоприму)	1920 мг	Внутрь	2
			В/в	2
#Этамбутол**	детям: 15 мг/кг подросткам: 15 мг/кг	15 мг/кг	Внутрь	1
#Имипенем+[циластатин]**	Расчет дозы по имипенему: При массе тела до 40 кг – 60-120 мг/кг (максимальная доза – 2000 мг),	Расчет дозы по имипенему: Пациенты с массой тела >50кг: 2-2,25г (1гх2р/дн или 750 мг х 3р/дн) Пациенты с массой тела <50кг – 30 мг/кг (15 мг/кг х 2р/дн)	В/в	2-3
#Линезолид**	<12 лет: 10 мг/кг	600 -1200 мг	Внутрь	1-2

	12 лет и старше: 10 мг/кг (максимальная доза- 600 мг)			
	<12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг (максимальная доза- 600 мг)	600 – 1200 мг	В/в	1-2
#Моксифлоксацин**	7,5-10 мг/кг (максимальная доза – 400 мг в день)	400 мг	Внутрь	1
	7,5-10 мг/ (максимальная доза – 400 мг в день)	400 мг	В/в	1
#Миноциклин	2 мг/кг (максимальная доза – 200 мг)	100 мг	Внутрь	1-2
#Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	<12 лет с массой тела <50кг: 4мг/кг 12 лет и старше: 200 мг	200 мг	Внутрь	2
# Рифампицин**	10-20 мг/кг (максимальная доза – 600 мг)	<50 кг 450 мг >50 кг 600 мг	Внутрь	1
#Рифабутин**	5-10 мг/кг (максимальная доза – 300 мг)	150-300 150 мг, если пациент принимает сильный ингибитор изофермента СУР3А4 450-600 мг, если пациент принимает сильный стимулятор СУР3А4	Внутрь	1
#Стрептомицин**	20-40 мг/ (максимальная доза – 1000 мг)	15 мг/кг (максимальная доза – 1000 мг)	В/в В/м	1
#Тигециклин**	8-11 лет: 1,2 мг/кг (максимальная доза 50 мг) 12 лет и старше: ударная доза - 100 мг, затем – 50 мг	100 мг	В/в	2

Примечание:

#Применение лекарственного препарата вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний производится по решению врачебной комиссии с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), при наличии подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) и ребенка в возрасте старше 15 лет.

*Все препараты, применяемые при *Mycobacterium avium complex* (MAC) и *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) назначаются вне инструкции (off-label) по жизненным показаниям.*

Возрастные ограничения указаны в дозировках для детей, диапазон дозировок представлен в соответствии с инструкцией к препарату, расчет приводится в соответствии с Клиническими рекомендациями РОФ «Туберкулез у детей», 2020 г. [5, 6].

Таблица . Побочные реакции антибактериальных препаратов и рекомендуемые методы контроля [5, 6]

Препарат	Частые побочные/токсические действия	Методы контроля
#Амикацин**	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Проверка концентрации амикацина в крови ¹ Проверка концентрации креатинина в крови Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
#Азитромицин**	Тошнота, рвота, диарея Ототоксичность Синдром удлинённого интервала QT	Проверка симптоматики Проверка симптоматики, аудиограммы ЭКГ
#Кларитромицин**	Гепатит Искажение вкусовых ощущений Замедленный печеночный метаболизм рифабутина	Печеночные пробы Проверка симптоматики Проверка симптоматики
#Цефокситин	Лихорадка, сыпь Эозинофилия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения Интерференция с другими пробирными анализами для измерения креатинина сыворотки крови	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Использовать другие анализы
#Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол+ триметоприм)**	Тошнота, рвота, диарея Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Лихорадка, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики
#Этамбутол**	Неврит зрительного нерва	Проверка симптоматики (потеря цветового

	Периферическая невропатия	<p>зрения/остроты зрения)</p> <p>Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения²</p> <p>Заключение офтальмолога при возникновении симптомов</p> <p>Проверка симптоматики; исследование проводимости нервов</p>
#Имипенем+циластатин**	Гепатит	Печеночные пробы
#Имипенем+циластатин** (продолжение курса)	Тошнота, рвота, диарея	Проверка симптоматики
#Линезолид**	<p>Анемия, лейкопения, тромбоцитопения</p> <p>Периферическая невропатия</p> <p>Неврит зрительного нерва</p>	<p>Общий клинический анализ крови</p> <p>Проверка симптоматики/клиническая оценка/электрофизиология</p> <p>Проверка симптоматики (потеря цветового зрения и остроты зрения)</p> <p>Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения</p> <p>Заключение офтальмолога при возникновении симптомов</p>
#Моксифлоксацин**	<p>Тошнота, рвота, диарея</p> <p>Бессонница, беспокойство, тревожное расстройство</p> <p>Тендинит</p> <p>Светочувствительность</p> <p>Синдром удлиненного интервала QT</p>	<p>Проверка симптоматики</p> <p>Проверка симптоматики</p> <p>Проверка симптоматики</p> <p>Проверка симптоматики</p> <p>ЭКГ</p>
#Миноциклин	Светочувствительность	Проверка симптоматики

	Тошнота, рвота, диарея Головокружение Пигментация кожи	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Клиническая оценка
#Рифампицин** и #рифабутин**	Оранжевое окрашивание биологических жидкостей (возможное окрашивание контактных линз) Гепатит Тошнота, рвота, диарея Лихорадка, озноб Тромбоцитопения Почечная недостаточность (рифампицин) Ускоренный почечный метаболизм многочисленных лекарств	Проверка симптоматики Печеночные пробы Проверка симптоматики Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Анализы крови Коррекция дозировки других лекарств/уровня в сыворотке, при наличии таковых
#Рифабутин**	Лейкопения Передний увеит (при сочетании с кларитромицином) Гриппозные симптомы, полиартралгия, полимиалгия	Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики Проверка симптоматики
#Стрептомицин**	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Регулярные проверки уровня стрептомицина в сыворотке крови Регулярные проверки уровня креатинина в сыворотке крови Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
#Тигециклин**	Тошнота, рвота, диарея Панкреатит	Проверка симптоматики Проверка концентрации

	Гипопротеинемия	амилазы в сыворотке крови ³
	Билирубинемия	Проверка концентрации альбумина в сыворотке крови Проверка концентрации билирубина в сыворотке крови

¹Для получения максимального уровня в 20-30 мкг/мл и минимального уровня <5-10 мкг/мл.

²При приеме 25 мг/кг/день необходимо проходить ежемесячные осмотры

³У лиц с почечной недостаточностью

3.1.4.5.1 Антибактериальная терапия микобактериоза, вызванного *M. abscessus complex*

- Рекомендовано пациентам с микобактериозом, вызванным представителями *M. abscessus complex* проводить двухфазное лечение – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой продолжения лечения [1, 2, 6, 11] (таблица ...).

(УУР – А, УДД – 5).

Таблица

ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ*	
ИНТЕНСИВНАЯ	ПРОДОЛЖЕНИЯ
азитромицин амикацин тигециклин [имипенем+циластатин] [цефокситин]	азитромицин амикацин миноциклин [моксифлоксацин] [линезолид]

* длительность каждой фазы и количество АБП в схеме определяются индивидуально с учетом клинической, рентгенологической и микробиологической динамики заболевания;
в квадратных скобках указаны препараты, которые можно использовать в случае резистентности НТМБ к азитромицину, амикацину, тигециклину, Миноциклину.

Комментарии:

- интенсивная фаза должна включать ежедневный прием трех АБП, что определяется результатами тестов на чувствительность НТМБ к антибиотикам
- фаза продолжения лечения должна включать ежедневный прием минимум двух АБП
- при необходимости продления назначения амикацина более трех месяцев, возможно назначение его в ингаляциях (лекарственная форма для инъекций) [14].

- Категорически не рекомендуется применение монотерапии любым антибактериальным препаратом при лечении микобактериоза, с целью предотвращения развития резистентности НТМБ [1, 2, 6, 7, 8, 11].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Длительность фазы продолжения зависит от клинической и рентгенологической динамики (стабилизация рентгенологической картины при сравнении результатов через 3 месяца лечения).

(УУР – С, УДД –5).

3.1.4.5.2 Антибактериальная терапия микобактериозов, вызванных МАС (*Mycobacterium avium complex*)

Рекомендовано пациентам с микобактериозом, вызванным МАС (*Mycobacterium avium complex*) проводить двухфазное лечение – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой продолжения лечения [1, 2, 6, 11] (таблица)

Таблица

ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ*	
ИНТЕНСИВНАЯ	ПРОДОЛЖЕНИЯ
азитромицин амикацин рифампицин этамбутол [моксифлоксацин]	азитромицин амикацин рифампицин этамбутол [моксифлоксацин]

* длительность каждой фазы и количество АБП в схеме определяются индивидуально с учетом клинической, рентгенологической и микробиологической динамики заболевания; в квадратных скобках указан препарат, который можно использовать в случае резистентности НТМБ к вышеперечисленным препаратам;

Комментарий: в случае с чувствительной к #кларитромицину формой поражения легких НТМБ группы МАС рекомендовано применять лекарственную схему лечения на основе ежедневного перорального приема макролида (предпочтительно #азитромицина), #рифампицина и #этамбутола [1, 2, 6, 11, 12].

интенсивная фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно #азитромицина) в сочетании с #амикацином внутривенно/внутримышечно на протяжении 3-12 недель, а также одного или нескольких из следующих препаратов: рифампицин, этамбутол, моксифлоксацин.

- Категорически не рекомендуется применение монотерапии любым антибактериальным препаратом при лечении микобактериозов группы МАС с целью профилактики развития резистентности [1, 2, 6, 11, 12].

(УУР – С, УДД –5).

Комментарии:

Длительность фазы продолжения зависит от клинической и рентгенологической динамики (стабилизация рентгенологической картины при сравнении результатов через 3 месяца лечения).

(УУР – С, УДД –5).

1. Griffith, D.E. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases / D.E.Griffith, T.Aksamit, B.A. Brown-Elliott, A.Catanzaro, C.Daley, F.Gordin, S.M. Holland, R.Horsburgh, G.Huitt, M.F.Iademarco, M.Iseman, K.Olivier, S.Ruoss, C.Fordham von Reyn, R.J.Jr.Wallace, K.Winthrop // *J. Resp. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175 (4). – P. 367–416.
2. Haworth, C.S. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD) / C.S.Haworth, J.Banks, T.Capstick, A.J.Fisher, T.Gorsuch, I.F.Laurenson, A.Leitch, M.R.Loebinger, H.J.Milburn, M.Nightingale, P.Ormerod, D.Shingadia, D.Smith, N.Whitehead, R.Wilson, R.A.Floto // *Thorax.* – 2017. – Vol. 72. – Suppl. ii1–ii64.
3. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2014 г. – 29 с.
4. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (Приложение 11) Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза.
5. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». РОФ, 2020. – 53 с.
6. Согласованные рекомендации Американского фонда кистозного фиброза (муковисцидоза) и Европейского общества кистозного фиброза по лечению микобактериоза у пациентов с кистозным фиброзом. С-Пб.: Благотворительный фонд «Острова», 2017 г. – 32с. Редактор перевода Н.Ю.Каширская. ISBN 978-5-9906416-6-2
7. Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н., Ларионова Е.Е. [Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: Состояние проблемы / Практическая пульмонология.](#) 2016. № 3. С. 37-43.
8. [L. Máiz, R. Girón, C. Oliveira, M. Vendrell, R. Nieto, M. A. Martínez-García](#) Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study / [BMC Infect Dis.](#) 2016; 16(1): 437. doi: [10.1186/s12879-016-1774-x](#)
9. [Timothy J Ford, Robyn A Silcock, Steven M Holland](#) Overview of nontuberculous mycobacterial disease in children *J Paediatr Child Health.* 2021 Jan;57(1):15-18. doi: 10.1111/jpc.15257. Epub 2021 Jan 6.
10. Carro, M.L. Herranz E.B., R.N.Royo Respiratory infections due to nontuberculous mycobacterias / *Med. Clin. (Barc).* – 2018. – Vol. 150(5). – P. 191 – 197.
11. Литвинов В.И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / *Вестник ЦНИИТ.* – 2018. – №2. – С. 5-20. DOI: [10.7868/S2587667818020012](#)
12. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е. Микобактериозы органов дыхания в мегаполисе: лечение и его эффективность, наблюдение больных / *Вестник ЦНИИТ.* – 2021. – №1. – С. 38-49. DOI: [10.7868/S2587667821010052](#)
13. Dominic A. Hughes, Idan Bokobza, Siobhán B. Carr Eradication success for non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis / *Eur Resp J* 2021 57: 2003636; DOI: 10.1183/13993003.03636-2020
14. McKinzie CJ, Chen L, Ehlert K, Grisso AG, Linafelter A, Lubsch L, O'Brien CE, Pan AC, Wright BA0, Elson EC. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis / *Pediatr Pulmonol.* 2019 Nov;54 Suppl 3:S27-S45

[Mimi Lu, Vishal Saggi, Philip N. Britton, Hiran Selvadurai, Paul D. Robinson, Chetan Pandit, Ben J. Marais, Dominic A. Fitzgerald](#) Disease caused by non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis / [Paediatric Respiratory Reviews](#) Vol. 29, February 2019, P. 42-52
<https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.05.001>

3.1.4.6 Терапия АБЛА

3.1.5 Противовоспалительная терапия

- Длительная терапия макролидами достоверно снижала частоту обострений по сравнению с плацебо время между обострениями, наиболее эффективным оказался азитромицин [Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) Sten-Erik Bergström, last updated: Feb 24, 2021 (<https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome/print>)].

Комментарии

Для взрослых рекомендуется доза 250 мг или 500 мг 3 раза в нед в зависимости от массы тела (</ ≥ 40 кг) в течение 6 мес или терапия азитромицином в дозе 250 мг/сут в течении 12 мес. Доза у детей, как при МВ

*Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, Kuehni CE, Lucas JS, Moser CE, Quittner AL, Raidt J, Rosthøj S, Sørensen AL, Thomsen K, Werner C, Omran H, Nielsen KG. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):493-505. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8. PMID: 32380069.*

*[Altenburg J., deGraaff C.S., Stienstra Y. et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1251-1259. doi: 10.1001/jama.2013.1937.]*

*[Li W., Qin Z., Gao J. et al. Azithromycin or erythromycin? Macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: A systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Chron. Respir. Dis.* 2018; 12:1479972318790269. doi: 10.1177/1479972318790269.]*

*[Wong C., Jayaram L., Karalus N. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):660-667. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.]*

*[Altenburg J., deGraaff C.S., Stienstra Y. et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1251-1259. doi: 10.1001/jama.2013.1937.]*

[Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A. et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1260-1267. doi: 10.1001/jama.2013.2290.].

- Не рекомендовано применение противовоспалительной терапии преднизолоном или кортикостероидами (для ингаляционного применения) ввиду отсутствия эффективности [Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MP, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009 Dec;34(6):1264-76, Alanin MC. Bacteriology and treatment of infections in the upper and lower airways in patients with primary ciliary dyskinesia: addressing the paranasal sinuses. *Dan Med J*. 2017 May;64(5):B5361, Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. *Pneumologie*. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756].

(УУР – С, УДД –5)

3.2. Хирургическое лечение

3.2.1 Оперативные вмешательства на легких

Оперативное лечение нижних дыхательных путей пациентам с ПЦД применяется крайне редко.

*Противопоказаниями к проведению операции служат: большая распространенность процесса (двустороннее поражение легких), наличие тяжелой сопутствующей патологии, выраженных дыхательных нарушений) [Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. *Pneumologie*. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756].*

Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается консилиумом специалистов с участием врача-хирурга/врача-детского хирурга и врача-анестезиолога-реаниматолога (с согласия родителей/ законного представителя и ребенка старше 15 лет).

Резекции легких в настоящее время практически не производятся.

Пациентам с ПЦД может проводиться трансплантация легких, как правило, у взрослых с тяжелым течением болезни [Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. Pneumologie. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756].

- **Рекомендуется** пациентам с ПЦД и микобактериозом выполнить оперативный этап лечения при неэффективности антимикробной терапии: прогрессирование воспаления с образованием полостей распада, развитие резистентности к макролидам, развитие осложнений микобактериоза (кровохарканье, рецидивирующие инфекции респираторного тракта, присоединение аспергиллеза и т.д.) с лечебной целью [Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. Pneumologie. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756].

(УУР – С, УДД –5)

- Рекомендуется рассмотреть проведение трансплантации легких/трансплантации комплекса легкие-сердце пациентам с тяжелыми поражениями легких с целью обеспечения респираторной функции [Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Feb;51(2):115-32. doi: 10.1002/ppul.23304].

(УУР – С, УДД –5).

3.2.2 Хирургическое лечение ЛОР-органов

- Не рекомендуется выполнение тимпаностомии (шунтирования барабанных полостей) с целью лечения хронического экссудативного и/или рецидивирующего острого среднего отита в связи с недостаточной эффективностью и развитием осложнений [Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Bush A, et al. Treatment of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997; 22: 302–306; R G Campbell , C S Birman, L Morgan. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Dec;73(12):1630-8; Majithia A, Fong J, Hariri M, Harcourt J. Hearing

outcomes in children with primary ciliary dyskinesia- a longitudinal study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005; 69(8):1061–4]

(УУР – С, УДД –5)

Комментарии: у пациентов с ПЦД отмечается значительно более частое возникновение оторреи на фоне стояния вентиляционной трубки (шунта), преждевременных самостоятельных экструзий вентиляционных трубок и сохранения стойкой перфорации барабанной перепонки по сравнению с общей популяцией

- Рекомендуется выполнение эндоскопических эндоназальных вмешательств на околоносовых пазухах пациентам с выраженным назальным полипозом с целью улучшения носового дыхания и тяжелым хроническим гнойным риносинуситом с целью временной санации верхних дыхательных путей и уменьшения нисходящей контаминации нижних дыхательных путей [Mikkel Christian Alanin, Kasper Aanaes, Niels Højby, Tania Pressler, Marianne Skov, Kim Gjerum Nielsen, Helle Krogh Johansen, Christian von Buchwald. Sinus surgery can improve quality of life, lung infections, and lung function in patients with primary ciliary dyskinesia. Int Forum Allergy Rhinol. 2017 Mar;7(3):240-247. doi: 10.1002/alr.21873; Campbell R. Managing upper respiratory tract complications of primary ciliary dyskinesia in children. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology: February 2012 - Volume 12 - Issue 1 - p 32-38 doi:10.1097/ACI.0b013e32834eccc6].

(УУР – С, УДД –4)

Комментарии: Эндоскопическая хирургия околоносовых пазух может оказывать временный положительный эффект, однако хронический полипозный риносинусит, в частности при ПЦД, склонен к рецидивирующему течению и может требовать повторных ревизионных хирургических вмешательств. В силу отсутствия мукоцилиарного клиренса и дренирования секрета только под действием силы гравитации наибольшие проблемы сопряжены с верхнечелюстной пазухой, которая является наибольшей по объему, а ее естественное соустье находится в самой верхней точке медиальной стенки. В связи с этими особенностями некоторые авторы рекомендуют наложение антростомы не в среднем, а в нижнем носовом ходе

3.3 Иное лечение

3.3.1 Нутритивная поддержка

- В связи с возможным развитием гипотрофии у некоторых пациентов с ПЦД, рекомендуется индивидуальная коррекция рациона на основе оценки нутритивного статуса с

целью обеспечения нормального развития детям и поддержания общего состояния взрослых пациентов [Marino LV, Harris A, Johnstone C, Friend A, Newell C, Miles EA, Lucas JS, Calder PC, Walker WT. Characterising the nutritional status of children with primary ciliary dyskinesia. Clin Nutr. 2019 Oct;38(5):2127-2135. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.034. Epub 2018 Sep 7]

(УУР – С, УДД –5)

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

Чаще всего у пациентов с ПЦД обнаруживается дефицит витамина D/

3.3.2 Кинезитерапия

- Пациентам с первичной цилиарной дискинезией рекомендовано проведение кинезитерапии (КНТ) по индивидуальной программе (методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура) с целью улучшения эвакуации мокроты [Bingol I, 2020, Denizoglu Kulli H, 2020, Dixon E, 2019, Schofield LM, 2017, Kumar A, 2020, Prentice BJ, 2019, Shoemark A, 2021, Sonbahar-Ulu H, 2021].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: Кинезитерапия - один из важных компонентов комплексного лечения детей с первичной цилиарной дискинезией. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от мокроты, эвакуация которой нарушена в связи с нарушением или отсутствием активности ресничек цилиарного эпителия при ПЦД. При отсутствии адекватного мукоцилиарного клиренса создаются условия для развития инфекции в бронхолёгочной системе [Bingol I, 2020, Denizoglu Kulli H, 2020, Dixon E, 2019, Schofield LM, 2017, Kumar A, 2020, Prentice BJ, 2019, Shoemark A, 2021, Sonbahar-Ulu H, 2021, Schofield LM, Duff A, Brennan C. Airway clearance techniques for primary ciliary dyskinesia; is the Cystic Fibrosis literature portable? Paediatr Respir Rev. 2018 Jan;25:73-77. doi: 10.1016/j.prrv.2017.03.011. Epub 2017 Mar 1, Bingol I, Gokdemir Y, Yilmaz-Yegit C, Ergenekon P, Atag E, Bas Ikizoglu N, Erdem Eralp E, Evkaya A, Gencer K, Saygi EK, Karakoc F, Ersu R, Karadag B. Comparison of conventional chest physiotherapy and oscillatory positive expiratory pressure therapy in primary ciliary dyskinesia. Pediatr Pulmonol. 2020 Dec;55(12):3414-3420. doi: 10.1002/ppul.25099. Epub 2020 Oct 22, Kumar A, Walker WT. Management of a child with primary ciliary dyskinesia. Oxf Med Case Reports. 2020 Feb 28;2020(2):omz135. doi: 10.1093/omcr/omz135. eCollection 2020 Feb., Shoemark A, Harman K. Semin Primary ciliary dyskinesia. Respir Crit Care Med. 2021 Aug;42(4):537-548. doi: 10.1055/s-0041-1730919. Epub 2021 Jul 14, 8. Sonbahar-Ulu H, Cakmak A, Inal-Ince D, Vardar-Yagli N, Yatar I, Calik-Kutukcu E, Saglam M, Tekerlek H, Bozdemir-Ozel C, Arikan H, Emiralioglu N, Ozcelik U. Physical fitness and activities of daily living in primary ciliary dyskinesia: a retrospective study

Pediatr Int. 2021 Aug 30. doi: 10.1111/ped.14979. Online ahead of print]. Основными методиками КНТ являются:

- o постуральный дренаж;*
- o перкуссионный массаж грудной клетки;*
- o активный цикл дыхания;*
- o дренажные положения;*
- o аутогенный дренаж;*
- o терапия, с помощью дыхательных тренажеров, создающих положительное давление на выдохе, в том числе, с контролем и регулированием этого давления (специальные маски, PARI PEP I, PEP S системы, Тренажер дыхательный с переменным положительным давлением на выдохе PARI o-PEP тип 018 (флаттер) и др.);*

Кинезитерапия назначается всем пациентам с момента постановки диагноза, индивидуально в соответствии с распространённостью и локализацией процесса.

У грудных детей обычно применяют пассивную технику кинезитерапии, включающую:

- o специальные дренажные положения, в которых улучшается эвакуация слизи из лёгких;*
- o контактное дыхание;*
- o массаж с лёгкой вибрацией и поглаживанием;*
- o клопфмассаж (постукивание в 8-ми точках грудной клетки);*
- o занятия на гимнастическом мяче;*
- o дыхание с помощью маски, создающей положительное давление на выдохе;*

Эффективность тех или иных методов КНТ варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Чем младше ребёнок, тем более пассивные методики дренирования следует использовать. Новорождённым выполняют только перкусию и компрессию грудной клетки. По мере роста ребёнка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.

- Пациентам с первичной цилиарной дискинезией рекомендуются регулярные занятия лечебной физкультурой с целью улучшения эвакуации мокроты, укрепления дыхательной мускулатуры, повышения эмоционального тонуса пациента [Dixon E, Puckey M, Collins N, Marsh G, Pabary R. Striving for perfection, accepting the reality: A reflection on adherence to airway clearance and inhalation therapy for paediatric patients with chronic suppurative lung disease. Paediatr Respir Rev. 2020 Apr;34:46-52. doi: 10.1016/j.prrv.2019.04.002. Epub 2019 Apr 13, Schofield LM,*

Duff A, Brennan C. Airway clearance techniques for primary ciliary dyskinesia; is the Cystic Fibrosis literature portable? Paediatr Respir Rev. 2018 Jan;25:73-77. doi: 10.1016/j.prrv.2017.03.011. Epub 2017 Mar 16, Kumar A, Walker WT. Management of a child with primary ciliary dyskinesia. Oxf Med Case Reports. 2020 Feb 28;2020(2):omz135. doi: 10.1093/omcr/omz135. eCollection 2020 Feb, Shoemark A, Harman K.Semin Primary ciliary dyskinesia. Respir Crit Care Med. 2021 Aug;42(4):537-548. doi: 10.1055/s-0041-1730919. Epub 2021 Jul 14, Sonbahar-Ulu H, Cakmak A, Inal-Ince D, Vardar-Yagli N, Yatar I, Calik-Kutukcu E, Saglam M, Tekerlek H, Bozdemir-Ozel C, Arikan H, Emiralioglu N, Ozcelik U. Physical fitness and activities of daily living in primary ciliary dyskinesia: a retrospective study Pediatr Int. 2021 Aug 30. doi: 10.1111/ped.14979. Online ahead of print].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: с раннего детства (начиная 3-х лет) необходимо стимулировать пациентов заниматься динамическими видами спорта, связанными с нагрузками средней интенсивности, особенно сопряжёнными с пребыванием на свежем воздухе. Физические упражнения облегчают очищение поражённых участков от мокроты и развивают дыхательную и общую мускулатуру. Некоторые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку [Sonbahar-Ulu H, Cakmak A, Inal-Ince D, Vardar-Yagli N, Yatar I, Calik-Kutukcu E, Saglam M, Tekerlek H, Bozdemir-Ozel C, Arikan H, Emiralioglu N, Ozcelik U. Physical fitness and activities of daily living in primary ciliary dyskinesia: a retrospective study Pediatr Int. 2021 Aug 30. doi: 10.1111/ped.14979. Online ahead of print].

В редких случаях тяжесть состояния пациента полностью исключает возможность занятия физическими упражнениями. Поэтому вопросы спортивной активности (выбор вида спорта и нагрузки) должен решать лечащий врач.

Пациентам с первичной цилиарной дискинезией не следует заниматься особенно травматичными видами спорта (тяжёлая атлетика, футбол, хоккей и т.п.), поскольку длительное ограничение физической активности, связанное с восстановлением после травмы, неблагоприятно сказывается на дренажной функции лёгких.

3.1.3 Терапия дыхательной недостаточности

Дыхательная недостаточность - это патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови меньше 80 мм рт.ст. (SpO_2 95%) и/или парциальное напряжение углекислого газа больше 45 мм рт.ст.

По времени развития различают острую (нарастание симптомов в течение часов или дней) и хроническую (в течение недель или месяцев) ДН. С клинической точки зрения целесообразно

еще выделять острую дыхательную недостаточность на фоне хронической (ОДН на фоне ХДН).

Причина развития хронической ДН у пациентов с ПЦД - структурные изменения легких, которые развиваются вследствие хронического бронхолегочного процесса и приводящие к снижению абсолютной площади газообмена. Причиной развития ОДН – обострение хронического гнойного бронхолегочного процесса в легких, легочное кровотечение, пневмоторакс. Причиной для развития ОДН могут быть и общими, в частности развитие вирусной пневмонии в разгар эпидемии гриппа.

Другим, важным компонентом в развитии ДН у пациентов с ПЦД является слабость и утомление дыхательной мускулатуры, очень часто сопровождающие тяжелое течение заболевания.

- Рекомендовано проведение кислородотерапии при $PaO_2 < 55$ мм рт.ст. в покое, или при $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст. в покое, но при наличии отеков, полицитемии, легочной гипертензии [Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, Green A, Hippolyte S, Knowles V, MacNee W1, McDonnell L, Pye K, Suntharalingam J, Vora V, Wilkinson T; British Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults Thorax. 2015 Jun;70 Suppl 1:i1-43. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206865, Don Hayes, Jr., Kevin C. Wilson, Katelyn Krivchenia, Stephen M. M. Hawkins, Ian M. Balfour-Lynn, David Gozal, Howard B. Panitch, Mark L. Splaingard, Lawrence M. Rhein, Geoffrey Kurland, Steven H. Abman, Timothy M. Hoffman, Christopher L. Carroll, Mary E. Cataletto, Dmitry Tumin, Eyal Oren, Richard J. Martin, Joyce Baker, Gregory R. Porta, Deborah Kaley, Ann Gettys, and , on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline Am J Respir Crit Care Med. 2019 Feb 1; 199(3): e5–e23, Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. Pneumologie. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756, Fuger M, Aupiais C, Thouvenin G, Taytard J, Tamalet A, Escudier E, Boizeau P, Corvol H, Beydon N. Gas exchanges in children with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A retrospective study. Respir Physiol Neurobiol. 2018 May;251:1-7. doi: 10.1016/j.resp.2018.01.010].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: «Золотой» стандарт диагностики нарушений газообмена – забор анализ крови на кислотно-основное состояние из лучевой артерии.

- Кислородотерапия рекомендована не менее 15-24 часов в день

- Целевой уровень: SpO_2 90-92%

- Рекомендована неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) при гиперкапнической дыхательной недостаточности у пациентов с ПЦД [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Цель проведения НИВЛ - нормализация или улучшение газообмена. К положительным эффектам НИВЛ также можно отнести эффект улучшения дренажа мокроты за счет значительного улучшения коллатеральной вентиляции [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Показания к неинвазивной вентиляции легких при ОДН (при соблюдении трех условий):

- Тяжелая одышка, участие в дыхании вспомогательных мышц и парадоксальное дыхание
- Частота дыхания > 25 в минуту
- Респираторный ацидоз ($pH < 7,35$) и гиперкапния ($PaCO_2 > 45$ мм рт.ст.)
- Выраженная гипоксемия ($PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт.ст.)

Показания для вентиляции легких при ХДН:

- $PaCO_2 > 55$ мм рт.ст.
- $PaCO_2$ 50-54 мм рт.ст. и эпизоды ночной гипоксемии
- $PaCO_2$ 50-54 мм рт.ст. и частые госпитализации вследствие повторных обращений

Подбор режима и параметров вентиляции очень индивидуально и во много зависит от исходного состояния пациента.

Хроническая дыхательная недостаточность – является показанием для рассмотрения направления пациента на трансплантацию легких (см. раздел 3.4 «Хирургическое лечение»).

3.1.4 Физиотерапевтическое лечение

Методы физиотерапии применяются в случае затяжного и/или хронического течения воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей в составе комплексной терапии с целью усиления противовоспалительного, иммуностимулирующего действия в отсутствии лихорадки и симптомов интоксикации.

Могут быть использованы как общие методики на поверхность тела или его частей), так и местные (на область проекции легких, пазух носа, эндоурально, эндоназально и т.д.). Используют: ингаляции, ультрафиолетовое излучение, ультразвуковую, магнито-, лазеро-, свето-, электро- терапию и др.

- **Рекомендуется** рассмотреть проведение общего и местного воздействия физическими факторами для выработки и повышения адаптационных возможностей пациента к

неблагоприятным воздействиям внешней среды, повышения закалённости и способности переносить эмоциональные и физические нагрузки, для предупреждения обострений или дальнейшего прогрессирования заболевания, для быстрого восстановления пациентов в случае затяжного и/или хронического течения воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей в составе комплексной терапии с целью усиления противовоспалительного действия в отсутствие лихорадки и симптомов интоксикации. [A pilot study into the effect of low-level laser therapy in patients with chronic rhinosinusitis. Naghdi S, Ansari NN, Fathali M, Bartley J, Varedi M, Honarpishe R. *Physiother Theory Pract.* 2013 Nov;29(8):596-603. doi: 10.3109/09593985.2013.775204. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23521568 *Clinical Trial.*, Клинико-иммунологическая оценка эффективности магнито лазерной терапии у пациентов с хроническим верхнечелюстным синуситом, Николаев М.П., Прозоровская К.Н., Скрябин А.С., Попов В.В. *Вестн Оториноларингол.* 1994 март-апрель; (2): 27-31. PMID: 7855996 Русский, Галотерапия в комбинированной непункционной терапии больных острым гнойным гайморитом Григорьева Н.В. *Вестн Оториноларингол.* 2003; (4): 42 4. PMID: 13677023 Русский, Колеблющиеся токи в комплексной терапии воспалительных заболеваний легких. Гавриленко А.Ф., Яценко Л.В., Нилова Н.А. *Вопр Курортол Физиотер Леч Физ Культ.* 1991, январь-февраль; (1): 36-9. PMID: 2048296 Русский, Сочетание лазерного излучения и э. п. УВЧ в лечении острых респираторных заболеваний Г. Д. Терзогло, Т. И. Терентьева, Г. И. Хетагурова [и др.]. *Актуальные вопросы курортологии и физиотерапии. — 1997 : Proceedings of Jubilee scientific-practical conference dedicated to 75-anniversary of Tomsk' Scientific-Research Institute of health resorts and physiotherapy : Материалы Юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию Том. НИИ курортологии и физиотерапии. — С. 161. Шифр: АЗ-4234, Внутрилегочный лекарственный электрофорез при воспалительных нагноительных заболеваниях легких А. И. Жумадулаева, Е. С. Сейтенов, Я. Г. Параскевопулос [и др.]. *Здравоохранение Казахстана / Минздрав Казахской ССР. — 1991. — № 2 (257), февраль. — С. 53-54].**

(УУР – С, УДД – 5)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Для улучшения общего состояния пациента следует соблюдать меры профилактики обострений, а лечебные мероприятия должны проводиться комплексно и в полном объеме, включать регулярные курсы реабилитации.

- **Рекомендуется:** регулярное проведение курсов реабилитации всем пациентам с ПЦД с целью улучшения функции легких, увеличения толерантности к физическим нагрузкам, снижения количества обострений и госпитализаций, улучшения качества жизни [Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. Pneumologie. 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32977348; PMCID: PMC7671756, Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber. Fabio Midulla 2013 European Respiratory Society 719P, 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].

(УУР – С, УДД –5)Комментарии: Медицинскую реабилитацию можно начинать на любой стадии заболевания с целью сведения к минимуму тяжести болезни и симптомов, она должна быть индивидуализированной и ориентированной на потребности пациента.

Реабилитация проводится согласно приказу Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых» (у взрослых) или согласно приказу Минздрава России от 23 октября 2019 г. № 878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей» с соблюдением всех описанных в них принципов и включает: модификацию образа жизни, самообразование по вопросам особенностей течения заболевания, физическую реабилитацию (кинезитерапию), использование физических факторов, использование методов основанных на БОС, корректировку питания и психологическую поддержку. Рекомендуется включать в программу реабилитацию в санаторно-курортных учреждениях в местных санаториях и на климатолечебных курортах.

Медицинская реабилитация пациентов данного профиля осуществляется специалистами мультдисциплинарной бригады включающей: врача-педиатра/врача-терапевта, врача пульмонолога, врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины, медицинскую сестру, врача по лечебной физкультуре, врача физиотерапевта, медицинского психолога, врача-диетолога, эрготерапевта.

- Рекомендуется рассмотреть включение в программу реабилитации пациентов с ПЦД физические факторы с целью санации очагов хронических инфекций, укрепления дыхательной мускулатуры, так же физические факторы при ПЦД используются для выработки и повышения адаптационных возможностей пациента к неблагоприятным воздействиям внешней среды, повышения закалённости и способности переносить эмоциональные и физические нагрузки, для предупреждения обострений или дальнейшего прогрессирования заболевания, для быстрого восстановления (аэроионотерапия, галотерапия, нормобарическая гипокситерапия, сухая углекислая ванна, полихроматический поляризованный свет, лазеротерапия,

электролечение и др.) [Аэроионотерапия в профилактике острых респираторных заболеваний у детей. Хан М.А., Бобровницкий И.П., Червинская А.В., Сотникова Е.Н., Вахова Э.Л. *Вопр Курортол Физиотер Лех Физ Культ.* 2006 ноябрь-декабрь; (6): 19-21. PMID: 17201217 Клиническое испытание. Русский, Применение галотерапии для реабилитации больных с острым бронхитом и затяжным и рецидивирующим течением. Борисенко Л.В., Червинская А.В., Степанова Н.Г., Лукьян В.С., Гончарова В.А., Походзей И.В., Кривицкая В.З., Вишнякова Л.А., Похазникова М.А., Фаустова М.Е. и др. *Вопр Курортол Физиотер Лех Физ Культ.* 1995, январь-февраль; (1): 11-5. PMID: 7785211 Русский, Efficacy of Halotherapy for Improvement of Pulmonary function Tests and Quality of Life of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectatic Patients. Rabbani B, Makki SS, Najafizadeh K, Vishteh HR, Shafaghi S, Karimi S, Mahmoodian S. *Tanaffos.* 2013;12(2):22-7. PMID: 25191458, Применение сухих углекислых ванн в медицинской реабилитации часто болеющих детей (методические рекомендации) Хан М.А., Вахова Е.Л., Никитюк Ю.В., Григорьева О.К. *Физиотерапевт.* 2020. № 5. С. 36-42, Does adding an integrated physical therapy and neuromuscular electrical stimulation therapy to standard rehabilitation improve functional outcome in elderly patients with pneumonia? A randomised controlled trial. López-López L, Torres-Sánchez I, Rodríguez-Torres J, Cabrera-Martos I, Ortiz-Rubio A, Valenza MC. *Clin Rehabil.* 2019 Nov;33(11):1757-1766. doi: 10.1177/0269215519859930. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31244327, Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for the rehabilitation of moderate-to-severe COPD: a meta-analysis. Chen RC, Li XY, Guan LL, Guo BP, Wu WL, Zhou ZQ, Huo YT, Chen X, Zhou LQ. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Nov 28;11:2965-2975. doi: 10.2147/COPD.S120555. eCollection 2016. PMID: 27932876].

(УУР – С, УДД –4)

- Рекомендуется рассмотреть включение в программу реабилитации пациентам с ПЦД физические факторы с целью улучшения психоэмоционального фона, коррекции тревожности и депрессии (транскраниальная микрополяризация, ритмическая магнитная стимуляция, сухая иммерсия) [Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2012;200(1):52–9. doi: 10.1192/bjp.bp.111.097634. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar], The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. *JAMA Psychiat.* 2013;70(4):383–91. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.32. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar], Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, Palm

U, Padberg F, Blumberger DM, et al. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2016;208(6):522–31. doi: 10.1192/bjp.bp.115.164715. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar], Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, Cook IA, O'Reardon J, Husain MM, Wall C, Krystal AD, Sampson SM, Morales O, Nelson BG, Latoussakis V, George MS, Lisanby SH; National Network of Depression Centers rTMS Task Group; American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. J Clin Psychiatry. 2018 Jan/Feb;79(1):16cs10905. doi: 10.4088/JCP.16cs10905.PMID: 28541649, Transcranial magnetic stimulation for the treatment of anxiety disorder. Rodrigues PA, Zaninotto AL, Neville IS, Hayashi CY, Brunoni AR, Teixeira MJ, Paiva WS. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 Sep 23;15:2743-2761. doi: 10.2147/NDT.S201407. eCollection 2019.PMID: 31576130, Влияние условий «сухой» иммерсии на содержание в крови человека б-глобулиновых белков острой фазы Ларина О.Н., Беккер А.М. Вестник восстановительной медицины. 2008. № 6 (28). С. 29-31.].

• **(УУР – С, УДД – 5)**

• Рекомендуется рассмотреть включение в программу реабилитации пациентов с ПЦД дыхательные и релаксационные тренинги на основе БОС по контролю фаз дыхания и частоты сердечных сокращений с целью укрепления дыхательной мускулатуры, повышения эмоционального тонуса пациента [Biofeedback and Neurofeedback for Anxiety Disorders: A Quantitative and Qualitative Systematic Review. Tolin DF, Davies CD, Moskow DM, Hofmann SG. Adv Exp Med Biol. 2020;1191:265-289. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_16.PMID: 32002934, A breath biofeedback computer game for children with cystic fibrosis. Bingham PM, Bates JH, Thompson-Figueroa J, Lahiri T. Clin Pediatr (Phila). 2010 Apr;49(4):337-42. doi: 10.1177/0009922809348022. Epub 2010 Jan 28.PMID: 20118101, Development and Pilot Test of a Virtual Reality Respiratory Biofeedback Approach. Blum J, Rockstroh C, Göritz AS. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2020 Sep;45(3):153-163. doi: 10.1007/s10484-020-09468-x. Epub 2020 May 2.PMID: 32361963].

(УУР – С, УДД – 5)

• Рекомендуется рассмотреть проведение санаторно-курортного лечения в местных санаториях и на климатолечебных курортах как этап санаторно-курортного долечивания.

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: Показано в стадии ремиссии без выраженных нарушений вентиляционной функции лёгких, при дыхательной недостаточности не выше I стадии.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

- Рекомендуется генетическое консультирование родителей детей с ПЦД при планировании последующих беременностей с целью минимизации риска рождения больного ребенка [Maimoona A Zariwala, MSc, PhD, FACMG, Michael R Knowles, MD, and Margaret W Leigh Primary Ciliary Dyskinesia Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Last Update: December 5, 2019<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>].

(УУР – С, УДД – 5)

- Вакцинацию у пациентов с ПЦД рекомендовано проводить в соответствии с национальным календарем прививок, в том числе, против коклюшной инфекции. Рекомендуется также иммунизация против пневмококка и гемофильной инфекции, а также ежегодная вакцинация от гриппа [Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Feb;51(2):115-32. doi: 10.1002/ppul.23304].

(УУР – С, УДД – 5)

- Рекомендовано избегать курения (в т.ч., пассивного), воздействия других аэрополлютантов и веществ, раздражающих дыхательные пути с целью предотвращения повреждения слизистой оболочки дыхательных путей и стимулирования гиперпродукции слизи [Maimoona A Zariwala, MSc, PhD, FACMG, Michael R Knowles, MD, and Margaret W Leigh Primary Ciliary Dyskinesia Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Last Update: December 5, 2019<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>].

(УУР – С, УДД – 5)

- Рекомендовано соблюдение противоэпидемического режима, проведение контроля и мониторинга инфекции у пациентов с ПЦД с целью предотвращения перекрестного инфицирования, своевременного выявления и адекватной терапии [Marthin JK, Lucas JS, Boon M, Casaulta C, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hogg C, Maitre B, Marsh G, Martinu V, Moreno-Galdó A, Mussaffi H, Omran H, Pohunek P, Rindlisbacher B, Robinson P, Snijders D, Walker WT, Yiallourous P, Johansen HK, Nielsen KG. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration

with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. ERJ Open Res. 2021 Aug 2;7(3):00301-2021. doi: 10.1183/23120541.00301-2021].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: *Отсутствие в РФ данных, касающихся эпидемиологии инфекционных осложнений при ПЦД, не позволяет разработать строгие рекомендации для профилактики инфекции при ПЦД. В связи с этим в данных клинических рекомендациях представлены некоторые положения из первого международного консенсуса по профилактике и контролю инфекции при ПЦД, принятого в 2020 году «BEAT-PCD» (Better Experimental Approaches to Treat PCD), включающего значимые положения, которые касаются микробиологической диагностики, показаний для лечения инфекций и действий, направленных на улучшение профилактики и инфекционного контроля у пациентов с ПЦД [5]. Основные положения консенсуса:*

- *регулярно проводить исследование на селективных средах для *Pseudomonas aeruginosa* каждого образца мокроты или секрета из дыхательных путей;*
- *все центры для пациентов с ПЦД должны иметь возможность отправлять образцы мокроты для идентификации и генотипирования микроорганизмов в референс лаборатории;*
- *осуществлять посевы образцов секрета из дыхательных путей от пациентов с ПЦД не менее 4 раз в год;*
- *осуществлять исследование на НТМ не реже одного раза в год и дополнительно при любом необъяснимом ухудшении функции легких;*
- *осуществлять обязательное генотипирование при первом положительном посеве *Burkholderia ceparia* complex;*
- *использовать модифицированные критерии Лидса [3] при установлении диагноза хронической инфекции легких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*;*
- *диагноз хронической инфекции легких, вызванной НТМ необходимо устанавливать на основании 1) легочных симптомов; 2) узловых или полостных процессов на рентгенограмме грудной клетки и/или бронхоэктазов; 3) положительных результатов посева, по крайней мере, из двух отдельных проб секрета из дыхательных путей или положительного посева образцов по крайней мере одной промывки или лаважжа бронхов, или на основании результата гистологического исследования – обнаружение микобактерий в материале трансбронхиальной биопсии или биопсии легкого вместе с положительным высевом НТМ;*

- при наличии высева *Pseudomonas aeruginosa* назначают антибактериальную терапию независимо от симптомов и результатов микроскопии;
- антибактериальную терапию при высеве *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (MSSA) назначают, если у пациента есть симптомы, свидетельствующие об обострении хронической инфекции;
- при высеве мультирезистентного золотистого стафилококка (MRSA) антибактериальная терапия назначается независимо от симптомов и результатов микроскопии;
- антибактериальная терапия назначается независимо от симптомов и результатов микроскопии при высеве бактерий *B. cereus* complex;
- необходимо отделять пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* в амбулаторных и стационарных условиях;
- необходимо отдельно принимать и госпитализировать пациентов с НТМ инфекцией в амбулаторных и стационарных условиях;
- также необходимо отдельно принимать и госпитализировать пациентов с MRSA в амбулаторных и стационарных условиях;
- пациентов с инфекцией *B. cereus* complex в амбулаторных и стационарных условиях необходимо принимать и госпитализировать отдельно;
- лечебные центры, где осуществляют прием пациентов с ПЦД, должны иметь инструкции, где описаны правила разделения пациентов с ПЦД с хроническими инфекциями легких различной этиологией;
- во время пандемии COVID-19 в отношении мероприятий за пределами больницы: если более одного пациента с ПЦД посещают мероприятия в помещении, они должны держаться на расстоянии не менее 2 м и носить маску независимо от статуса заражения;
- пациенты с выявленной вирусной инфекцией или с симптомами респираторной инфекции должны быть временно изолированы в амбулаторных и стационарных условиях или, по крайней мере, носить маску;
- необходимо подвергать дезинфекции процедурные кабинеты и кабинеты, где осуществляется прием пациентов, между приемом пациентов и в конце дня, с использованием дезинфицирующих / моющих средств;

- пациентов, из верхних и нижних дыхательных путей которых высевают *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *S. aureus* (MSSA), нет необходимости разделять в амбулаторных и госпитальных условиях.

Таким образом, может быть достигнут консенсус по микробиологической диагностике, показаниям для лечения инфекций, и учитывающим аспекты разделения пациентов с инфекциями различной этиологии, включая возбудителя COVID-19.

По микробиологической диагностике консенсус может быть достигнут относительно ряда профилактических мер, принимаемых для ограничения распространения инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *B. ceratia complex* и НТМ, включая раннее выявление инфекции путем исследования не менее четырех образцов секрета из дыхательных путей пациентов с ПЦД в течение года в соответствии с модифицированными критериями Лидса для определения хронической инфекции *P. aeruginosa* [3] и использования конкретных микробиологических лабораторных методов, таких как культивирование на селективных средах и проведение генотипирования для повышения точности микробиологической диагностики.

Относительно разделения пациентов был достигнут консенсус, включающий разделение внутри и за пределами больницы, если у пациента есть идентифицированная инфекция, вызванная *P. aeruginosa*, *B. ceratia complex*, НТМ или MRSA, даже при первом положительном высеве. В настоящее время нет четких доказательств передачи *P. aeruginosa* от пациента к пациенту между пациентами с ПЦД. Однако передача мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa* между пациентами с МВ является хорошо известной проблемой [6]. Из опыта лечения МВ также известно, что некоторые типы клонов могут передаваться другим пациентам, например пациентам с ХОБЛ. Поэтому рекомендуется избегать любого прямого контакта между пациентами с МВ, как в больнице, так и за ее пределами [7, 8].

Поскольку также необходимо исследовать не менее четырех образцов секрета из дыхательных путей в год, последний положительный результат посева секрета из дыхательных путей может быть получен 3 месяца назад или более. Следовательно, существует потенциальный риск передачи патогенов, если ими пациент был инфицирован позже, чем исследован последний образец секрета из дыхательных путей. Чтобы свести к минимуму этот риск, необходимо, чтобы пациент прислал образец секрета из дыхательных путей за неделю до амбулаторного визита, чтобы можно было узнать о любом изменении инфекционного статуса в день приема пациента. Однако следует отметить, что

медленнорастущие патогены в образце могут не определяться из-за чрезмерного роста более быстрорастущих бактерий, если они присутствуют в небольших количествах.

30-минутный перерыв между посещениями пациентов с ПЦД независимо от инфекционного статуса, который мог бы минимизировать передачу, не привел к достижению консенсуса, поскольку такой перерыв слишком сложно соблюдать из-за логистики в различных местах.

В некоторых медицинских организациях могут быть общие помещения для пациентов с МВ и пациентов с ПЦД, и в этих организациях следует учитывать соблюдение строгих правил разделения пациентов с МВ [9].

*Консенсус был достигнут в отношении необходимости сегрегации, если пациенты были инфицированы *P. aeruginosa* и *B. cereacia complex*, MRSA и NTM, тогда как не было достигнуто консенсуса в отношении предложения сегрегации для пациентов, инфицированных *A. xylosoxidans*, или пациентов с положительными результатами посева *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *S. aureus* (MSSA). Социальное дистанцирование не менее 2 м между пациентами с ПЦД и использованием лицевых масок пациентами во время встреч в помещении, включая более одного пациента с ПЦД, было предложено после вспышки COVID-19 [5].*

Консенсус относительно профилактических мероприятий касался методов дезинфекции. Во избежание общего распространения микроорганизмов на других пациентов было предложено дезинфицировать палату пациента между посещениями и в конце дня зарегистрированным дезинфицирующим / моющим средством. В соответствии с руководящими принципами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) медицинский персонал также должен соблюдать гигиену рук перед входом в палату и при выходе из комнаты пациента, до или после прямого контакта с пациентом, перед надеванием перчаток и после снятия перчаток при медицинских процедурах, после контакта с кожей пациента, слизистыми оболочками, мокротой или другими биологическими жидкостями, а также после контакта с медицинским оборудованием рядом с пациентом, которое может быть загрязнено биологическими жидкостями из дыхательных путей [10].

*Обеспечение профилактики перекрестной инфекцией, например, *P. aeruginosa* между пациентами с ПЦД привела к использованию масок. Ранее было показано, что использование масок для лица эффективно для уменьшения выделения потенциально инфекционных аэрозолей, содержащих *P. aeruginosa*, у пациентов с МВ [11, 12], а при МВ в медицинских учреждениях рекомендуется использование лицевых масок [13]. Тем не менее, представители пациентов с ПЦД выразили обеспокоенность по поводу стигматизации из-за ношения масок. Отчасти из-*

за беспокойства пациентов предложенное заявление было первоначально отклонено, но позже принято после вспышки COVID-19. Во время пандемии COVID-19, ношение маски стало общепринятым и широко используемым среди большинства людей во всех повседневных жизненных ситуациях[14].

Список использованной литературы.

1. Eber E, Midulla F, editors. *ERS Handbook of paediatric respiratory medicine. 1st ed.* Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2013. 719 p.
2. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. *Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol.* 2015;51(2):115–132. doi: 10.1002/ppul.23304.
3. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, et al. *A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1093.e1–1093.e7. doi:10.1016/j.cmi.2015.08.020
4. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, et al. *Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype.* 2015; 191: 316–324. doi: [0.1164/rccm.201409-1672OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1672OC).
5. Marthin JK, Lucas JS, Boon M, Casaulta C, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hogg C, Maitre B, Marsh G, Martinu V, Moreno-Galdó A, Mussaffi H, Omran H, Pohunek P, Rindlisbacher B, Robinson P, Snijders D, Walker WT, Yiallourous P, Johansen HK, Nielsen KG. *International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. ERJ Open Res.* 2021 Aug 2;7(3):00301-2021. doi: 10.1183/23120541.00301-2021
6. Pedersen SS, Koch C, Høiby N, et al. *An epidemic spread of multiresistant Pseudomonas aeruginosa in a cystic fibrosis centre. 1986; 17: 505–516. doi:10.1093/jac/17.4.505*
7. Marvig RL, Dolce D, Sommer LM, et al. *Within-host microevolution of Pseudomonas aeruginosa in Italian cystic fibrosis patients. 2015; 15: 218. doi:10.1186/s12866-015-0563-9*
8. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. *European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines. 2014; 13: Suppl 1, S23–S42. doi:10.1016/j.jcf.2014.03.010*
9. Кустозный фиброз (муковисцидоз), 2021
9. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J, et al. *The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations. 2009; 30: 611–622. doi:10.1086/600379*

10. Wood ME, Stockwell RE, Johnson GR, et al. Face masks and cough etiquette reduce the cough aerosol concentration of *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. 2018; 197: 348–355. doi:10.1164/rccm.201707-1457OC
11. Stockwell RE, Wood ME, He C, et al. Face masks reduce the release of *Pseudomonas aeruginosa* cough aerosols when worn for clinically relevant periods. 2018; 198: 1339–1342. doi:10.1164/rccm.201805-0823LE
12. Rowbotham NJ, Palser SC, Smith SJ, et al. Infection prevention and control in cystic fibrosis: A systematic review of interventions. 2019; 13: 425–434. doi:10.1080/17476348.2019.1595594
13. Bundgaard H, Bundgaard JS, Raaschou-Pedersen DET, et al. Effectiveness of adding a mask recommendation to other public health measures to prevent SARS-CoV-2 infection in Danish mask wearers: a randomized controlled trial. 2020; 174: 335–343. doi:10.7326/M20-6817

5.2 Ведение пациентов и диспансерное наблюдение

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляется в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения (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 2-х раз 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).

Примерный план динамического наблюдения и мониторинга пациентов с ПЦД по [Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Feb;51(2):115-32. doi: 10.1002/ppul.23304]

Перечень лабораторных и инструментальных исследований и консультаций специалистов, осуществляемых в среднем при динамическом наблюдении пациентов с ПЦД

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес. При наличии бронхоэктазов и дыхательной недостаточности)	Плановый визит (каждые 6 месяцев при отсутствии и бронхоэктазов и ДН)	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Жалобы, анамнез	+	+	+			
Антропометрия с оценкой по процентильным рядам и динамикой	+	+	+			
Клинический осмотр	+	+	+			
Спирометрия ¹ (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)	+	+	+			
Спирометрия с пробой с бронхолитиком ¹ (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов)	+					+
Бодиплетизмография ¹	+			+		+
Пульсоксиметрия	+	+	+			
Общий анализ крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый)	+	+	+			
Биохимический анализ крови ¹ (анализ крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня глюкозы в крови)	+		+	+		
Микробиологический анализ мокроты (наименования услуг в соответствии с Номенклатурой медицинских услуг см. комментарий в разделе 2.3. «Лабораторная диагностика»)	+	+	+			+

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес. При наличии бронхоэктазов и дыхательной недостаточности)	Плановый визит (каждые 6 месяцев при отсутствии бронхоэктазов и ДН)	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Обследование на НТМБ					+	
IgE общий						+
Электрокардиография (ЭКГ)	+			+		+
Эхокардиография (ЭХО-КГ)	+			+		
Рентгенография органов грудной клетки (рентгенография легких)	+			+		+
КТ органов грудной клетки (с 5 лет или по показаниям) (компьютерная томография легких)					+	+
Магнитно-резонансная томография органов грудной полости						+
КТ пазух носа (с 5 лет) (компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани) ¹	+			+		+
Магнитно-резонансная томография околоносовых пазух ¹						+
Консультация оториноларинголога	+			+ ²		
Эндоскопия носоглотки (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки)	+			+ ²		+
Тональная пороговая аудиометрия (регистрация вызванной отоакустической эмиссии и/или регистрация	+			+ ²		+

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес. При наличии бронхоэктазов и дыхательной недостаточности	Плановый визит (каждые 6 месяцев при отсутствии бронхоэктазов и ДН)	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, ASSR-тест) ¹						
Консультация психолога				+		+
Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов		+	+			
Консультация врача-трансплантолога						+
Консультация врача-кардиолога (кардиолога детского)	+			+		+
Консультация врача-уролога (уролога-андролога детского)				+		+
Консультация врача-акушера-гинеколога				+		+
Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений в региональный реестр по лекарственному обеспечению		+				
Годовой эпикриз (выписка для МСЭ) с рекомендациями и планом наблюдения на год				+		
Подписание информированного согласия и внесение данных пациента в национальный регистр				+		

Примечания:

¹ В отдельных возрастных группах с учетом возраста

² При наличии полисинусита и полипов носа – чаще

Вакцинация: всем пациенты с ПЦД должны получить рекомендованные прививки в соответствии с Национальным календарем прививок.

Политика инфекционного контроля имеет важное значение для оказания клинической помощи при ПЦД, и при оказании помощи пациентам с ПЦД необходимо соблюдать общие правила инфекционного контроля в больницах.

6. Организация оказания медицинской помощи При оказании медицинской помощи пациентам с ПЦД необходимо использовать мультидисциплинарный подход, что обусловлено как тяжестью состояния, так и поражением различных органов и систем.

Ведение пациентов с ПЦД предпочтительно проводить в специализированных центрах.

Следует использовать стационарозамещающие технологии.

Динамическое наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях при оказании первичной медико-санитарной помощи осуществляет врач-педиатр участковый (врач-педиатр, или врач-пульмонолог, которые прошли соответствующий тематический курс в рамках программ непрерывного медицинского образования, а также имеют опыт ведения пациентов с данной нозологией; консультации специалистов – по показаниям) с частотой, определяемой тяжестью состояния пациента и имеющимися осложнениями болезни (1 раз в 1-3 месяца или по показаниям). Впервые диагностированные дети или пациенты с тяжелыми формами заболевания должны наблюдаться чаще (ежемесячно), пациенты с легким или атипичным течением ПЦД могут наблюдаться реже (каждые 6-12 мес.).

*Наблюдение за пациентом и контроль состояния необходимо осуществлять регулярно в условиях дневного стационара. Госпитализация проводится по показаниям в круглосуточный стационар (в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение, в штате которого есть специалисты, имеющие опыт ведения пациентов с данной нозологией). Пациента госпитализируют в палату с учетом подтвержденного ранее микробиологического пейзажа (особенно для *P. aeruginosa*, *B. ceracia complex*, *MRSA*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий, хронический аспергиллеза), при возможности – индивидуальный бокс. В зависимости от состояния пациента срок госпитализации может составить от 4 до 21 дня.*

Пациенты с ПЦД, нуждающиеся в стационарном лечении в рамках первичной специализированной медико-санитарной помощи, направляются по медицинским показаниям в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение (по показаниям, условия – указаны выше) медицинской организации врачом скорой медицинской помощи, врачом-педиатром

участковым, врачом-пульмонологом или иным специалистом амбулаторно-поликлинического звена.

Пациентов с ПЦД, нуждающихся в оказании специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, в стационарных условиях, по медицинским показаниям направляют в соответствующее отделение медицинской организации врач-пульмонолог или врач-педиатр.

Маршрутизация пациента детского возраста во взрослую сеть – во взрослый центр ПЦД, осуществляется к 18 годам.

Пациенты с ПЦД получают:

- в рамках первичной медико-санитарной помощи – плановую и неотложную амбулаторно-поликлиническую и первичную специализированную помощь (соответствующего профиля, по показаниям и в зависимости от тяжести состояния, а также скорую медицинскую помощь);

- в рамках специализированной медицинской помощи – специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь, в соответствующих условиях дневного или круглосуточного стационара.

При направлении в отделение (центр или кабинет) муковисцидоза, врачом-педиатром участковым или врачом другой специальности предоставляется выписка из амбулаторной карты (истории болезни) с указанием предварительного (или заключительного) диагноза, сопутствующих заболеваний, а также имеющихся результатов лабораторных и функциональных исследований.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Исходы и прогноз

Определяющими факторами являются своевременное установление диагноза и адекватная терапия.

Прогноз зависит от объема и характера поражения легких и, у большинства пациентов при правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий относительно благоприятный. Обострения хронического воспалительного процесса в легких и околоносовых пазухах могут существенно снижать качество жизни пациентов.

Для взрослых пациентов мужского пола характерна первичное бесплодие или сниженная фертильность вследствие отсутствия или недостаточного количества (%) подвижных сперматозоидов.

Женщины с ПЦД могут иметь нормальную фертильность однако в некоторых случаях способность к репродукции (фертильность) 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	Выполнение
1.	Выполнена консультация врача-пульмонолога и/или врача-педиатра, специализирующегося на пациентах с ПЦД (детям) при диагностике и далее не реже 1 раза в 12 месяцев	Да/нет
2.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости при установлении диагноза, далее - по показаниям	Да/нет
3.		
4.	Выполнено микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, трахеального аспирата) если не было проведено в течение предшествующего 1 года (минимум)	Да/нет
5.	Выполнено исследование функции внешнего дыхания (при отсутствии противопоказаний) при диагностике и далее не реже 1 раза в год	Да/нет
6.	Выполнена консультация врача-оториноларинголога при обострении хронического риносинусита	Да/нет
7.	Выполнена консультация врача – сурдолога-оториноларинголога при снижении слуха	Да/нет
8.	Выполнено исследование газов крови или пульсоксиметрия при диагностике и при госпитализации в стационар	Да/нет
9.	Выполнена терапия антибактериальным(и) препаратами при обострении хронического воспалительного бронхолегочного процесса согласно чувствительности выявленного возбудителя или анамнестическим данным о возбудителе и его чувствительности	Да/нет

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	Да/нет
-----	---	--------

Список литературы

**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру
клинических рекомендаций**

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-пульмонологи
2. Врачи-педиатры
3. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
4. Врачи – генетики
5. Лабораторные генетики
6. Врачи - аллергологи-иммунологи
7. Врачи - эндоскописты
8. Врачи - рентгенологи
9. Врачи функциональной диагностики
10. врачи-урологи-андрологи
11. Врачи-акушеры-гинекологи
12. Врачи-хирурги
13. Врачи-детские хирурги
14. Врачи-торакальные хирурги
- 15.
16. Студенты медицинских ВУЗов
17. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре

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.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая

5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов
---	--

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

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).

Примеры диагнозов

Первичная цилиарная дискинезия: Синдром Картагенера. Генетическая форма, вариант (генотип). Полное обратное расположение внутренних органов. Хронический бронхит. Пневмоклероз 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 I степени. Мужское бесплодие, астенозооспермия, тотальная форма.

Приложение А3.1 Ультраструктура нормальной реснички и жгутика.

Термин «реснички» используется, когда на поверхности клетки имеется большое количество этих органелл, а термин «жгутики» применяется в том случае, когда их одна или две. Длина реснички 5 – 10 мкм, жгутика сперматозоидов человека 40-45 мкм. Центральная часть ресничек и жгутиков занята аксонемой. Аксонема морфологически консервативна, ультраструктура аксонемы эукариотических клеток сходна, но биохимически лабильна.

Аксонема состоит из 9 пар периферических микротрубочек, расположенных по окружности (дуплетов микротрубочек), и одной пары центральных микротрубочек, описывается формулой (9+2). Центральные МТ, С1 и С2, соединенные мостиком, окружены центральной оболочкой. Биение ресничек перпендикулярно плоскости, проведенной через

центральную пару МТ. Периферические дублеты МТ нумеруются: первым дуплет принято называть дуплет, лежащий над мостиком между центральными МТ (рис.1, 2).

Периферические пары (дублеты) микротрубочек связаны между собой нексиновыми связками, внутренними и наружными динеиновыми ручками, а с центральной парой – радиальными спицами. Динеиновые ручки состоят из тяжелых (НС), промежуточных (ИС) и легких (LC) полипептидных цепей; движение ресничек происходит вследствие скольжения дублетов, которое обеспечивается АТФ-зависимой активностью динеиновых ручек. Тяжелые цепи необходимы для скольжения МТ, и они присоединяются к МТ «А» дублетов и меняют свою конфигурацию во время гидролиза АТФ. Внутренние динеиновые ручки состоят из 7 типов динеина, актина и центрина. Механизмы активации внутренних динеиновых ручек отличаются на молекулярном уровне от механизмов активации наружных ручек и включают центральную пару МТ и радиальных спиц. Направление и форма изгиба аксонемы определяются взаимодействием между радиальными спицами и центральными МТ аксонемы.

В норме движение состоит из двух фаз: сильного удара в выпрямленном относительно вертикальной оси состоянии и мягкого возвращения в исходное положение, что в целом создает ундулирующий (хлыстообразный) характер движения [6]; частота биения ресничек в организме человека составляет 10-15 Hz (Afzelius В.А., 1985; цит. по [1]).

Сложность строения аксонемы морфология аксонемы и большое количество различных белков обуславливает большое разнообразие структурных нарушений и жгутиков. Эти аномалии способны оказывать влияние на их функцию и приводить либо к нарушению движения, либо к полной неподвижности. Выделяют не менее 18 вариантов нарушений ультраструктуры реснички, которые представляют собой общепринятый стандарт при описании особенностей ее морфологии. Чаще всего наблюдаются полное отсутствие или аномалии структуры наружных и внутренних динеиновых ручек, увеличение или уменьшение числа пар микротрубочек; отсутствие или появление дополнительной центральной пары; вместе с тем у части пациентов с ПЦД ультраструктурные нарушения не обнаруживают [1,2] [Приложение Г1рис. 2].

В жгутиках сперматозоидов аксонема окружена периаксонемными добавочными структурами, играющими цитоскелетную роль и обеспечивающими жгутик энергией при движении по каналам репродуктивной системы. Жгутик сперматозоида делится на средний, основной и концевой отделы. В среднем отделе аксонема окружена 9 наружными плотными фибриллами (НПФ), каждая из которых крепится к одному дуплету МТ (рис.3). НПФ снаружи

оказаны митохондриями. Примерно 75 митохондрий соединены конец-в-конец и формируют митохондриальную спираль. В основном отделе жгутиков вокруг аксонемы имеется фиброзная оболочка (рис.4). Вертикальные тяжи фиброзной оболочки заменяют 3-ю и 8-ую НДФ, и соединяются поперечными ребрами. Между средним и основным отделами жгутика находится кольцевая перегородка, образующая диффузионный барьер между ними (рис.5). В коротком концевом отделе жгутика остается одна аксонема, часто неполная, без периаксонемных структур (Lehti, Sironen, 2017). Структура аксонемы консервативна практически одинакова у ресничек и жгутиков, однако в ряде исследований показано, что имеются различия по тканеспецифическим белкам (Konno et al., 2015).

Реснички и жгутики покрыты плазматической мембраной, являющейся продолжением плазматической мембраны клетки.

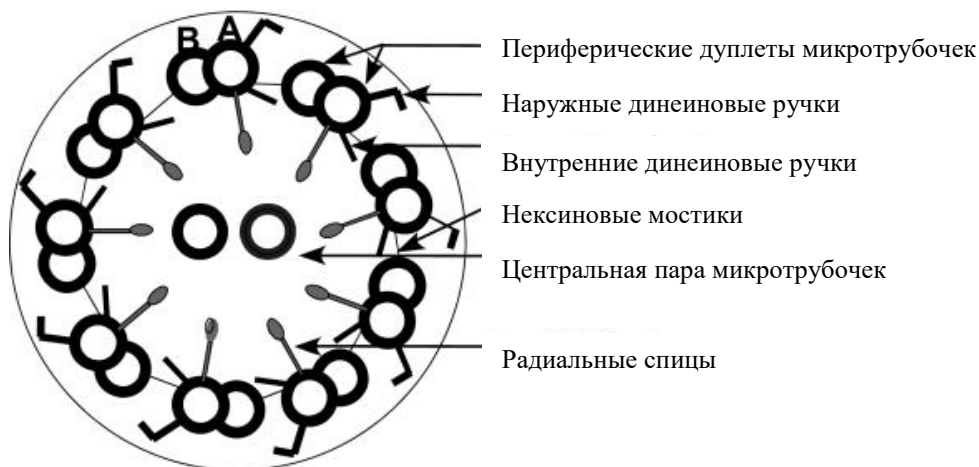


Рис.1. Схематическое изображение аксонемы.

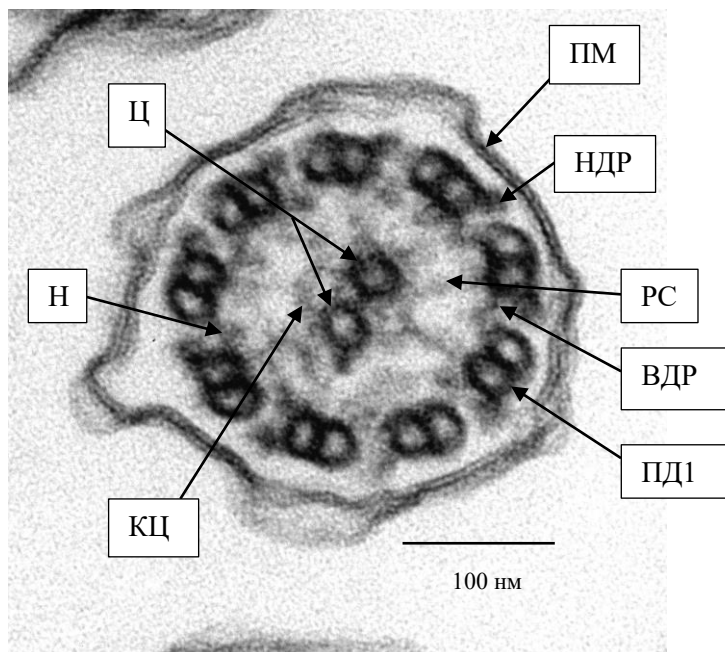


Рис.2. Электроннофоторгамма (ТЭМ). Поперечный срез через ресничку. Аксонема нормальной морфологии. ПМ-плазматическая мембрана, НДР – наружные динеиновые ручки, ВДР – внутренние динеиновые ручки, РС – радиальные спицы, Ц – центральные микротрубочки, Н – нексинные мостики, КЦ – центральная капсула, окружающая центральные микротрубочки, ПД1 – периферический дуплет №1, расположенный по центру между центральными микротрубочками.

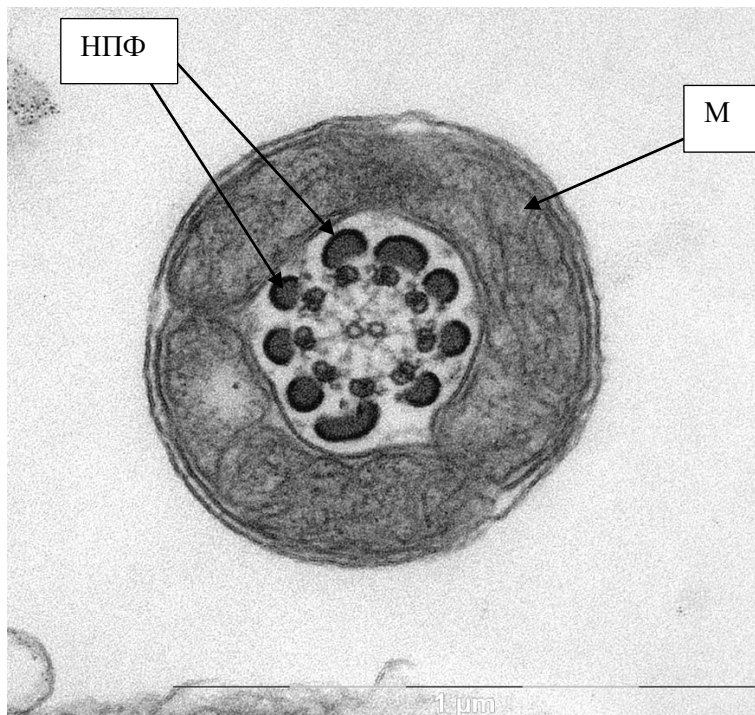


Рис.3. Электроннофоторгамма (ТЭМ). Поперечный срез через средний отдел жгутика сперматозоида. Аксонему окружают 9 наружных плотных фибрилл (НПФ), каждая прикреплена к микротрубочке А периферического дуплета микротрубочек. М – митохондрии.

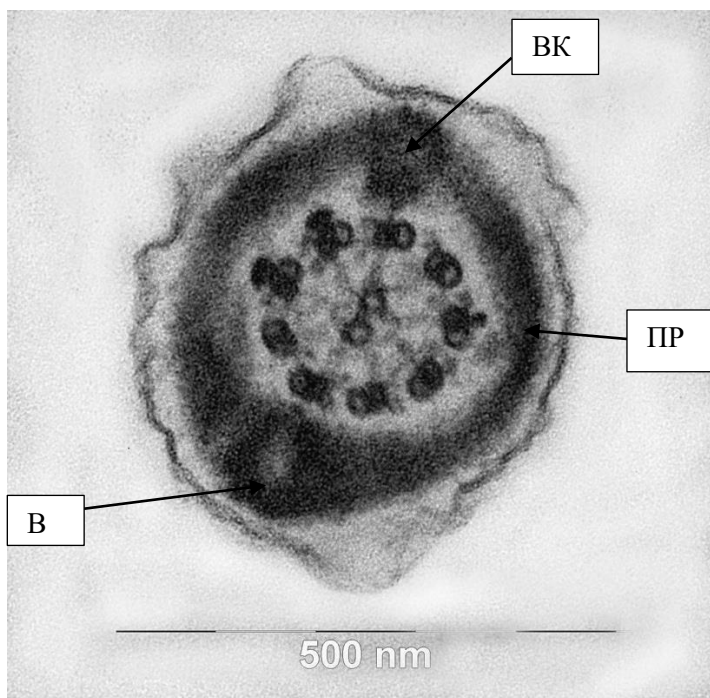


Рис. 4. Электроннофоторгамма (ТЭМ). Поперечный срез через основной отдел жгутика сперматозоида. Аксонема окружена фиброзной оболочкой. ВК – вертикальные колонны

фиброзной оболочки прикреплены к 3 и 8 периферическим дуплетам микротрубочек. ПР – поперечные ребра фиброзной оболочки жгутика.

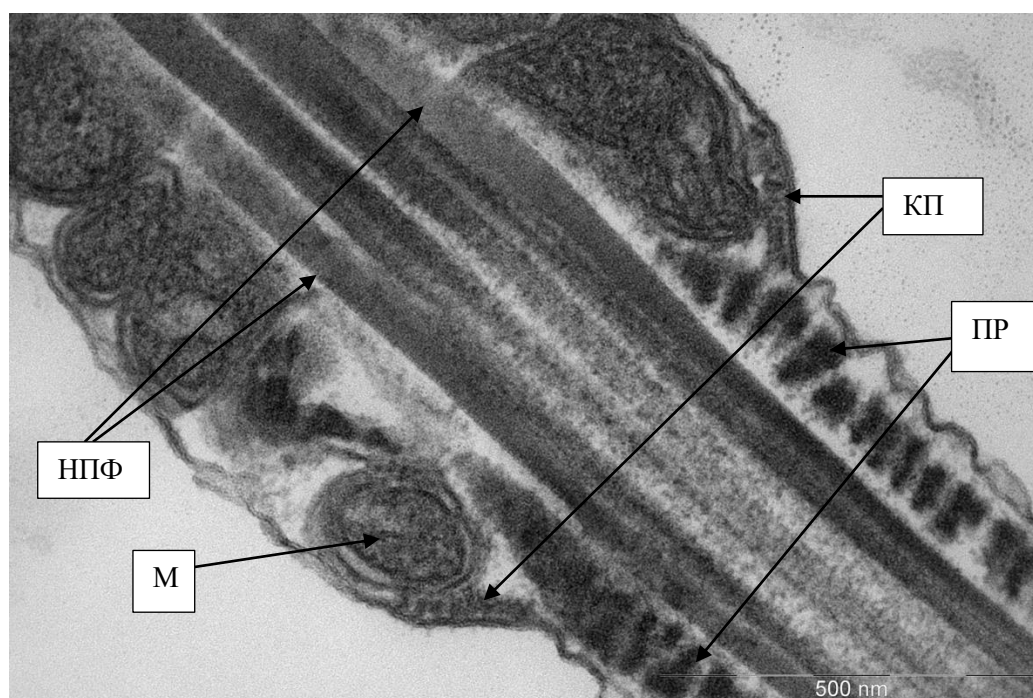


Рис.5. Электроннофоторамма (ТЭМ). Продольный срез через жгутик сперматозоида. КП - кольцевая перетяжка на границе между средним и основным отделами жгутика сперматозоида, М – митохондрии среднего отдела жгутика, НПФ – наружные плотные фибриллы, ПР – поперечные ребра фиброзной оболочки жгутика.

Приложение А3.2 Нарушение структуры ресничек и жгутиков при ПЦД.

При наличии клинических (фенотипических) признаков, позволяющих предполагать наличие ПЦД, с помощью ТЭМ исследуются реснитчатые клетки назального соскоба, полученные с помощью бронхоскопического ершика (Vallet et al., 2013). Специфичность метода – 100%, однако имеются данные о нормальной ультраструктуре аксонемы ресничек при подтвержденной с помощью молекулярно-биологических методов ПЦД (Jackson et al, 2016)

Наиболее распространенными ультраструктурными дефектами, идентифицированными в респираторных ресничках пациентов с ПЦД, является отсутствие, частичное отсутствие или укорочением наружных и/или внутренних динеиновых ручек (рис. 6) (Olbrich et al., 2002).

Другие дефекты включают полное или частичное отсутствие центральной пары микротрубочек, иногда сопровождающееся изменениями положения или формы внешних дуплетов микротрубочек (рис.7), различные нарушения микротрубочек, связанные с дефектами регуляторного комплекса нексин-динеин и радиальных спиц (Shoemark et al., 2020).

Исследования, посвященные структурным аномалиям жгутиков сперматозоидов при ПЦД, немногочисленны (Munro et al., 1994; Chemes et al., 2003; Хайат и соавт., 2012; Брагина и соавт., 2015). Нарушение ультраструктуры аксонемы в сперматозоидах подчиняется тем же

закономерностям: в жгутиках выявляются аномалии динеиновых ручек, наружных и/или внутренних (рис.8А,Б), аномалии центральной пары микротрубочек и ассиметричная структура фиброзной оболочки жгутика на границе среднего и основного отделов (рис.9). Отсутствие центральной пары микротрубочек часто сочетается с нарушением структуры фиброзной оболочки жгутиков при так называемом синдроме пеньковидных жгутиков (дисплазия фиброзной оболочки) (Vaccetti et al., 2015; Coutton et al., 2015; Linck et al., 2016; Брагина и соавт., 2016). Т.к. популяция сперматозоидов человека гетерогенна, необходимо проведение количественного анализа. Заключение о синдромной патологии делается при гомогенной атипии структуры жгутиков не менее чем в 70% сперматозоидов.

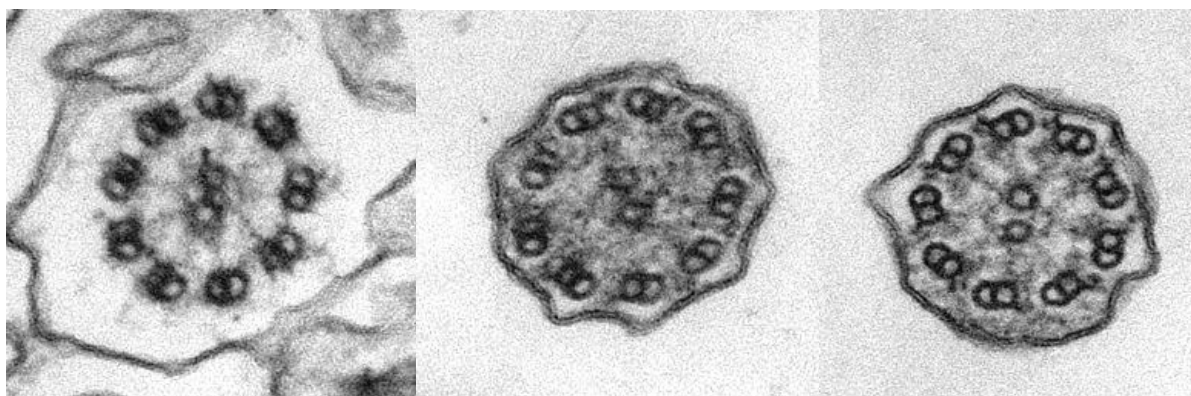


Рис.6. Электроннофоторамма (ТЭМ). Поперечные срезы через реснички с аномальной структурой динеиновых ручек аксонемы. А. Отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек. Б. Нарушение структуры радиальных спиц аксонемы и отсутствие внутренних динеиновых ручек. В. Внутренние динеиновые ручки выявляются у 2, 7 и 8 дуэтов микротрубочек. Возможный вариант нормы.

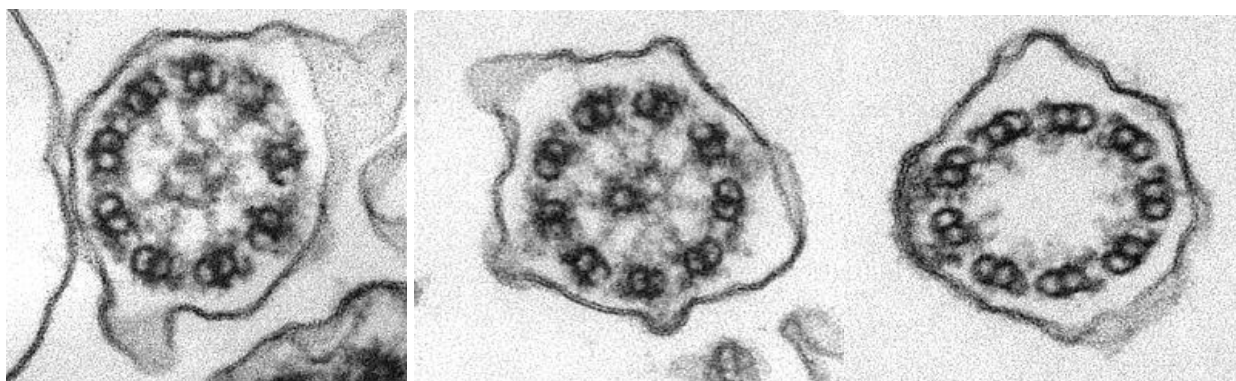


Рис.7. Электроннофоторамма (ТЭМ). Поперечные срезы через реснички с аномальной структурой центральной пары микротрубочек. А. Отсутствие центральной пары микротрубочек при сохранении центральной капсулы. Неполные микротрубочки А части периферических дуэтов. Б. Одна непарная микротрубочка в центре. Неполные микротрубочки А части периферических дуэтов. В. Полное отсутствие центрального аппарата аксонемы (капсулы и центральных микротрубочек).

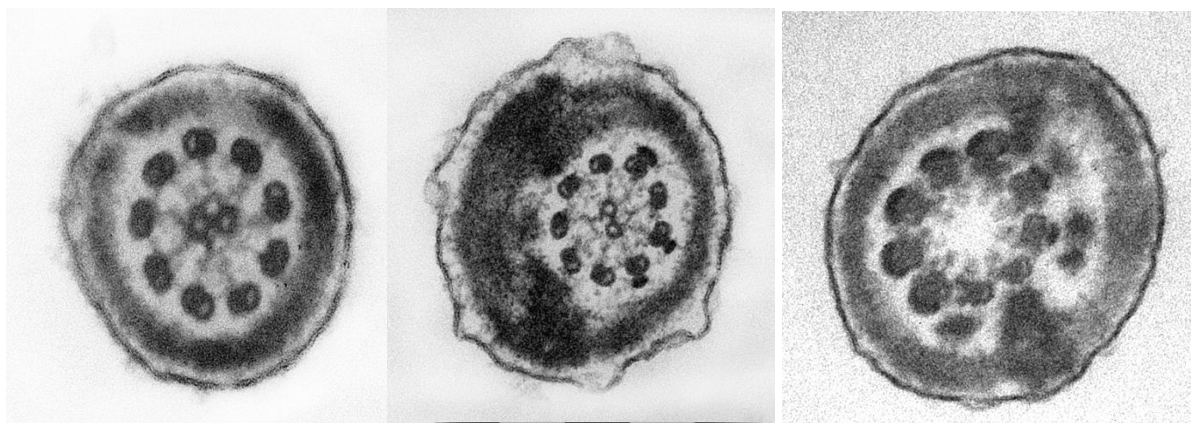


Рис.8. Электроннофоторгамма (ТЭМ). Поперечные срезы через основной отдел жгутиков сперматозоидов. А. Отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек. Б. Отсутствие динеиновых ручек и асимметрия фиброзной оболочки жгутика. В. Полное отсутствие центрального аппарата аксонемы (капсулы и центральных микротрубочек). Асимметричное прикрепление вертикальных колонн фиброзной оболочки.

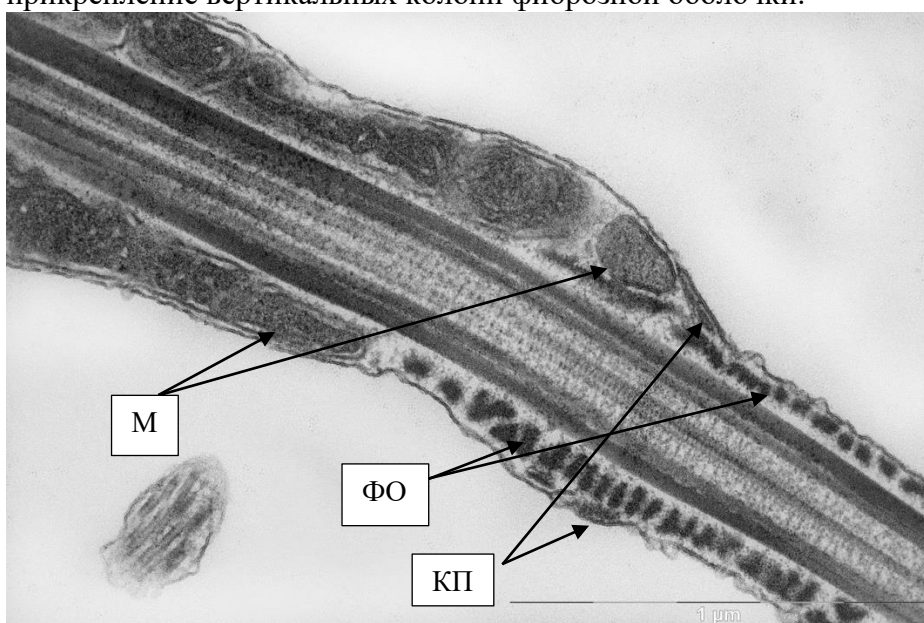


Рис.9. Электроннофоторгамма (ТЭМ). Продольный срез через жгутик сперматозоида на границе среднего и основного отделов. Фиброзная оболочка (ФО) асимметрично сменяет митохондриальную спираль (М). КП – кольцевая перетяжка.

Приложение . Нормативные значения показателей эякулята согласно критериям ВОЗ (2010)

Табл. Нормативные значения показателей эякулята согласно критериям ВОЗ (2010)

Параметры	Нормальные показатели

Объем эякулята	1,5 – 5,0 мл.
Вязкость	≤ 20 мм
pH	7,2 - 7,8
Срок разжижения	≤ 60 мин.
Концентрация сперматозоидов в 1 мл	≥ 15 x 10 ⁶
Категории подвижности:	40% и более подвижных (категории 'PR' + 'NP')
Быстрое поступательное движение – категория 'a'	категория 'PR' прогрессивно поступательное движение ≥ 32%
Медленное поступательное движение – категория 'b'	
Непоступательное движение – категория 'c'	Непрогрессивно подвижные – категория 'NP'
Неподвижные – категория 'd'	Неподвижные – категория 'IM' (категория 'd')
Живые сперматозоиды	≥ 58%
Морфологически нормальные сперматозоиды	≥ 4%
Количество лейкоцитов	Менее 1 x 10 ⁶ в мл

Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд., 2010 г. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. М.: Капитал Принт, 2012. [WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed., 2010. Trans. from English N.P. Makarova. Scientific. ed. by L.F. Kurilo. Moscow: Kapital Print, 2012.].

**Приложение Классификация спермиологических «диагнозов»
(по ВОЗ, 2010)**

Спермиологический диагноз	Критерии ВОЗ 2010г.
Нормозооспермия	Количество (концентрация) сперматозоидов в эякуляте ≥ 15 млн/мл, подвижных $\geq 40\%$ (при характеристике движения «PR» + «NP»), сперматозоидов нормальной формы $\geq 4\%$.
Азооспермия	Отсутствие сперматозоидов, при наличии эякулята
Олигозооспермия	Количество (концентрация) сперматозоидов в эякуляте менее 15 млн/мл
Тератозооспермия	Количество сперматозоидов нормальной формы в эякуляте менее 4% при концентрации сперматозоидов ≥ 15 млн/мл
Астенозооспермия	Количество (концентрация) сперматозоидов в эякуляте ≥ 15 млн/мл: - прогрессивно подвижные «PR» $\geq 32\%$; непрогрессивно подвижные «NP»; - общая подвижность «PR» + «NP» $\geq 40\%$
Олигоспермия	Объем эякулята больше 0 мл, но менее 1,5 мл
Аспермия	Отсутствие эякулята

Приложение А3.3 Молекулярные основы ПЦД

Таблица 1. Молекулярные основы ПЦД.

Ген ¹	Доля случаев, обусловленных данным геном, % ^{2,3}	Количество экзонов в гене	Отличительные клинические особенности	Изменения ресничек, ультраструктурный анализ	Номер ОММ; Ссылка

<i>ODAD2</i> (<i>ARMC4</i>)	<3% ⁴	19	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	615451
<i>CCDC39</i>	4%-9%	20	Аномалии расположения внутренних органов; ухудшение функции легких; ↑ бронхоэктазы; плохая прибавка в весе	IDA дефекты +MTD	613807
<i>CCDC40</i>	3%-4%	20	Аномалии расположения внутренних органов; ухудшение функции легких; ↑ бронхоэктазы; плохая прибавка в весе	IDA дефекты +MTD	613808
<i>CCDC65</i> ⁵	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	615504
<i>CCDC103</i>	<4% ⁴	3	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	614679
<i>ODAD1</i>	Редко	13	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	615067
<i>ODAD3</i> (<i>CCDC151</i>)	<3% ⁴	13	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	616037
<i>CCNO</i>	Редко	3	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Олигоцилия ⁶	615872
<i>CFAP221</i>	Редко	23	Аномалии расположения внутренних органов	Нормальная ультраструктура ресничек	Bustamante- Marin et al [2020]

			не описаны		
<i>CFAP298</i>	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	615500
<i>CFAP300 (C11orf70)</i>	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	618063 / Fassad et al [2018a] , Höben et al [2018]
<i>DNAAF1</i>	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	613193
<i>DNAAF2</i>	Редко	3	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	612518
<i>DNAAF3</i>	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	606763
<i>DNAAF4</i>	Редко	9	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	615482
<i>DNAAF5</i>	Редко	13	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	614874
<i>DNAAF11 (LRRC6)</i>	Редко	77	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	614935
<i>DNAH1</i>	Редко	79	Аномалии расположения внутренних органов	Ультраструктура ресничек не определена.	617577
<i>DNAH5</i>	15%-29%	92	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	608644
<i>DNAH8</i>	Редко	69	Аномалии	Ультраструктура	Watson et al

			расположения внутренних органов неизвестны	ресничек не определена.	[2014]
<i>DNAH9</i> ⁷	Редко	82	Аномалии расположения внутренних органов	Незначительные дефекты ODA	618300 / Fassad et al [2018b] , Loges et al [2018]
<i>DNAH11</i> ⁸	6%-9%	20	Аномалии расположения внутренних органов	Нормальная ультраструктура ресничек	611884
<i>DNAI1</i>	2%-10%	13	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	244400
<i>DNAI2</i>	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	612444
<i>DNAJB13</i>	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	617091 / El Khouri et al [2016]
<i>DNALI</i>	Редко	17	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	614017
<i>DRC1</i> ⁵	Редко	2	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	615294
<i>FOXJ1</i>	Редко	6	Аномалии расположения внутренних органов; АД тип наследования	Нормальная ультраструктура ресничек	602291 / Wallmeier et al [2019]
<i>GAS2L2</i>	Редко	11	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	618449

<i>GAS8</i>	Редко	85	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	616726 / Olbrich et al [2015]
<i>HYDIN</i> ⁹	Редко	11	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	608647
<i>LRRC56</i> ¹⁰	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	Нормальная ультраструктура ресничек	618254
<i>MCIDAS</i>	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Олигоцилия ⁶	Boon et al [2014]
<i>NME8</i>	Редко	16	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты (~66% сечений)	610852
<i>OFD1</i> ¹¹	Редко	23	Аномалии расположения внутренних органов; дисморфические признаки; гипотония; ухудшение функции легких; ↑ бронхоэктазы; плохая прибавка в весе; X-сцепленный тип наследования	Нормальная ультраструктура ресничек	Hannah et al [2019]
<i>PIH1D3</i>	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов; X-сцепленный рецессивный тип наследования	ODA+IDA дефекты	300991 / Olcese et al [2017], Paff et al [2017]
<i>RSPH1</i>	Редко	9	Нетяжелое поражение легких; Аномалии	CP дефекты	615481

			расположения внутренних органов не описаны		
<i>RSPH3</i>	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	616481
<i>RSPH4A</i>	Редко	6	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	612649
<i>RSPH9</i>	Редко	5	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	612650
<i>SPAG1</i>	<4% ⁴	18	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	615505
<i>SPEF2</i> ⁹	Редко	37	Аномалии расположения внутренних органов не описаны; может проявляться как изолированное мужское бесплодие	Нормальная ультраструктура ресничек	610172 / Cindrić et al [2020] , Liu et al [2020] , Liu et al [2019] , Sha et al [2019]
<i>STK36</i>	Редко	26	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	607652 / Edelbusch et al [2017]
<i>TTC25</i>	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	617092 / Wallmeier et al [2016]
<i>ZMYND10</i>	<2%-4% ⁴	12	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	615444

АД = аутосомно-доминантный; CP (central pair)-дефекты = дефекты центральной пары МТ (однако большинство ресничек может казаться нормальным); Дефекты внутренних динеиновых ручек IDA (inner dynein arm) + MTD (microtubular disorganization) = дефекты внутренних

динеиновых ручек в сочетании с дезорганизацией микротрубочек; Дефекты наружных динеиновых ручек ODA (outer dynein arm); Дефекты ODA + IDA = дефекты внешних + внутренних динеиновых ручек.

¹ Гены перечислены в алфавитном порядке.

² Редкие = патогенные варианты этого гена регистрируются у $\leq 2\%$ лиц с PCD.

³ Некоторые оценки являются экстраполяцией, основанной на дефектах структуры ресничек.

⁴ Ген был исследован в большой когорте в одном исследовании. Процент может быть завышенным, если когорта исследования была отобрана на основе результатов предшествующего молекулярно-генетического тестирования (т.е. пациенты с двуаллельными патогенными вариантами в ранее известных генах были исключены).

⁵ Кодировывает компонент регуляторного комплекса нексин-динеин.

⁶ Сниженное количество ресничек вследствие нарушения биогенеза ресничек

⁷ Кодировывает белок, расположенный на дистальном конце ресничек.

⁸ Кодировывает белок внешнего динеина

⁹ Кодировывает компонент центральных пар

¹⁰ Кодировывает компонент внутрижгутикового транспортного механизма.

¹¹ ген *OFDI* обуславливает классический oral-facial-digital syndrome type I – X-сцепленное расстройство, обычно связанное с мужской летальностью, а также фенотипы, включая синдром Симпсона-Голаби-Бемеля типа 2 (OMIM 300209). Hannah et al [2019] описывают результаты, согласующиеся как с PCD, так и с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля у гемизиготных мужчин.

Приложение А3.4 Наиболее частые патогенные варианты у пациентов с ПЦД из различных этнических групп

Таблица 2. Наиболее частые патогенные варианты у пациентов с ПЦД из различных этнических групп [Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017 Jan 4;49(1):1601090*].

Этническая принадлежность (Местоположение)	Ген	Изменение на уровне ДНК	Изменение на уровне белка ¹	Референсная последовательность
Amish &/or	DNAAF5	c.2384T>C	p.Leu795Pro	NM_017802.3
	DNAH5	c.10815delT	p.Pro3606HisfsTer23	NM_001369.2

Mennonite ²	DNAH5	c.4348C>T	p.Gln1450Ter	NM_001369.2
	DNAI1	c.48+2dupT	---	NM_012144.3
Ashkenazi Jewish ^{3,4}	CFAP29 8	c.735C>G	p.Tyr245Ter	NM_021254.3
	DNAI2	c.1304G>A	p.Trp435Ter	NM_023036.4
	CCDC65	c.877_878delAT	p.Ile293ProfsTer2	NM_033124.4
Asian ⁵	DRC1	c.1-3952_540+1331del 27748-bp	---	NM_145038.4
Bedouin ^{6,7}	DNAL1	c.449A>G	p.Asn150Ser	NM_031427.3
	RSPH9	c.804_806delGAA	p.Lys268del	NM_152732.4
Dutch (Volendam) ⁸	CCDC11 4	c.742G>A	p.Ala248Thr	NM_144577.3
Faroe Islands ⁹	HYDIN	c.922A>T	p.Lys308Ter	NM_001270974.1
Irish Traveler ¹⁰	CCNO	c.258_262dupGGCC	p.Gln88ArgfsTer8	NM_021147.4
	RSPH4A	c.166dupC	p.Arg56ProfsTer11	NM_001010892.2
	DNAAF4	3549-bp large deletion	---	
Pakistani (United Kingdom)	LRR6	c.630delG ¹¹	p.Trp210CysfsTer12	NM_012472.4
	RSPH4A	c.460C>T ⁷	p.Gln154Ter	NM_001010892.2
	CCDC10 3	c.383dupG ¹²	p.Pro129SerfsTer25	NM_213607.2
	CCDC10 3	c.461A>C ^{12,13}	p.His154Pro	NM_213607.2
Puerto Rican ¹⁴	RSPH4A	c.921+3_921+6delAAGT	---	NM_001010892.2
Polish ¹⁵	CFAP30 0	c.198_200delTTTinsCC	p.Phe67ProfsTer10	NM_032930.2

1. Согласно ресурсу Mutalyzer name checker

2. Ferkol et al [2013]

3. Austin-Tse et al [2013]
4. Fedick et al [2014]
5. Hijikata et al [2019]
6. Mazor et al [2011]
7. Castleman et al [2009]
8. Onoufriadis [2013]
9. Olbrich et al [2012]
10. Casey et al [2015]
11. Zariwala et al [2013]
12. Panizzi et al [2012]
13. Shoemark et al [2018]
14. Daniels et al [2013]
15. Ziétkiewicz et al [2019]

Приложение А3.5

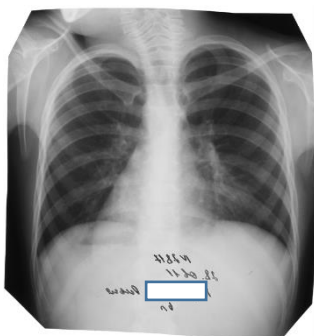


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки: бронхитические изменения, декстракардия (снимок при описании перевернут на «правильную» сторону).



Рис. 2. Компьютерная томография легких: полное обратное расположение внутренних органов, пневмосклероз 4 и 5 сегментов левого лёгкого, признаки хронического бронхита (тот же ребенок).



Рис.3. Пневмосклероз и цилиндрические бронхоэктазы при ПЦД (обычное расположение внутренних органов).



Рис.4. Пневмосклероз и бронхоэктазы при ПЦД (синдром Картагенера).



Рис.5. Пневмосклероз и смешанные, в т.ч., ателектатические бронхоэктазы (синдром Картагенера).

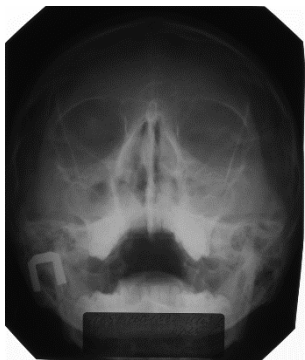


Рис.6. Пансинусит у пациента с ПЦД.

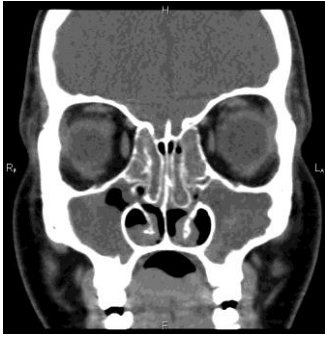


Рис.7. Пансинусит и неразвитые фронтальные пазухи у пациента с ПЦД.

Приложение А3.6 Физиотерапевтическое лечение - пошаговое очищение дыхательных путей.

ШАГ 1

Предложите пациентам с ПЦД и бронхоэктазами активный цикл дыхательных техник.

Рассмотрите возможность позиционирования с помощью силы тяжести (если не противопоказано), чтобы повысить эффективность техники очистки дыхательных путей. При противопоказаниях следует использовать модифицированный постуральный дренаж.

Пациенты должны быть осмотрены в течение 3 месяцев после начала лечения

Это должно включать оценку эффективности, которую сообщает пациент (простота очистки/приверженность пациента лечению).

Включение позиционирования с помощью силы тяжести следует оценить на предмет его дополнительной эффективности.

ШАГ 2

Если очистка дыхательных путей неэффективна, следует оценить эффективность назначенной муколитической терапии изотонического раствора (0,9% физиологический раствор) или гипертонического раствора (3% физиологический раствор и выше) перед очисткой дыхательных путей (особенно у пациентов с вязкими выделениями или при наличии признаков закупорки мокротой)

ШАГ 3

Если активный цикл дыхательных техник неэффективен или пациенты демонстрируют плохую приверженность, следует рассмотреть возможность применения техник положительного давления на выдохе + техники принудительного выдоха.

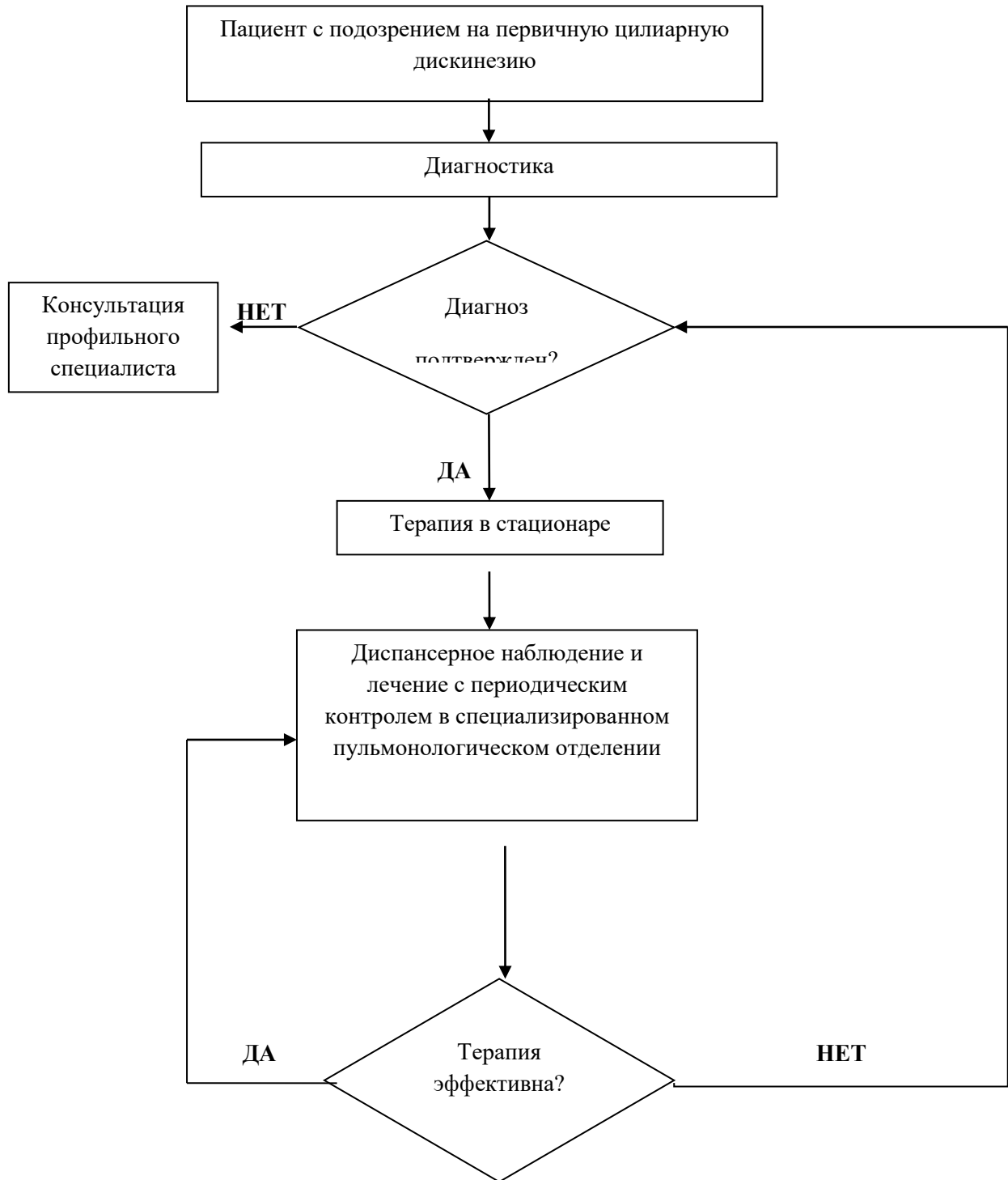
Людям следует рекомендовать выполнять очистку дыхательных путей в следующем порядке, если это предписано:

- Бронходилататор
- Мукоактивное лечение
- Очистка дыхательных путей
- Антибиотик в небулайзере (если такая терапия назначена)

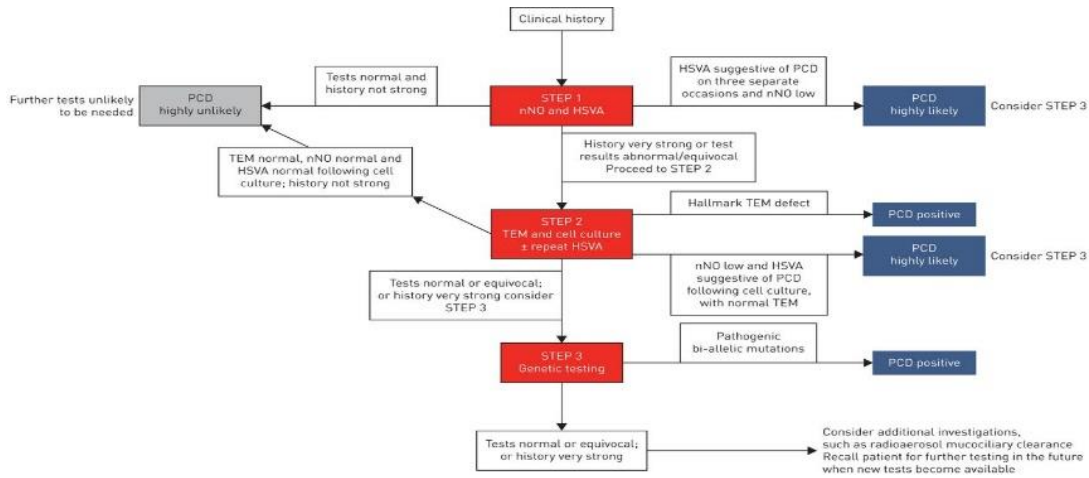
Приложение А3.7 Алгоритм первичной оценки и лечения – риносинусит для ПЦД.



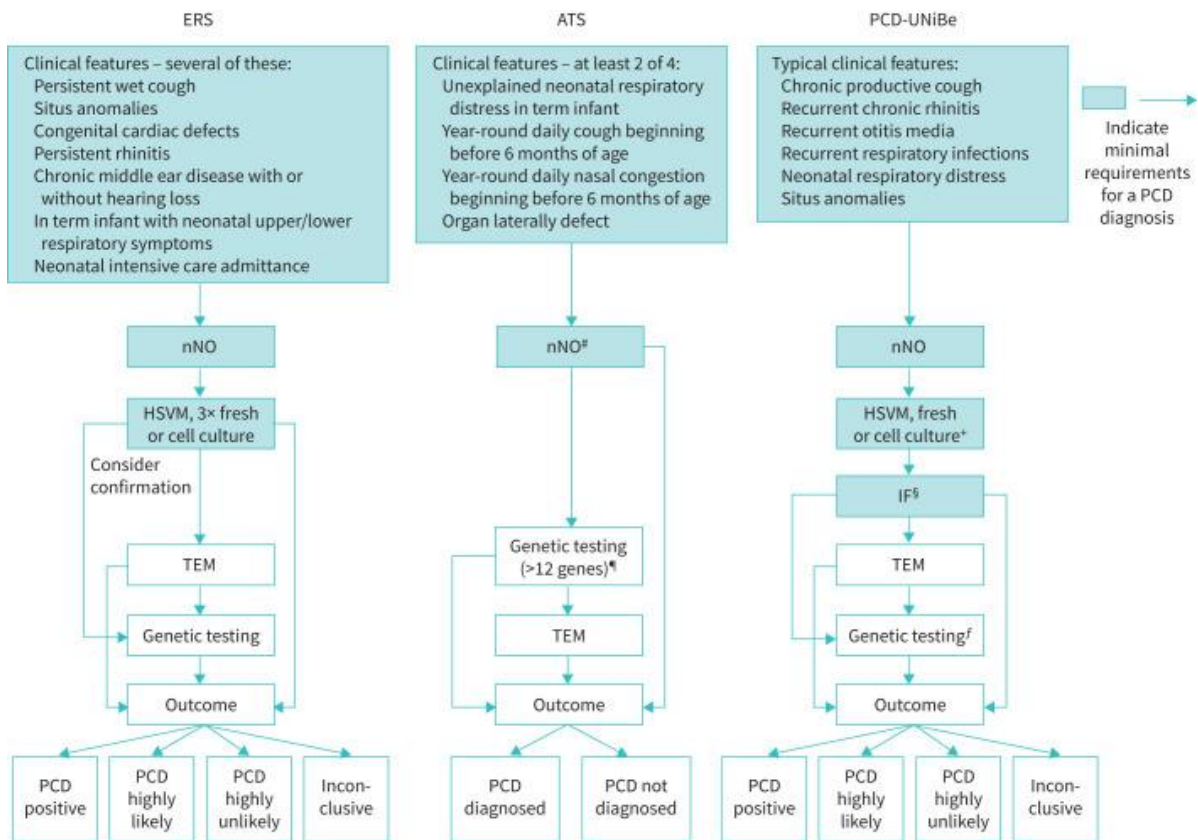
Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение Б1 Алгоритм диагностики ПЦД



Nussbaumer M, Kieninger E, Tschanz SA, Savas ST, Casaulta C, Goutaki M, Blanchon S, Jung A, Regamey N, Kuehni CE, Latzin P, Müller L. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. ERJ Open Res. 2021 Nov 1;7(4):00353-2021



Comparison of the three algorithms for PCD diagnosis. Adapted from the ERS [5] and the ATS [7] guidelines. Boxes and arrows marked in blue indicate minimal requirements for a diagnosis. #nNO can only be used if performed with a chemiluminescence device according

to a standard protocol, provided the tested person is >5 years old and able to cooperate. A low nNO level should be repeated to ensure the low value is not due to a respiratory infection [7]. [¶]Testing for mutations in >12 disease-associated PCD genes, including deletion/duplication [7]. ⁺Cell culture at the air–liquid interface (ALI). [§]Further investigations (HSVM, immunofluorescence and TEM) are always preferably done by analysing the material of the ALI cell culture. Fresh material is only used if the cell culture is not successful. [†]Genetic analysis is performed according to newest research findings and the number of tested genes increases constantly. ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; HSVM: high-speed videomicroscopy; IF: immunofluorescence staining; nNO: nasal nitric oxide; PCD: primary ciliary dyskinesia; PCD-UNIBE: comprehensive diagnostic centre at the University Children's Hospital, Inselspital Bern, Switzerland; TEM: transmission electron microscopy.

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 многими специалистами: врачом-пульмонологом/врачом-педиатром, врачом-оториноларингологом и другими

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-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. шкала для выявления признаков ПЦД PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesiA Rule)

При установлении диагноза учитывается характерная клиническая картина и оценка >5 баллов по предиктивной шкале для выявления признаков ПЦД PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesiA Rule), которая проводится у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы (ежедневный влажный кашель) с раннего детского возраста (табл.). Если при ответе на последовательные вопросы, представленные в шкале, ответ «да», то ее заполнение продолжают; если «нет» – пациент не удовлетворяет условиям шкалы PICADAR. Чувствительность и специфичность суммы баллов >5 для установления диагноза ПЦД – 90% и 75% соответственно.

Таблица

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

Вопрос	Балл
Родился пациент доношенным?	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии новорожденных?	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (обратное или неопределенное)?	4
Имеется ли у пациента врожденный порок сердца?	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	1

При наличии синдрома Зиверта-Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR ≥ 10 диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов. (Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2016; 47(4): 1103–1112.)

Таблица 1. Основные клинические проявления ПЦД

Период новорожденности
Бронхолегочные заболевания (пневмония, ателектазы на рентгенограммах)
Ринит новорожденных

Респираторная поддержка и интенсивная терапии в связи с респираторными нарушениями
Аномалии расположения органов, пороки сердца
Семейный анамнез (ПЦД в семье, наличие у родственников бронхоэктазов, потери слуха, синуситов, отитов)
Детский возраст
Круглогодичный ринит
Хронический или рецидивирующий средний отит, перфорация барабанной перепонки
Снижение слуха
Хронический или рецидивирующий синусит, полипоз носа
Круглогодичный продуктивный кашель
Повторные бронхиты, пневмонии
Бронхоэктазы
Подростковый и старший возраст
Все симптомы, характерные для детского возраста
Нарушение фертильности

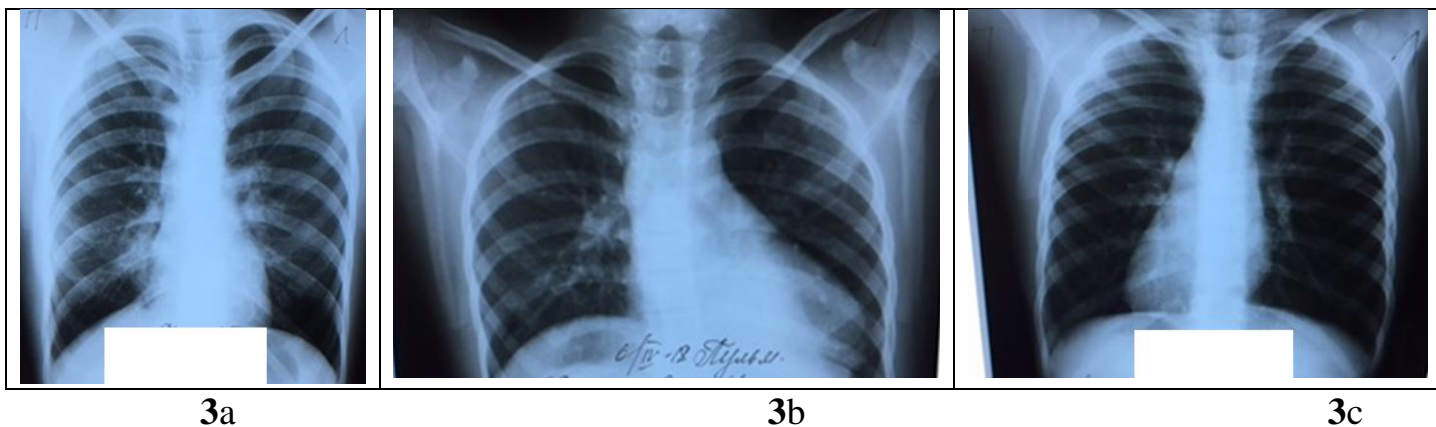


Рисунок 3. Рентгенограммы органов грудной клетки при ПЦД:

3а - situs solitus: верхушка сердца направлена влево, газовый пузырь желудка также находится слева, печень - справа.

3б - situs ambiguus: верхушка сердца направлена влево, газовый пузырь желудка находится справа, печень - слева; у этой же пациентки имеется отсутствие печеночного фрагмента нижней полой вены, полиспления, ВПС: 2-х створчатый аортальный клапан.

3с - situs viscerum inversus: верхушка сердца направлена вправо, газовый пузырь желудка находится справа, печень - слева.