doi: 10.17116/otorino201681519-22

Синдром Зиверта—Картагенера в практике ЛОР-врача, пульмонолога и акушера-гинеколога

Д.м.н., проф. Э.М. ЭСЕДОВ[1], д.м.н., проф. Г.А. ГАДЖИМИРЗАЕВ[2], к.м.н., доц. Ф.Д. АХМЕДОВА[1]*, к.м.н., доц. В.Р. МУРАДОВА[1], к.м.н., доц. Р.Г. ГАДЖИМИРЗАЕВА[2]*, к.м.н., асс. Р.А. МЕДЖИДОВА[1], к.м.н., асс. А.С. АБАСОВА[1]

[1]Кафедра госпитальной терапии №3 (зав. — проф. Э.М. Эседов), [2]кафедра оториноларингологии с усовершенствованием врачей (зав. — проф. Г.А. Гаджимирзаев) Дагестанской государственной медицинской академии Минздрава России, Махачкала, Россия, 367000

Цель работы — анализ современного состояния генетически обусловленного заболевания — синдрома Зиверта—Картагенера. Описаны патогенетические механизмы формирования синдрома, клиническая картина и лечение. Приведено собственное наблюдение больного с синдромом Зиверта—Картагенера.

Ключевые слова: синдром Зиверта—Картагенера, клиника, диагностика.

Zivert—Kartagener's syndrome encountered in the practical work of an otorhionolaryngologist, pulmonologist, obstetrician, and gynecologist

E.M. ESEDOV, G.A. GADZHIMIRZAEV, F.D. AKHMEDOVA, V.R. MURADOVA, R.G. GADZHIMIRZAEVA, R.A. MEDZHIDOVA, A.S. ABASOVA

Dagestan State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Makhachkala, Russia, 367000

The objective of the present work was to analyze the current concept of the genetically predetermined condition Zivert—Kartagener's syndrome with special reference to the pathogenetic mechanisms underlying the development of this condition, its clinical picture and methods of treatment. The authors' original observations of the patients presenting with Zivert—Kartagener's syndrome are reported.

Keywords: Zivert—Kartagener's syndrome, clinical picture, diagnostics.

С начала XX века медикам стало известно генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования — синдром Зиверта—Картагенера. Первое описание синдрома принадлежит киевскому врачу А.К. Зиверту [1], затем данный синдром описал швейцарский терапевт M. Kartagener [2]. Они наблюдали больных с сочетанием обратного расположения внутренних органов, наличием гнойного синусита и бронхоэктазов. Однако подлинную причину развития этой патологии удалось выяснить значительно позднее — в 70—80-х годах XX века было установлено, что в основе синдрома лежат генетические дефекты внутренней структуры ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, которые приводят к несогласованности их колебаний или даже полному отсутствию движений, в связи с чем резко нарушается мукоцилиарный транспорт на поверхности эпителия дыхательных путей, как верхних, так и нижних, что создает условия для возникновения хронического гнойного бронхита и пансинусита [3]. Таким образом, основой заболевания является «синдром неподвижных ресничек», или первичная (врожденная) цилиарная дискинезия [4, 5]. Согласно статистическим данным, синдром Зиверта—Картагенера встречается с частотой 1:30 000—50 000, при этом обращается особое внимание на семейные случаи этого заболевания [6, 7].

К настоящему времени установлено, что морфологической основой синдрома является врожденное нарушение мукоцилиарного клиренса, представляющее собой патологическое развитие мерцательного эпителия верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева. Оно заключается в аномальном строении и нарушении двигательной активности ресничек, к которым относятся дислокация тубулярных структур, отсутствие динеиновых ручек, в которых расположена АТФаза, обеспечивающая их движение, а также хромосомные нарушения [8, 9]. Это приводит к несогласованности колебаний ресничек вплоть до полной остановки их движения. Недавние исследования показали, что тяжелые цепи человеческого цитоплазматического динеина кодируются геном, который был картирован в 14-й хромосоме методом флюоресценции. Таким образом, принято считать, что генетической основой синдрома Зиверта—Картагенера является мутация указанного гена.

Изменения ультраструктуры мерцательного эпителия в полной мере объясняют развитие хронического воспа-

[1]*e-mail: fariza59@mail.ru

[2]*e-mail: raislor@mail.ru

© Коллектив авторов, 2016

ления в дыхательной системе: нарушение дренажной функции ресничек приводит к снижению скорости мукоцилиарного транспорта, застою содержимого полости носа, околоносовых пазух (ОНП), бронхов, размножению микроорганизмов, в том числе и тех, которые вызывают воспалительные явления. Постоянно рецидивирующее воспаление приводит к развитию хронического риносинусита, бронхита, бронхоэктазов и формированию пневмосклероза.

Признаки синдрома Зиверта—Картагенера начинают проявляться в раннем детском возрасте рецидивирующим риносинуситом и хроническими бронхолегочными заболеваниями — у пациентов отмечаются частые ринит, бронхит, затяжная пневмония. Несмотря на диффузный характер процесса в бронхах, у детей чаще наблюдается развитие затяжной пневмонии. Наиболее часто первым симптомом болезни может быть риносинусит, иногда полипозного характера, также отличающийся затяжным течением. Нередко присоединяется хронический средний отит. Помимо главных признаков синдрома могут наблюдаться и целый ряд других симптомов, свидетельствующих о наследственном характере болезни: врожденные пороки сердца, легких, почек, агенезия лобных пазух, врожденная тугоухость. У ряда больных имеется мужское и женское бесплодие. Механизм нарушения двигательной активности сперматозоидов у лиц с синдромом Зиверта—Картагенера также заключается в первичной цилиарной дискинезии, приводящей к неподвижности жгутиков спермиев, что затрудняет оплодотворение яйцеклетки.

Клинически заболевание проявляется периодическим кашлем со значительным количеством гнойной или слизисто-гнойной мокроты. Также отмечается отставание в физическом развитии, слабость, быстрая утомляемость, боль в груди на стороне поражения, головные боли. У больных определяется одышка, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, изменение ногтей в виде «часовых стекол», деформация грудной клетки, смещение границ сердца и систолический шум на верхушке. В легких выслушиваются влажные хрипы с обеих сторон. В бронхоскопической картине преобладают изменения в форме двустороннего диффузного катарально-гнойного эндобронхита, требующего повторной бронхоскопической санации.

Дыхание через нос затрудняется из-за постоянного наличия слизистого или слизисто-гнойного отделяемого в полости носа. Слизистая оболочка носа обычно выглядит отечной, цианотичной [7, 9].

Также характерным проявлением заболевания является хронический отит и нарушение слуха. Одни авторы объясняют причину снижения слуха повышением секреции из слизистой оболочки, выстилающей стенки среднего уха, другие — цилиарной дискинезией слизистой оболочки слуховой трубы [7].

Диагностика заболевания складывается из выявления всех признаков синдрома Зиверта—Картагенера, причем наиболее существенным для диагноза является выявление обратного расположения органов. Сочетание хронической пневмонии с бронхоэктазами и хронического риносинусита — нередкая клиническая ситуация, и она сама по себе не связана с обсуждаемым синдромом и не может служить достаточным основанием для его диагностики [5, 7].

При рентгеноскопическом исследовании грудной клетки выявляется, что сердце расположено в правой половине груди, дуга аорты определяется на уровне 1-го ребра. В области поражения определяется инфильтрация легочной ткани и ячеистость легочного рисунка. На стороне поражения купол диафрагмы, как правило, приподнят и малоподвижен. На рентгенограммах ОНП отмечается их затемнение или недоразвитие [7]. Отсутствие или недоразвитие лобных пазух является одним из частых проявлений синдрома Зиверта—Картагенера [6, 7]. При анализе 17 рентгенограмм ОНП у детей, находившихся на лечении в лечебных учреждениях Москвы и Махачкалы, полное отсутствие лобных пазух (агенезия) отмечалась у 9, недоразвитие (гипоплазия) — у 5, а на 3 снимках констатировано нормальное их развитие [7]. С помощью бронхографии и КТ находят, что правое легкое имеет двудолевое, а левое — трехдолевое строение; обнаруживаются одно-, реже двусторонние бронхоэктазы. При бронхоскопии выявляется диффузный бронхит с довольно обильным гнойным секретом в пораженных бронхах [7, 8].

На ЭКГ обнаруживаются признаки перегрузки правых отделов сердца и умеренная их гипертрофия. В легких на стороне поражения выслушиваются сухие и разнокалиберные влажные хрипы. Функциональные пробы легких характеризуются умеренным снижением показателей (ЖЕЛ, МОД, РО и др.) по сравнению с должными, преобладают нарушения вентиляции по обструктивному типу. При исследовании периферической крови отмечается лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Для диагностики нарушения функции реснитчатого эпителия необходимо электронно-микроскопическое исследование мазка слизи, биоптата из трахеи, бронхов (при бронхоскопии) или биоптата слизистой оболочки носа (выше передней носовой раковины) [9].

Частота выделения патогенных видов микроорганизмов у больных с синдромом Зиверта—Картагенера и хронической бронхолегочной патологией, развившейся на основе пороков развития бронхов и легких, существенно не различается. Микробный спектр мокроты больных с синдромом Зиверта—Картагенера представлен следующими микроорганизмами: *H. influenza*, составляющая 63% всей выделенной микрофлоры и встречающаяся в 68% случаев в монокультуре, а в 32% — в ассоциациях; *S. pneumoniae*, представляющий 24% состава микрофлоры, который в 71% случаев находился в ассоциации с *H. influenzae* и в 29% — в монокультуре. *B. catarrhalis* составил 13% выделенных штаммов и встречался одинаково часто как монокультуре, так и в ассоциации. Микробный спектр мокроты больных прочими двусторонними хроническими бронхолегочными заболеваниями состоит из тех же видов микроорганизмов, однако как по частоте встречаемости, так и по доле участия в микробном спектре мокроты. *B. catarrhalis* обнаруживался у этих больных гораздо реже (5%) по сравнению с больными с синдромом Зиверта—Картагенера (13%) [10].

В процессе лечения больных синдромом Зиверта—Картагенера основное внимание уделяется антимикробной терапии в связи с постоянным наличием инфекционного процесса в полости носа, ОНП, бронхах и легких [4, 6, 10]. При проведении фармакотерапии применяется тот же комплекс мероприятий, что и при обострении хронического риносинусита, бронхита, в первую очередь — антибиотикотерапия, методы и средства, направленные на поддержание дренажной функции полости носа, ОНП, слуховых труб, трахеи и бронхов: муко- и секретолитиче-

ские средства, постуральный дренаж, вибрационный массаж грудной клетки, облучение полости носа низкоэнергетическим лазером [4, 6].

Комплекс консервативных мероприятий особенно важен в случаях с тяжелым клиническим течением, когда хронический бронхоэктатический процесс имеет распространенный, генерализованный характер, что является неблагоприятным в прогностическом плане.

Пути введения антибиотика диктуются тяжестью состояния больного: при выраженных признаках обострения бронхолегочного процесса применяется, как правило, более щадящий ступенчатый метод введения препарата — парентерально в течение 3—5 дней с переходом на пероральный путь введения [7]. Общий курс лечения антибактериальными препаратами составляет, как правило, 2—3 нед. Учитывая тяжесть течения заболевания, частые обострения хронического воспаления в бронхах, нередко ассоциацию этиологически значимых бактерий, а также их чувствительность к антибиотикам, основными антибактериальными препаратами при лечении больных с синдромом Зиверта—Картагенера в периоде обострения является ингибитор-защищенные пенициллины и цефалоспорины 2—3-го поколений (препаратами выбора являются цефтриаксон, цефуроксим). Нередко показана комбинация антибиотиков и методов их введения (орально, парентерально, эндобронхиально). В последнее время небезуспешно применяется сочетанная терапия антибактериальными средствами и современными противовоспалительными препаратами (эреспал, фенспирид) [4].

Единого мнения о хирургическом лечении при синдроме Зиверта—Картагенера нет. Большинство авторов склонны считать, что оперативное лечение этим больным противопоказано в связи с наличием генерализованной аномалии реснитчатого эпителия и нарушения защитных механизмов всего респираторного тракта. Однако имеются отдельные сообщения о положительных результатах оперативного лечения больных с данной патологией в случаях мешотчатых бронхоэктазов, ограниченных отдельными сегментами или долями легкого, при тщательной предоперационной санации и последующего диспансерного наблюдения с регулярным проведением всех реабилитационных мероприятий [4].

Прогноз зависит от характера, распространенности бронхолегочного процесса, частоты обострений, тяжести течения заболевания. При правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий прогноз относительно благоприятный [10].

В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение пациентки с синдромом Зиверта—Картагенера.

Больная *А.*, 22 года, поступила в пульмонологическое отделение РКБ с жалобами на кашель с мокротой слизисто-гнойного характера до 150—200 мл в сутки, одышку при ходьбе, затруднение носового дыхания, выделение из носа слизистого или слизисто-гнойного характера.

Из анамнеза: болеет с раннего детского возраста. В месячном возрасте на фоне ОРВИ отмечался кашель, затруднение дыхания. При обследовании по месту жительства было выявлено обратное расположение внутренних органов. Проведено лечение антибиотиками (ампициллин внутримышечно), «грудным сбором» трав. На фоне проводимой терапии состояние ребенка несколько улучшилось, но кашель сохранялся, в основном в утренние часы. В последующие годы пациентка отмечала частые обострения по 2—3 раза в год, ежегодно лечилась в детском республиканском пульмонологическом центре, получала курсами антибиотики, отхаркивающие и физиопроцедуры с незначительным эффектом. В 4-летнем возрасте кашель усилился с увеличением количества отделяемой мокроты, отмечалось также выделение из носа слизисто-гнойного характера в значительном количестве. При обследовании у ЛОР-врача выявлен хронический риносинусит, проводилось обычное лечение. В дальнейшем отмечала присоединение затрудненного носового дыхания и одышку, которая постепенно прогрессировала. Однократно было проведено промывание гайморовых пазух методом перемещения с диоксидином, эффект улучшения продлился в течение 1 мес, затем вновь наступило ухудшение. Последнее ухудшение — в течение месяца до поступления, вновь усилился кашель с мокротой слизисто-гнойного характера в количестве до 200—250 мл в сутки, усилилась одышка. Направлена в пульмонологическое отделение для уточнения диагноза и лечения.

Из анамнеза жизни: девочка родилась от 2-й беременности, в срок, беременность протекала без осложнений. Месячные с 13 лет, регулярные. Замужем 2 года, беременность за это время не наступала. Наследственность не отягощена.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Нормостенического телосложения. Рост 167 см, масса тела 55 кг, индекс массы тела по Кеттле — 20,3 кг/м^2. Температура тела — 36,6 °С. Пальцы рук тонкие, длинные (арахнодактилия), указательный и безымянный пальцы на одном уровне. Выражены межпальцевые перепонки. Имеются также и другие признаки наследственных нарушений соединительной ткани: сглаженный поясничный лордоз, плоскостопие, отсутствие мечевидного отростка. Костно-мышечная система без деформации. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно — легочный звук, аускультативно — единичные рассеянные сухие хрипы, в нижних отделах — незвучная непостоянная крепитация и мелкопузырчатые хрипы. ЧДД 19—20 в минуту. Область сердца не изменена. Перкуторно — сердце определяется справа, границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. В пятом межреберье справа, в проекции митрального клапана, выслушивается мягкий систолический шум. Тоны не изменены. АД 110/70 мм рт. ст., пульс и ЧСС 70 ударов в минуту.

Живот мягкий, безболезненный, печень определяется слева, у края реберной дуги, селезенка справа, не увеличена. Стул регулярный, оформленный. Со стороны органов мочеотделения — без патологии. Щитовидная железа пальпаторно увеличена до I степени.

При лабораторно-инструментальном исследовании — мокрота слизисто-гнойная, консистенция вязкая, слизь, лейкоциты в большом количестве, ВК — не обнаружены. ЭКГ: декстрокардия, ритм синусовый, ЧСС 66 ударов в минуту. Анализ крови: Нв 121 г/л, л. 5,0·10^9/л, формула без изменений, СОЭ 24 мм/ч. Рентгенография грудной клетки: корни усилены, тяжисты, легочные поля без очагово-инфильтративных теней. Синусы свободны. Сердце расположено справа. Заключение: декстрокардия, хронический бронхит. Рентгенография придаточных пазух носа — определяется отек слизистой носа, понижение пневматизации гайморовых пазух и лобной пазухи. Заключение: хронический гайморит, фронтит. Фибробронхоскопия: признаки двустороннего хронического гнойно-

го бронхита с бронхоэктазами. Консультация эндокринолога — диффузный зоб I степени, эутиреоз. Консультация ЛОР-врача — хронический гнойный риносинусит, обострение. При осмотре в полости носа полипов нет, носовые раковины отечны, цианотичны, носовые ходы сужены, густые слизистые выделения.

Выставлен клинический диагноз: синдром Зиверта—Картагенера (триада): полное обратное расположение внутренних органов грудной и брюшной полостей; первичная цилиарная дискинезия, хронический гнойный бронхит с бронхоэктазами с обеих сторон, рецидивирующее течение, фаза обострения; хронический гнойный риносинусит, обострение. Диффузный зоб I степени, эутиреоз. Первичное бесплодие. Синдром наследственных нарушений соединительной ткани, недифференцированный вариант.

Получила лечение — антибиотики по чувствительности высеянной из мокроты микрофлоры — ципрофлоксацин 500 мг (100 мл) внутривенно 2 раза в день (6 дней), АСС по 200 мг 3 раза в день, санация бронхов и верхних дыхательных путей. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача, рекомендован бронхомунал курсами по 10 дней в течение 3 мес.

Особенностью приведенного случая считаем наличие у пациентки с синдромом Зиверта—Картагенера первичного бесплодия, связанного с патологией внутреннего строения жгутиков и фимбрий фаллопиевых труб как следствие общего нарушения первичного цилиарного комплекса. Связь синдрома Зиверта—Картагенера с наследственным нарушением соединительной ткани более вероятна, но ее уточнение требует соответствующих генетических и молекулярных исследований, в частности вариантов коллагена и других структурных компонентов соединительной ткани.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиверт А.К. *Русский врач*. 1902;38:1361.
2. Kartagener M. Lur Pathogenese der Bronchiectasien. Mitteilung: Bronchiectasien bei Situs viscerum inversus. *Beitr Klein Tuberk*. 1933;83:498-501.
3. Mossberg B, Hanngren A. Kartageners syndrome — a ciliary immotility syndrome. *Mt Sinai J Med*. 1977;44:834-843.
4. Захарова Г.П., Янов Ю.К., Шабалин В.В. *Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей*. СПб.: Диалог; 2010.
5. Sturgess JM, Chao J, Turner AP. Transposition of ciliary microtubules: another cause of impaired ciliary motility. *N Engl Med*. 1980;303:6:318-322.
6. Артамонов Р.Г. Синдром Зиверта—Картагенера. *Медицинский научный и учебно-методический журнал. Раздел — Рубрики: «Редкие заболевания детского возраста»*. 2001; 5:191-195.
7. Гаджимирзаев Г.А. *Ринобронхопульмональный синдром*. Махачкала: Юпитер; 1988.
8. Sleigh MA. Ciliary function in mucus transport. *Chest*. 1981;80:791-795.
9. Mygind N, Pedersen M. Nose-, sinus- and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983;127:96-101.
10. Середа Е.В., Катосова Л.К., Платонова М.М., Волков И.К., Вахлярский С.Н., Зейгарник М.В. Этиологические аспекты воспалительного бронхолегочного процесса и терапевтическая тактика при синдроме Картагенера у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2002;3:7-11.