

О.О. Старець, С.Б. Черниш, О.В. Федоренко, А.С. Пирогова, Н.А. Кобан

Складнощі діагностування і ведення первинної циліарної дискінезії в дітей: аналіз клінічного випадку

Одеський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 5(149): 151-155; doi 10.15574/SP.2025.5(149).151155

For citation: Starets OO, Chernysh SB, Fedorenko OV, Pyrogo AS, Koban NA. (2025). A Diagnostic and management challenges of primary ciliary dyskinesia in children: analysis of a clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(149): 151-155. doi: 10.15574/SP.2025.5(149).151155.

Первинна циліарна дискінезія (ПЦД) – рідкісне генетично детерміноване захворювання з порушенням мукоциліарного кліренсу, що маніфестує персистуючими інфекціями дихальних шляхів і ЛОР-коморбідністю та часто залишається недодіагнованим за відсутності situs inversus.

Мета – проілюструвати діагностичні й терапевтичні виклики на прикладі підліткової пацієнтки з ПЦД без situs inversus.

Клінічний випадок. Пацієнтка, віком 17 років: у неонатальному періоді – пневмонія з тривалим стаціонарним лікуванням; у 3 роки – бактеріальна пневмонія з деструкцією середньої частки правої легені та формуванням варикозних бронхоектазів; з дитинства – рецидивні інфекції нижніх/верхніх дихальних шляхів, секреторний отит, загострення хронічного риносинуситу, продуктивний кашель. Муковісцидоз заперечено, первинний імунodefіцит не підтверджено. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки – варикозні бронхоектази середньої частки правої легені. Молекулярне тестування (2019) – компаунд-гетерозиготні варіанти в RSPH4A (c.1068G>A p.Trp356*; c.1818dupC p.Trp607Leufs*36) та VUS у CCDC103 (c.82C>T p.Arg28Trp). Проведено лікування, на тлі підтримувальної терапії пацієнтка продовжує динамічне спостереження в мультидисциплінарній команді з контролем функції зовнішнього дихання і мікробіологічного профілю.

Висновки. Поєднання нав'язливого продуктивного кашлю, рецидивних інфекцій нижніх і/або верхніх дихальних шляхів із раннього віку, бронхоектазів середньої частки та відсутності situs inversus має спонукати до цілеспрямованого скринінгу ПЦД і молекулярної верифікації; раннє мультидисциплінарне ведення є ключовим для сповільнення прогресування легеневої патології.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнтки. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: первинна циліарна дискінезія; бронхоектази; підлітки; RSPH4A; секреторний отит; хронічний риносинусит; генетичне тестування; клінічний випадок.

Diagnostic and management challenges of primary ciliary dyskinesia in children: analysis of a clinical case

O.O. Starets, S.B. Chernysh, O.V. Fedorenko, A.S. Pyrogo, N.A. Koban

Odessa National Medical University, Ukraine

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disorder of mucociliary clearance, typically presenting with persistent airway infections and ENT comorbidities, and is frequently underdiagnosed in the absence of situs inversus.

Aim – to highlight diagnostic and management challenges through a case of adolescent-onset PCD without situs inversus.

Clinical case. A 17-year-old female had neonatal pneumonia requiring prolonged hospitalization; at age 3 she developed bacterial pneumonia with destruction of the right middle lobe followed by varicose bronchiectasis. Since early childhood she experienced recurrent lower/upper respiratory tract infections, otitis media with effusion, exacerbations of chronic rhinosinusitis, and productive cough. Cystic fibrosis was excluded, and primary immunodeficiency was not confirmed. Chest CT showed varicose bronchiectasis of the right middle lobe. Molecular testing (2019) identified compound-heterozygous RSPH4A variants (c.1068G>A p.Trp356*; c.1818dupC p.Trp607Leufs*36) and a VUS in CCDC103 (c.82C>T p.Arg28Trp). Management included hypertonic (3–5%) saline inhalations, daily airway clearance/physiotherapy, nasal irrigations, antibiotic therapy as indicated, and multidisciplinary follow-up (pediatrics, pulmonology, otolaryngology).

Conclusions. The constellation of persistent productive cough, early-onset recurrent lower/upper airway infections, right middle lobe bronchiectasis, and absence of situs inversus should prompt targeted screening for PCD with molecular confirmation. Early multidisciplinary care is crucial to mitigate disease progression.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the mentioned institution. Informed consent was obtained from all participants.

The authors declared no conflict of interest.

Keywords: primary ciliary dyskinesia; bronchiectasis; adolescent; RSPH4A; otitis media with effusion; chronic rhinosinusitis; genetic testing; case report.

Вступ

Первинна циліарна дискінезія (ПЦД) – це рідкісне спадкове захворювання, для якого характерне порушення мукоциліарного кліренсу.

Основною причиною цього стану є різноманітні дефекти війок слизової оболонки дихальних шляхів, що робить їх нездатними до нормальних рухів (циліарна дискінезія) або взагалі нездатними до їхньої відсутності (циліарна аплазія). Це

захворювання належить до орфанних, воно описане в більшості регіонів світу з однаковим рівнем поширеності серед чоловіків і жінок [4]. Частота захворювання є недостатньо вивченою як в Україні, так і в усьому світі. Геномні дослідження, у яких проаналізовано частоту дефектів 29 генів, пов'язаних із розвитком ПЦД, свідчать, що воно може траплятися з частотою щонайменше 1 на 7500 людей, що вдвічі перевищує попередні епідеміологічні оцінки. Однак навіть ці дослідження, імовірно, недооцінюють реальний рівень

поширеності захворювань, оскільки кількість генів, пов'язаних із ПЦД, постійно зростає [3].

Найчастіше ПЦД є аутосомно-рецесивним захворюванням, хоча є дані досліджень, що захворювання може успадковуватися аутосомно-домінантним і зчеплене з Х-хромосомою. Описано понад 50 різних генетичних варіантів ПЦД, однак асоціації окремих мутацій із клінічними проявами захворювання не виявлено [5,7]. Рідко під час обстеження пацієнтів вдається ідентифікувати специфічні мутації в конкретних хромосомних локусах.

Клінічні прояви синдрому ПЦД значно варіюють, однак основним клінічним проявом є рецидивні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів. За даними літературних джерел, діагноз у більшості випадків встановлюють у дитячому віці, однак у складних випадках його можуть діагностувати в дорослому віці (середній вік встановлення діагнозу – 22 роки) [8]. Одним із можливих клінічних проявів захворювання є повне зворотне положення внутрішніх органів, яке спостерігається приблизно в половини хворих на ПЦД. Повне зворотне положення внутрішніх органів, хронічний синусит і бронхоектатична хвороба разом при ПЦД становлять синдром Картагенера. Наявність повного зворотного положення внутрішніх органів значно полегшує діагностування ПЦД.

Респіраторні симптоми ПЦД можуть маніфестувати в періоді новонародженості, у перші місяці життя вони спостерігаються у 60% хворих. Переважна більшість дорослих і дітей із ПЦД мають хронічний продуктивний кашель. Рецидивні пневмонії також є поширеним явищем і спостерігаються в 75% [1]. Порушення функції легень у дітей із ПЦД розпочинаються в ранньому віці. За даними деяких авторів, вони можуть бути гіршими, ніж у дітей із муковісцидозом аналогічного віку. Проте подальше прогресування хронічного захворювання легень у дітей із ПЦД є менш інтенсивним, ніж у пацієнтів із муковісцидозом. Це може бути пов'язано з кращими реологічними властивостями мокротиння. У лонгітудинальному дослідженні E.S. Halbeisen та співавт. показано, що за умови регулярного спостереження і відповідного лікування функція легень у пацієнтів із ПЦД залишається стабільною [2].

Сучасні діагностичні підходи до підтвердження діагнозу ПЦД базуються на виявленні будь-яких двох із чотирьох клініко-лабораторних

ознак за умови, що муковісцидоз заперечено. Лабораторні та інструментальні дослідження, рекомендовані для підтвердження ПЦД, окрім загальноклінічних, включають дослідження рівня азоту в назальному повітрі, електронну мікроскопію війок, молекулярно-генетичне дослідження і високошвидкісну відеомікроскопію.

Основні клініко-лабораторні критерії первинної ціліарної дискінезії в дітей залежно від віку [6]:

1. *Новонароджені (0–28 діб)*. Повне зворотне розташування внутрішніх органів у поєднанні з респіраторним дистрес-синдромом без іншої етіології, а також мінімум один з таких критеріїв:

- порушення структури війок при електронній мікроскопії;
- наявність двох мутацій генів, асоційованих із ПЦД.

2. *29 діб – 5 років*. Два або більше клінічних критеріїв ПЦД (респіраторний дистрес після народження, вологий кашель, закладеність носа, зворотне розташування внутрішніх органів), а також як мінімум одна з таких ознак:

- порушення структури війок при електронній мікроскопії;
- наявність двох мутацій генів, асоційованих із ПЦД;
- стійкі та діагностичні аномалії руху війок, виявлені на високошвидкісній відеомікроскопії (у декількох обстеженнях).

3. *6–18 років*. Два або більше клінічних критеріїв ПЦД (респіраторний дистрес після народження, вологий кашель, закладеність носа, зворотне розташування внутрішніх органів), а також як мінімум одна з таких ознак:

- рівні оксиду азоту в носовому повітрі під час плато <77 нЛ/хв у 2 випадках, з інтервалом більше ніж 2 місяці (після заперечення муковісцидозу);
- порушення структури війок на електронній мікроскопії;
- наявність двох мутацій генів, асоційованих із ПЦД;
- стійкі та діагностичні аномалії руху війок, виявлені на високошвидкісній відеомікроскопії (у декількох обстеженнях).

Діти з ПЦД потребують регулярного спостереження пульмонологом і отоларингологом для оцінювання стану легень і ЛОР-органів. Обов'язковими є функціональні тести легень, регулярні (один раз на рік), комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітини, бактеріологіч-

не дослідження мокротиння. Лікування передбачає фізіотерапію для очищення дихальних шляхів, антибактеріальну терапію під час інфекційних загострень, а також терапію, спрямовану на поліпшення реологічних властивостей мокротиння. Регулярна вакцинація проти грипу, пневмококів і COVID-19 дає змогу запобігти інфекційним ускладненням.

Отже, ПЦД є складним для підтвердження діагнозу захворюванням, що насамперед пов'язано з його рідкісністю і відсутністю доступних високоспецифічних досліджень для раннього встановлення діагнозу захворювання. Складнощі клінічного діагностування в дитячому віці обумовлені неспецифічними симптомами, що потребують диференційного діагностування з іншими спадковими захворюваннями дихальної системи (муковісцидозом), бронхіальною астмою, імунodefіцітами тощо. Додатковим чинником, що ускладнює клінічне діагностування, є неоднорідність клінічних проявів і варіабельність тяжкості симптомів. Спеціалізовані методи діагностування (дослідження функції війок за допомогою високошвидкісної відеомікроскопії, електронна мікроскопія, молекулярно-генетичні дослідження), що можуть підтвердити діагноз, є дороговартісними і обмежено доступними. Певні складнощі також пов'язані з веденням хворих із ПЦД. Це насамперед хронічний перебіг захворювання, відсутність специфічного лікування, необхідність повторюваних курсів антибактеріального лікування та ризик розвитку ускладнень. Необхідність довільного лікування є чинником психосоціальних проблем, які потребують окремої уваги.

Наведення клінічного випадку ПЦД є актуальним для підвищення інформованості лікарів педіатрів, сімейних лікарів, пульмонологів стосовно питань діагностування, диференційного діагнозу та довготривалого спостереження хворих із цим захворюванням.

Мета дослідження – на прикладі клінічного випадку синдрому ПЦД без зворотного розташування внутрішніх органів проаналізувати складнощі його діагностування, встановлення диференційного діагнозу та ведення; виявити клінічні ознаки, які можуть вказувати на ПЦД, особливо в дітей із хронічними захворюваннями дихальних шляхів, синуситами і/або отитами, що не реагують на стандартне лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослі-

дження отримано інформовану згоду пацієнтки на публікацію деідентифікованих клінічних даних.

Клінічний випадок

Наведено клінічний випадок 17-річної пацієнтки з тривалим рецидивним перебігом респіраторних інфекцій, що в підсумку відповідали фенотипу ПЦД без ознак *situs inversus*.

З анамнезу відомо, що в періоді новонародженості пацієнтка перенесла пневмонію з тривалим стаціонарним лікуванням; у 3-річному віці – бактеріальну пневмонію з деструкцією середньої частки правої легені та подальшим формуванням варикозних бронхоектазів. Протягом дитячого і підліткового віку – часті епізоди загострень хронічного риносинуситу, серозного отиту, персистуючий продуктивний кашель. За існуючими даними, муковісцидоз і первинні імунodefіцити раніше заперечено клініко-лабораторним шляхом.

На момент первинного огляду загальний стан пацієнтки стабільний. Аускультативно над правою легенею – середньо-пухирцеві вологі хрипи, без участі допоміжної дихальної мускулатури. Отоскопія: праворуч – прозора, потовщена барабанна перетинка зі слизовим секретом; зліва – без патологічних змін.

Візуалізаційні методи. За даними КТ органів грудної клітки виявлено варикозні бронхоектази середньої частки правої легені з ознаками запалення та ділянками дрібновогнищевої інфільтрації; інші відділи – без значущого бронхоектазування. На рентгенографії приносових пазух – ознаки етмоїдиту та двобічного гаймориту з викривленням носової перегородки.

Лабораторні показники. Капілярні гази крові: pO_2 – 60,1 mmHg, sO_2 – 91,2%, pCO_2 – 41,1 mmHg, HCO_3^- – 24,6 ммоль/л, що відповідає помірній гіпоксемії за нормакапнії. Потова проба в серії досліджень не перевищувала 40 ммоль/л (нижче діагностичного порогу для муковісцидозу). Бактеріологічне дослідження секрету дихальних шляхів: поодинокі колонії *Staphylococcus aureus* зі збереженою чутливістю до низки антибактеріальних препаратів.

Генетичне підтвердження. За даними молекулярно-генетичного тестування (2019 р.) виявлено компаунд-гетерозиготні варіанти в гені *RSPH4A*: *c.1068G>A (p.Trp356*)*, *heterozygous*; *c.1818dupC (p.Trp607Leufs*36)*, *heterozygous*. Додатково за-

фіксовано варіант невизначеного клінічного значення у *CCDC103: c.82C>T (p.Arg28Trp)*. Отримані результати в поєднанні з характерним фенотипом (рецидивні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, бронхоектази, ЛОР-коморбідність) розцінено як достатні для підтвердження ПЦД за сукупністю клініко-радіологічних і молекулярно-генетичних критеріїв.

Діагностичне міркування і диференціація. Муковісцидоз визнано малоюмовірним через відсутність ознак екзокринної панкреатичної недостатності та значення хлоридів поту в серії досліджень, нижчі за діагностичний поріг, а також негативні результати скринінгових CFTR-панелей. Первинні імунodefіцити не підтверджено за доступними імунологічними дослідженнями. Недостатня клінічна відповідь на інгаляційні кортикостероїди в межах раніше встановленого діагнозу бронхіальної астми додатково підтримала перегляд провідного патофізіологічного механізму на користь ПЦД-асоційованого бронхоектазного процесу.

Терапевтична тактика. Рекомендовано тривале застосування інгаляцій гіпертонічного розчину натрію хлориду 3–5% (2–3 рази/добу), щоденна дихальна гімнастика і кінезітерапія, регулярні назальні іригації. Антибактеріальну терапію призначено під час загострень з урахуванням мікробіологічних даних (*Staphylococcus aureus*). Також запроваджено мультидисциплінарне спостереження (педіатр, пульмонолог, оториноларинголог) із періодичним оцінюванням функції зовнішнього дихання і мікробіологічним моніторингом.

Проміжні результати і подальше ведення. На момент представлення випадку рутинні значення SpO₂ становили 97–99%, однак газообмінні параметри підтвердили гіпоксемію (pO₂ – 60,1 mmHg), що узгоджувалося з наявністю структурних змін типу бронхоектазів. Заплановано проведення контрольної візуалізації за клінічними показаннями, оцінювання прихильності до нефармакологічних втручань і корегування підтримувальної терапії в динаміці.

Обговорення

Наведений випадок показує фенотип ПЦД у пацієнтки підліткового віку без *situs inversus* із раннім дебютом респіраторної симптоматики: персистуючий продуктивний кашель, рецидивні інфекції нижніх і верхніх дихальних шляхів, се-

креторний середній отит і загострення хронічного риносинуситу; у ранньому дитинстві сформувалися варикозні бронхоектази середньої частки правої легені. Така комбінація ознак спонукала до цілеспрямованого обстеження на ПЦД навіть за відсутності зворотного розташування органів.

Діагностичне оцінювання в цьому клінічному випадку було поетапним і передбачало заперечення частих альтернативних причин хронічної бронхолегеневої патології. Муковісцидоз визнано малоюмовірним на підставі низьких значень хлоридів поту і відсутності ознак екзокринної панкреатичної недостатності; первинні імунodefіцити не підтверджено за доступними імунологічними дослідженнями. Візуалізація засвідчила локалізовані варикозні бронхоектази середньої частки правої легені, що узгоджується з хронічним інфекційно-запальним процесом. Газообмінні показники (pO₂ – 60,1 mmHg при SpO₂ – 97–99% у рутині) вказують на наявність гіпоксемії, що корелює зі структурними змінами в легенях.

Молекулярно-генетичне тестування стало ключовим елементом підтвердження діагнозу: виявлено компаунд-гетерозиготні варіанти у *RSPH4A (c.1068G>A p.Trp356*; c.1818dupC p.Trp607Leufs*36)* за наявності варіанта невизначеного значення у *CCDC103*. У поєднанні з типовим клінічним фенотипом і даними візуалізації це забезпечило достатній рівень доказовості для верифікації ПЦД у конкретної пацієнтки. Поглиблене інструментальне підтвердження ПЦД методами високошвидкісної відеомікроскопії/ЕМ війок може бути утруднене через обмежений доступ, що ми відзначаємо як системне діагностичне обмеження.

Терапевтична стратегія відповідала сучасним підходам підтримувального ведення ПЦД із бронхоектазами: регулярні інгаляції гіпертонічного розчину натрію хлориду 3–5%, щоденні заходи з очищення дихальних шляхів/кінезітерапія, іригації порожнини носа, а також антибактеріальна терапія за показаннями з урахуванням мікробіологічних результатів (виділення *Staphylococcus aureus*). На тлі підтримувальної терапії пацієнтка продовжує динамічне спостереження мультидисциплінарною командою (пульмонологом, оториноларингологом, педіатром), з контролем функції зовнішнього дихання і мікробіологічного профілю.

Висновки

Основними ранніми клінічними ознаками в наведеному клінічному випадку були рецидивні з дитинства інфекції нижніх дихальних шляхів (до 10–12 епізодів на рік) із персистуючим продуктивним кашлем, повторні інфекції верхніх дихальних шляхів – секреторний середній отит і загострення хронічного риносинуситу, а також перенесена в неонатальному періоді пневмонія з тривалим стаціонарним лікуванням; у ранньому дитинстві – бактеріальна пневмонія з подальшим формуванням бронхоектазів середньої частки правої легені, що разом формували ранній респіраторний фенотип, характерний для ПЦД.

Пошук скринувальних і підтверджуючих тестів із високою чутливістю й специфічністю є ак-

туальним завданням для раннього встановлення діагнозу ПЦД у дітей. Застосування мультидисциплінарного підходу до ведення цієї групи дітей сприятиме збереженню функції легень, підвищенню якості життя дітей та їхніх сімей. До мультидисциплінарної команди, крім педіатрів/сімейних лікарів і дитячих пульмонологів, мають бути залучені фізіотерапевти/реабілітологи і психологи. Важливим аспектом допомоги сім'ям із дітьми з ПЦД є консультування з питань комплаєнтності до лікарських засобів і методів фізіотерапії, переходу дитини під спостереження фахівців, що надають допомогу дорослим, та інших питань тривалого лікування хронічних захворювань.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abitbul R, Amirav I, Blau H, Alkrinawi S, Aviram M, Shoseyov D et al. (2016). Primary ciliary dyskinesia in Israel: Prevalence, clinical features, current diagnosis and management practices. *Respiratory medicine*. 119: 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.08.015>.
2. Halbeisen FS, Goutaki M, Spycher BD, Amirav I, Behan L, Boon M et al. (2018). Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: an iPCD Cohort study. *The European respiratory journal*. 52(2): 1801040. <https://doi.org/10.1183/13993003.01040-2018>.
3. Hannah WB, Seifert BA, Truty R, Zariwala MA, Ameel K, Zhao Y et al. (2022). The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *The Lancet. Respiratory medicine*. 10(5): 459-468. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00453-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00453-7).
4. Horani A, Ferkol TW. (2021). Understanding Primary Ciliary Dyskinesia and Other Ciliopathies. *The Journal of pediatrics*. 230: 15-22.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.11.040>.
5. Paff T, Loges NT, Aprea I, Wu K, Bakey Z, Haarman EG et al. (2017). Mutations in PIH1D3 Cause X-Linked Primary Ciliary Dyskinesia with Outer and Inner Dynein Arm Defects. *American journal of human genetics*. 100(1): 160-168. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.11.019>.
6. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD et al. (2016). Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatric pulmonology*. 51(2): 115-132. <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>.
7. Wallmeier J, Frank D, Shoemark A, Nöthe-Menchen T, Cindric S, Olbrich H et al. (2019). De Novo Mutations in FOXJ1 Result in a Motile Ciliopathy with Hydrocephalus and Randomization of Left/Right Body Asymmetry. *American journal of human genetics*. 105(5): 1030-1039. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.09.022>.
8. Yiallourous PK, Kouis P, Middleton N, Nearchou M, Adamidi T, Georgiou A et al. (2015). Clinical features of primary ciliary dyskinesia in Cyprus with emphasis on lobectomized patients. *Respiratory medicine*. 109(3): 347-356. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.01.015>.

Відомості про авторів:

Старець Олена Олександрівна – д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики педіатрії ОНМедУ. Адреса: м. Одеса, пров. Валіховський, 2. <https://orcid.org/0000-0003-4918-5870>.
Черниш Світлана Борисівна – асистент каф. пропедевтики педіатрії ОНМедУ. Адреса: м. Одеса, пров. Валіховський, 2. <https://orcid.org/0000-0001-5099-7601>.
Федоренко Оксана Віталіївна – к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії ОНМедУ. Адреса: м. Одеса, пров. Валіховський, 2. <https://orcid.org/0000-0003-4720-7431>.
Пирогова Анастасія Сергіївна – асистент каф. пропедевтики педіатрії ОНМедУ. Адреса: м. Одеса, пров. Валіховський, 2. <https://orcid.org/0009-0004-0586-2870>.
Кобан Наталія Анатоліївна – асистент каф. пропедевтики педіатрії ОНМедУ. Адреса: м. Одеса, пров. Валіховський, 2. <https://orcid.org/0000-0002-9212-7871>.

Стаття надійшла до редакції 09.06.2025 р., прийнята до друку 10.09.2025 р.