

На правах рукописи

ПЕТРОВ АЛЕКСЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**ХРОНИЧЕСКИЙ РИНОСИНУСИТ В СТРУКТУРЕ
ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ**

3.1.3. — Оториноларингология

3.1.21. — Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства.

Научный руководитель:

Карнеева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной и научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства РФ.

Научный руководитель:

Кондратьева Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО "Научно-исследовательский клинический институт детства МЗ МО»

Официальные оппоненты:

Ивойлов Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением оториноларингологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского ДЗМ». Профессор кафедры оториноларингологии института хирургии педиатрического факультета ФGAOY BO "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.006.01 ФГБУ НМИЦО ФМБА России по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, к. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ НМИЦО ФМБА России по адресу: 123182 Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, к. 2 и на сайте www.otolar-centre.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Коробкин Артём Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Муковисцидоз (МВ) — наследственное аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, вызванное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) и характеризующееся поражением всех экзокринных желёз, а также жизненно важных органов и систем (Капранов Н. И., 2014; Diab Cáceres L et al., 2023; Grasemann H et al. 2023). МВ входит в число распространенных генетически детерминированных заболеваний, частота которого, в среднем по России, составляет 1:10000 новорожденных (Каширская, Н. Ю., 2021). Мутации гена CFTR нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система. Патология отличается прогрессирующим инвалидизирующим течением, а лечение МВ по большей части является борьбой с антибиотикорезистентной флорой дыхательного тракта и тяжелыми осложнениями данного заболевания (Roesch et al. 2018). Поражение околоносовых пазух (ОНП) в форме хронического риносинусита (ХРС), который может протекать с наличием полипов полости носа (хронический риносинусит с назальным полипозом (ХРСсНП)), является одним из проявлений МВ, которое значительно ухудшает состояние здоровья и качество жизни (КЖ) пациентов.

От 60 до 100% пациентов, в том числе раннего детского возраста имеют изменения в околоносовых пазухах (ОНП) по данным компьютерно томографического исследования ОНП (КТ) (Поляков Д.П. и др., 2017; Babinski & Trawinska-Bartnicka, 2008; Berkhout и др., 2014). При этом в Регистре больных МВ в РФ за 2018 г. есть указания только на распространенность полипозного ХРС при МВ, которая в детском возрасте составила 27,03%. Информация о распространённости ХРС при МВ отсутствует, что говорит о гиподиагностике патологии ОНП при МВ. Последнее связано как с трудностями диагностики, так и недостаточным междисциплинарным взаимодействием в лечении пациентов с МВ и пониманием значимости негативного влияния ХРС на течение муковисцидоза, как полиорганного заболевания. Пациенты сами, без уточняющих вопросов, редко предъявляют жалобы на патологию ЛОР-органов пациентов (по данным Chetan Safi с соавт. 2019 г. – 20% пациентов, при наличии объективных признаков у 80% (Safi и др., 2020;

Zheng и др., 2019)), зачастую ввиду тяжести других проявлений МВ со стороны нижних отделов респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Проведение с 2007 года в РФ массового неонатального скрининга на МВ способствует раннему выявлению заболевания (Кусова З.А. и др., 2010; Донников М.Ю и др., 2019). Междисциплинарный подход важен для раннего выявления ринологической патологии при МВ, которая может возникать уже с периода новорожденности (Mohd Slim, 2016; Bruce, Marshall 2021; Virgin, F. W. 2017). Своевременное начало терапии способствует более позднему дебюту клинических проявлений и осложнений МВ со стороны других органов и систем, снижению частоты обострений и повышению качества жизни.

В настоящее время в РФ нет достоверной информации о распространенности ХРС у детей с МВ, а эпидемиологические данные о ХРСсНП недооценены. Гиподиагностика объясняется тем, что пациенты самостоятельно редко предъявляют жалобы, связанные с ринологической патологией, за счет тяжести проявлений со стороны пульмонологической и гастроэнтерологической патологии, а также недостаточному междисциплинарному подходу в ведении пациентов.

Актуальность исследования обусловлена необходимостью определения распространенности ХРС при МВ и разработки алгоритма оказания оториноларингологической помощи в структуре междисциплинарного подхода к лечению детей с МВ, начиная с периода новорожденности.

Цель исследования

Повышение эффективности диагностики и лечения хронического риносинусита у детей с муковисцидозом на основании разработки клинко-диагностического алгоритма, базирующегося на полученных данных о распространенности поражения околоносовых пазух и влиянии хронического риносинусита на тяжесть течения полиорганной патологии при муковисцидозе.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность хронического риносинусита с назальным полипозом и без назального полипоза у детей с муковисцидозом в Российской Федерации.
2. Определить влияние хронического риносинусита с назальным полипозом на тяжесть течения муковисцидоза как полиорганной патологии.
3. Оценить влияние хронического риносинусита на качество жизни детей с муковисцидозом.

4. Оценить клиническую эффективность предложенного метода комбинированной терапии детей с хроническим риносинуситом при муковисцидозе, включающего дополнительную к эндобронхиальной ингаляции с топическим препаратом муколитического действия дорназа альфа интраназальную пульсирующую ингаляцию.
5. Разработать клинико-диагностический алгоритм междисциплинарного подхода к ведению пациентов детского возраста с муковисцидозом.

Научная новизна

В исследовании впервые изучена распространенность хронического риносинусита у детей и подростков с муковисцидозом в Российской Федерации.

Впервые продемонстрирована зависимость тяжести течения, выраженности полиорганной патологии при муковисцидозе, увеличения лекарственной нагрузки и суммарной продолжительности госпитализации от наличия хронического риносинусита с назальным полипозом у детей с муковисцидозом.

Впервые изучено качество жизни у детей с хроническим риносинуситом при муковисцидозе в Российской Федерации.

Впервые доказана целесообразность применения комбинированной терапии детей с хроническим риносинуситом и назальным полипозом при муковисцидозе с включением дополнительных к эндобронхиальным ингаляциям пульсирующих интраназальных ингаляций с препаратом дорназа альфа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для детей, страдающих муковисцидозом в Российской Федерации, характерна высокая частота встречаемости хронического риносинусита как с назальным полипозом, так и без него.
2. Установлено, что частота хронического риносинусита с назальным полипозом у детей с муковисцидозом увеличивается с возрастом и чаще выявляется у носителей генетического варианта гена CFTR F508del в гомозиготном состоянии.
3. Хронический риносинусит с назальным полипозом у детей с муковисцидозом является неблагоприятным фактором, достоверно снижающим качество жизни пациентов, ухудшающим показатели функции внешнего дыхания, увеличивающим бактериальное инфицирование нижних дыхательных путей, что приводит к увеличению лекарственной нагрузки, продолжительности госпитализации и частоты осложнений.

4. Применение предложенного метода комбинированной терапии детей с хроническим риносинуситом с назальным полипозом при муковисцидозе с дополнительным включением к эндобронхиальным ингаляциям интраназальных пульсирующих ингаляций с муколитическим препаратом муколитического действия дорназа альфа достоверно улучшает показатели функции внешнего дыхания, способствует уменьшению объема системной антибактериальной терапии и длительности стационарного лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определена распространенность хронического риносинусита у детей с муковисцидозом в Российской Федерации. Выявлено наличие заниженных показателей реальных эпидемиологических данных по хроническому риносинуситу и отсутствие данных о хроническом риносинусите с назальным полипозом у детей при муковисцидозе в Регистре больных муковисцидозом в Российской Федерации.

Установлена достоверная зависимость тяжести течения полиорганной патологии, объема лекарственной нагрузки и продолжительности стационарного лечения у детей с муковисцидозом от наличия хронического риносинусита с назальным полипозом.

Доказано существенное негативное влияние хронического риносинусита, а также хронического риносинусита с назальным полипозом на качество жизни детей с муковисцидозом.

Доказана клиническая эффективность предложенного метода комбинированной терапии детей с хроническим риносинуситом при муковисцидозе, с включением дополнительно к эндобронхиальным ингаляциям пульсирующих интраназальных ингаляций с препаратом муколитического действия дорназа альфа для обеспечения доставки препарата в область околоносовых пазух. Включение дополнительной интраназальной ингаляции способствует улучшению функции внешнего дыхания, уменьшению лекарственной нагрузки и улучшению качества жизни пациентов.

Разработан и внедрен в практику клинко-диагностический алгоритм междисциплинарного взаимодействия врачей на амбулаторном этапе с включением обязательного осмотра пациента врачом-оториноларингологом и проведение эндоскопического исследования полости носа и носоглотки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифрам специальностей: 3.1.3. — Оториноларингология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования

специальностей, а именно пунктам 1, 2, 3 паспорта специальности «Оториноларингология» — исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространения ЛОР-заболеваний; разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний; экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний и внедрение их в клиническую практику. 3.1.21. — Педиатрия, а именно пункту 5 паспорта специальности «Педиатрия» — клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней.

Личный вклад автора

Автор провел исследовательскую работу по обзору имеющихся литературных источников, постановке целей и задач, разработке методов обследования пациентов, сбору первичных данных и организации первичного обследования, динамического наблюдения за пациентами с проведением эндоскопического исследования полости носа и носоглотки. Автор разработал план лечения детей с муковисцидозом и проводил лечение пациентов. Также была проведена статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов. Автор изложил полученные в ходе исследования данные в печатных работах и внедрил в практику предложенные методы лечения. Вклад автора является определяющим и заключается в участии на всех этапах исследования.

Степень достоверности результатов

Диссертационное исследование выполнено на большом клиническом материале, включающим данные 2216 пациентов, включенных в Регистр больных МВ. Результаты исследования подтверждены анализом как отечественной, так и зарубежной литературы по теме исследования, строгим соблюдением исследовательского протокола и использованием статистических методов для обработки данных. Достоверность первичной документации диссертационного исследования подтверждена экспертной оценкой.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты выполненного исследования внедрены в практику лечебных учреждений: ФГБУ «НМИЦО ФМБА» г. Москва, ГБУЗ МО «НИКИ Детства» МЗ МО, ДГКБ им. Н. Ф. Филатова ДЗМ.

Апробация научных результатов

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 43-й Европейской конференции по муковисцидозу — 2020, 3–6 июня 2020 г., (Лион, Франция); Всероссийском вебинаре «Патология ЛОР-органов при муковисцидозе», 9 июля 2020 г.; X

Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов Республики Дагестан. (Махачкала, 10–11 июня 2021 г.); Школе клинического мышления педиатра «Полипы носа у детей и подростков с муковисцидозом» (Москва, 19 марта 2021 г.); XV Национальном конгрессе «Инновационные методы диагностики и терапии муковисцидоза. Прорыв в будущее» (Суздаль, 20–21 мая 2021 г.); 44-й Европейской конференции по муковисцидозу (Роттердам, Нидерланды, 8–11 июня 2022 г.); XXI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 21–23 сентября 2022 г.); Пленуме правлений научно-практических обществ оториноларингологов, педиатров, челюстно-лицевых хирургов Московской области «Междисциплинарный подход оказания экстренной медицинской помощи детям с патологией ЛОР-органов» (Москва, 4 сентября 2023 г.); IV Съезде детских врачей Московской области с международным участием «Педиатрия как искусство» (Москва, 6–8 сентября 2023 г.).

Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета ФГБУ НМИЦО ФМБА России 18 марта 2024 г. (протокол № 3/2024).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 4 в изданиях, индексируемых Scopus, патент на изобретение RU 2794083 C1, рег. 11.04.2023, «Способ получения материала из верхнечелюстной пазухи для микробиологического исследования у пациентов с муковисцидозом, перенесших эндоскопическое хирургическое лечение по поводу хронического риносинусита» П. И. Белавина, Н. А. Дайхес, О. В. Карнеева, Е. И. Кондратьева, Е. В. Молодцова, А. С. Петров, А. А. Погодина, Д. П. Поляков, А. Г. Рязанская, А. С. Юнусов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, данных собственных исследований, изложенных в четырех главах и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 157 источников, из них 23 отечественных и 134 — зарубежных авторов, приложений. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 34 рисунками, 3 приложениями. Диссертация изложена на русском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе трех центров в период с 2015 по 2023 г.: в Центре муковисцидоза ГБУЗ МО НИКИ Детства МЗ МО; в отделении детской оториноларингологии и медицинской реабилитации ФГБУ НМИЦО ФМБА РФ. Генетическое обследование выполнялось на базе ФГБНУ МГНЦ им. академика Н. П. Бочкова.

В исследование включено 2216 детей с муковисцидозом в возрасте от 0 до 18 лет, что явилось самой большой на данный момент выборкой пациентов детского возраста, проживающих в различных регионах РФ.

Для решения поставленной цели проведено многоэтапное многоцентровое исследование, выполненное в четыре этапа (таб. 1).

Таблица 1 — Число пациентов, характеристика и задачи этапов исследования

Характеристика исследования (этап)	Группа	Кол-во (пол м/ж)	Средний возраст (годы)	Задачи исследования
Одномоментное ретроспективное когортное (первый этап)	Дети с ХРСсНП	599 (302/297)	10,52 ± 3,93	Сравнительная оценка тяжести сопутствующей патологии, антропометрических данных, генотипа, терапии детей с ХРС и без него на основании Регистра больных МВ 2018 г.
	Дети без ХРСсНП	1617 (816/801)	7,50 ± 4,74	
	Всего	2216 (1198/1168)	8,21 ± 4,74	
Многоцентровое проспективное открытое когортное (второй этап)	Дети с ХРС	249 (126/123)	5,90 ± 3,88	Сравнительная оценка методом анкетирования качества жизни, проявлений ХРС
	Дети без ХРС	140 (71/69)	9,09 ± 4,00	
	Всего	389 (196/193)	7,96 ± 4,23	
Одномоментное проспективное (третий этап)	Дети с ХРС	200 (106/94)	8,19 ± 4,12	Определение распространенности ЛОР-патологии, ее проявлений, наличие/отсутствие назального полипоза у детей
	Дети с ХРСсНП	123 (67/56)	8,95 ± 4,58	
	Всего	245 (127/118)	8,09 ± 4,10	
Одномоментное ретроспективное когортное (четвертый этап)	Дети, получавшие 1 ингаляцию дорназа альфа	28 (15/13) (6–12 лет: 15; 13–18 лет: 13)		Сравнение эффективности применения дорназа альфа у детей с ХРСсНП по данным Регистров больных МВ РФ за 2016г. и 2021г.
	Дети, получавшие 2 ингаляции дорназа альфа	43 (23/20) (6–12 лет: 23; 13–18 лет: 20)		
	Всего	71 (38/33)		

В связи с большим объемом поставленных задач, исследование было выполнено в четыре этапа.

На первом этапе было выполнено ретроспективное исследование на основании данных Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации за 2018г. Проведен анализ данных 2216 пациентов для выявления распространенности ХРС у детей с МВ и определения влияния ХРСсНП на тяжесть течения муковисцидоза как полиорганной патологии. Пациенты были разделены на 2 группы: в I группу вошло 599 детей с ХРСсНП, во II группу включено 1617 детей без ХРСсНП. Оценивались данные клинического статуса пациентов в соответствии со стандартами обследования детей с МВ с проведением измерения антропометрических показателей: массы и длины тела. Нутритивный статус больных с МВ оценивали на основании определения индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Расчет перцентилей ИМТ проводился при помощи программ Всемирной организации здравоохранения (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>). Проведён анализ анамнестических данных относительно наличия осложнений течения МВ, методов и объема консервативной терапии и, при наличии, хирургических вмешательств. Для определения микробиологического статуса применялся алгоритм микробиологической диагностики отделяемого, разработанный сотрудниками лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекции ФГБУ НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи. Также детям выполнялось генетическое обследование. ДНК-диагностику проводили согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе».

Для оценки влияния хронического риносинусита на качество жизни детей с муковисцидозом на втором этапе проведено многоцентровое проспективное открытое когортное исследование на основании анализа данных, полученных при анкетировании 389 детей старшего возраста и родителей или законных представителей детей младшего возраста, наблюдающихся в центре муковисцидоза ГБУЗ МО НИКИ Детства МЗ МО, в Научно-клиническом отделе детской ЛОР-патологии ФГБУ НМИЦО ФМБА. Для проведения анкетирования на базе платформы Google Forms нами была разработана и использована электронная форма. За основу для составления анкеты нами был выбран валидированный опросник SN-5 (рис. 1). Анкета была модифицирована нами добавлением некоторых вопросов: возраст ребенка; наличие на момент анкетирования жалоб на затруднение носового дыхания, наличие отделяемого из носа или постназального затека, боль или чувство дискомфорта в области проекции околоносовых пазух, снижение или отсутствие обоняния.

Инфекционный процесс в пазухах: Отделяемое из носа, затруднение носового дыхания, кашель в дневное время, постназальный затек (стекание слизи по задней стенке глотки), головная боль, болезненность в области пазух. Как часто данные жалобы возникали у вашего ребенка за 1 месяц

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Никогда | <input type="checkbox"/> Единичные эпизоды | <input type="checkbox"/> Часто |
| | <input type="checkbox"/> Иногда | <input type="checkbox"/> Большую часть времени |
| | <input type="checkbox"/> Редко | <input type="checkbox"/> Постоянно |

Затруднение носового дыхания: "Заложенность" носа, затруднение носового дыхания, снижение обоняния, дыхание через рот. Как часто данные жалобы возникали у вашего ребенка за 1 месяц

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Никогда | <input type="checkbox"/> Единичные эпизоды | <input type="checkbox"/> Часто |
| | <input type="checkbox"/> Иногда | <input type="checkbox"/> Большую часть времени |
| | <input type="checkbox"/> Редко | <input type="checkbox"/> Постоянно |

Признаки аллергии: Чихание, Зуд, раздражение носа/глаз, слезотечение. Как часто данные жалобы возникали у вашего ребенка за 1 месяц

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Никогда | <input type="checkbox"/> Единичные эпизоды | <input type="checkbox"/> Часто |
| | <input type="checkbox"/> Иногда | <input type="checkbox"/> Большую часть времени |
| | <input type="checkbox"/> Редко | <input type="checkbox"/> Постоянно |

Эмоциональные переживания, стресс: Раздражительность, разочарованность (фрустрация), тоска, беспокойство или проблемы со сном. Как часто эти проблемы возникали у вашего ребенка за 1 месяц из-за затруднения носового дыхания или боли вследствие риносинусита?

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Никогда | <input type="checkbox"/> Единичные эпизоды | <input type="checkbox"/> Часто |
| | <input type="checkbox"/> Иногда | <input type="checkbox"/> Большую часть времени |
| | <input type="checkbox"/> Редко | <input type="checkbox"/> Постоянно |

Ограничение активности: Пропускает занятия в школе/посещение детского сада, не может играть с друзьями, не может заниматься интересными делами. Как часто эти проблемы возникали у вашего ребенка за 1 месяц из-за затруднения носового дыхания или боли вследствие риносинусита?

- | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Никогда | <input type="checkbox"/> Единичные эпизоды | <input type="checkbox"/> Часто |
| | <input type="checkbox"/> Иногда | <input type="checkbox"/> Большую часть времени |
| | <input type="checkbox"/> Редко | <input type="checkbox"/> Постоянно |

Подводя итог, как вы можете оценить качество жизни ребенка в результате проблем с носовым дыханием или болью вследствие риносинусита (обведите одну цифру), где «0» — максимально возможное, а «10» - наихудшее.

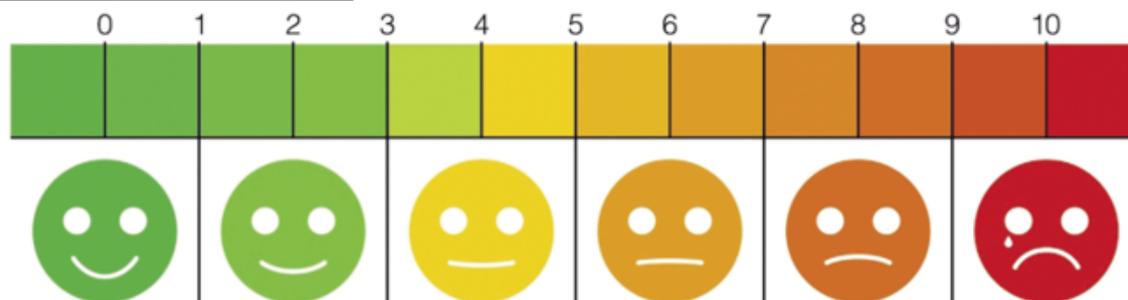


Рисунок 1 — Пример опросника SN-5

На третьем этапе проведено одномоментное проспективное исследование, осмотрено 245 детей с проведением эндоскопического обследования полости носа и носоглотки,

которые наблюдались в центре муковисцидоза ГБУЗ МО НИКИ Детства МЗ МО и ФГБУ НМИЦО ФМБА России. Проведен сбор анамнестических данных и их анализ, оценка жалоб. Всем детям при осмотре выполнялось эндоскопическое обследование полости носа и носоглотки. Выраженность назального полипоза оценивалась по классификации Johansen, модифицированной Meltzer.

На четвертом этапе, который выполнен в виде одномоментного ретроспективного когортного исследования, проведена оценка клинической эффективности предложенного комбинированного метода лечения с включением эндобронхиальной подачи муколитического препарата дорназа альфа и интраназальной пульсирующей ингаляций у 71 ребёнка с ХРСсНП при МВ. Всем детям, включенным в исследование, проводилась оценка функции внешнего дыхания, которая выполнялась при помощи бодиплетизмографа Jaeger Masterscreen body. Спирометрические показатели анализировали на основании определения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1). Обследование проводилось на основании стандартов Российского респираторного общества и рекомендаций Американского торакального общества и Европейского респираторного общества. Схема дизайна четвертой части исследования представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 — Схема дизайна четвертого этапа исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиология хронического риносинусита у детей с муковисцидозом в Российской Федерации

При анализе данных Регистра выявлены возрастные особенности частоты встречаемости ХРСсНП: ХРСсНП практически не встречался у детей до 3 лет (от 0,0% до 3,0 %), в возрасте от 3 до 6 лет был выявлен с частотой 13,8–19,9%. С возраста 7 лет отмечался существенный рост выявления ХРСсНП до 36,2%, а с 7 до 18 лет частота встречаемости от 31,5% до 45,3%.

На третьем этапе исследования при осмотре 245 детей с МВ ХРС выявлен у 200 (81,63%) пациентов, при этом диагноз был впервые установлен у 48 (24%) детей. Структура ринологической патологии, по данным клинического осмотра пациентов в ГБУЗ МО НИКИД МЗ МО, представлена на рисунке 3.

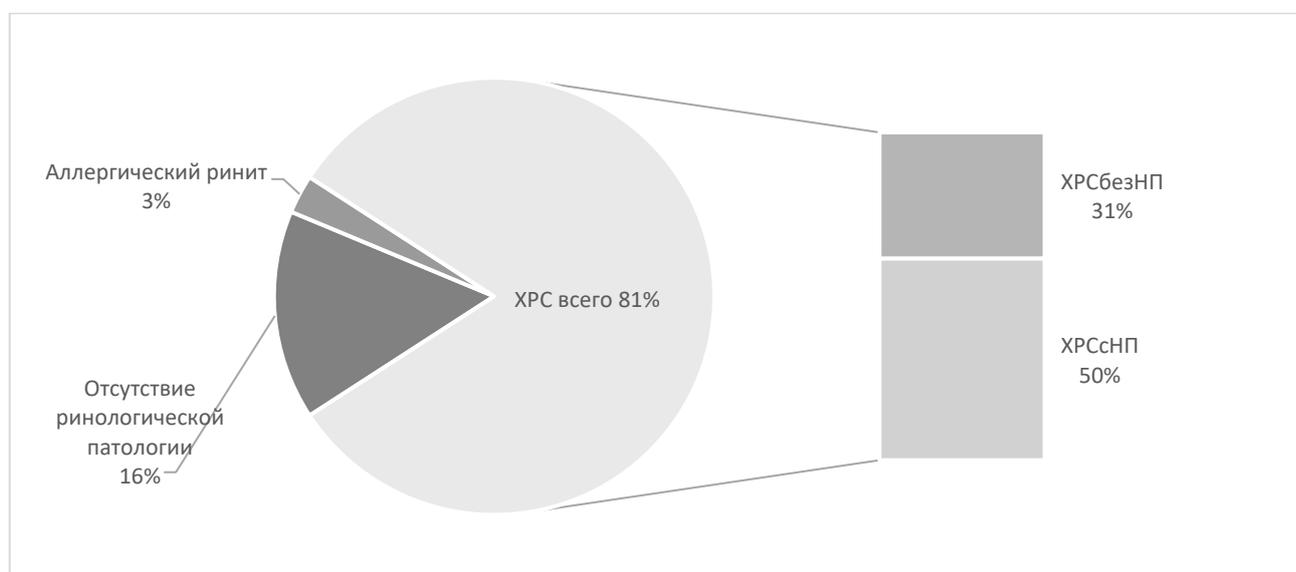


Рисунок 3 — Распространенность ринологической патологии у детей с МВ по данным клинического осмотра

ХРС без назального полипоза выявлен у 77 (31,40%) детей, а полипы полости носа определялись у 123 (50,20%) детей с МВ. Аллергический ринит диагностирован у 7 (2,86%) детей. Только у 38 (15,51%) детей ринологическая патология отсутствовала на момент осмотра.

По данным клинического осмотра назальный полипоз 1-й ст. выявлен у 71 (57,7%) ребёнка, 2-й ст. диагностирован у 29 (23,6%) детей, 3-я ст. назального полипоза диагностирована у 14 (11,4%) детей, 4-я степень – у 9 (7,3) детей (рис. 4).

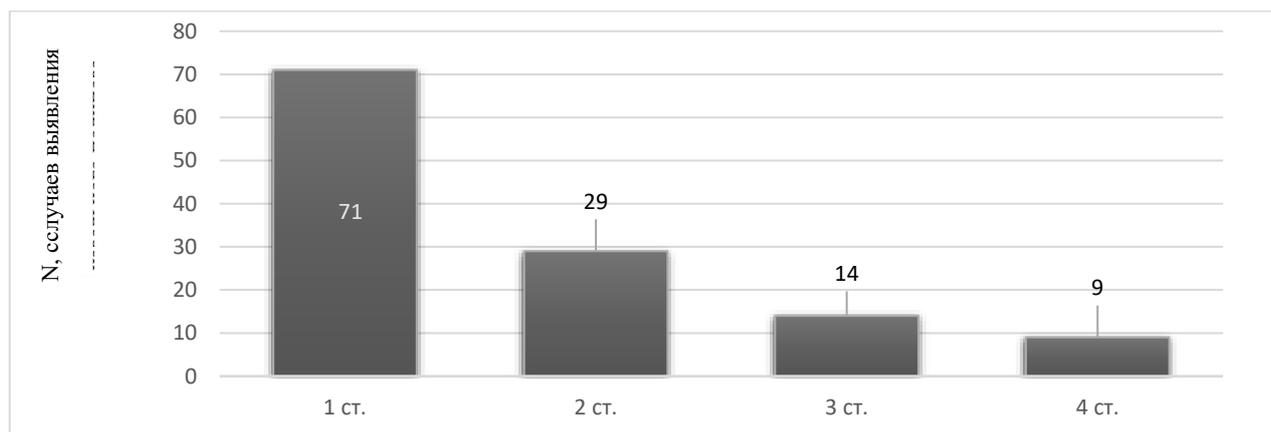


Рисунок 4 — Число выявленных случаев ХРСсНП различной степени у детей с МВ по данным клинического осмотра

В Регистре больных с МВ в РФ 2018 г. отсутствует ХРС, как нозологическая форма. В ходе обследования пациентов на втором и третьем этапе исследования впервые получены сведения о эпидемиологии ХРС у детей с МВ в РФ. Частота выявления ХРС по данным осмотра составила 81,6%, а по данным анкетирования 64%. Отёк или обструкция среднего носового хода отмечалась у 84,7% детей с МВ при осмотре и у 54,3% пациентов по данным анкетирования (рис. 5).

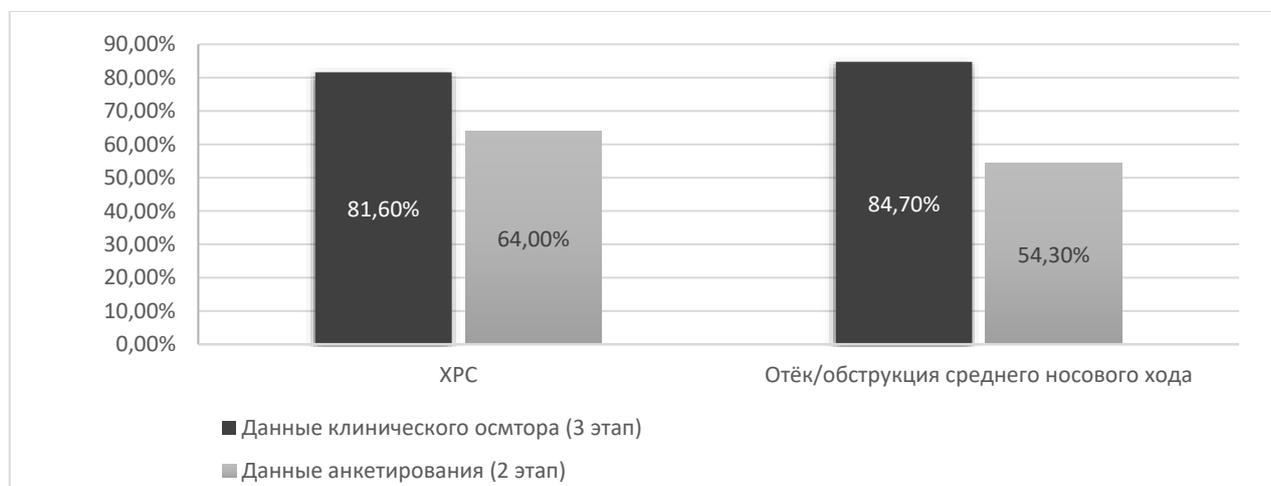


Рисунок 5 — Распространенность ХРС и его клинические проявления у детей с МВ по данным второго и третьего этапа исследования

Распространенность ХРСсНП по результатам осмотра составила 50,2%, по данным анкетирования 34%, а в Регистре больных МВ 2018 г. имеются данные о частоте развития ХРСсНП у детей с МВ в 27,03% (рис. 6).

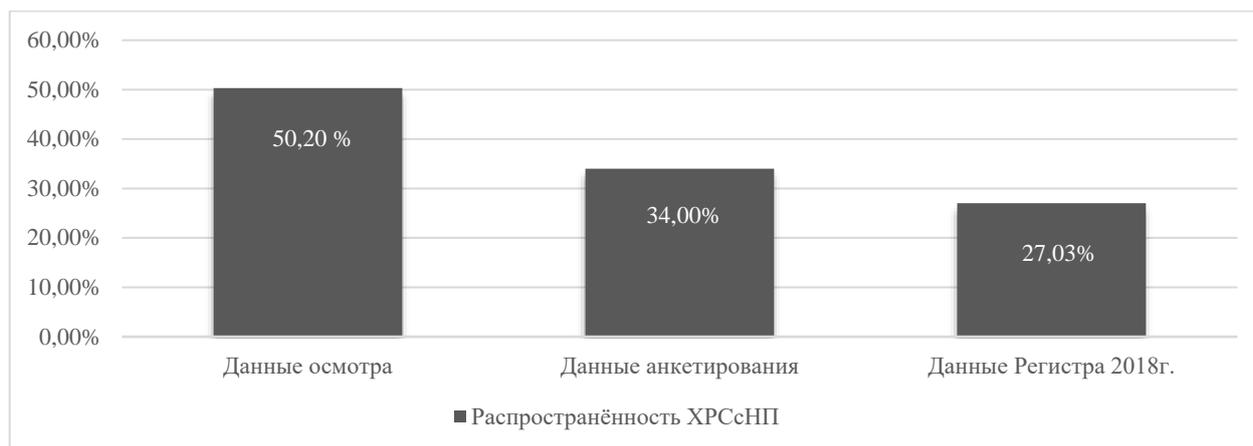


Рисунок 6 — Распространенность ХРСсНП по данным осмотра, анкетирования и данным Регистра больных МВ 2018 г.

Полученные нами результаты свидетельствуют о гиподиагностике ХРС, в том числе с назальным полипозом у пациентов с МВ в Российской Федерации. Последнее связано с недооценкой врачами значимости наличия ХРС как фактора, негативно влияющего на тяжесть течения полиорганной патологии при МВ, чем объясняется несвоевременная диагностика и терапия ХРС у детей с МВ в раннем детском возрасте.

Влияние хронического риносинусита с назальным полипозом на тяжесть течения муковисцидоза у детей

Анализ данных 2216 детей, включенных в Регистр больных МВ РФ 2018г., достоверно показал негативное влияние ХРСсНП на тяжесть течения муковисцидоза как полиорганной патологии и прогноз течения заболевания.

При сравнении данных генетических исследований, выявлено, что мутация F508del в гомозиготном состоянии чаще встречалась в группе пациентов с ХРСсНП ($p=0,037$). Однако не была установлена взаимосвязь между наличием ХРСсНП и тяжестью генотипа. «Мягкий» генотип выявлен у 15,73% детей с ХРСсНП, у 19,14% без него при достоверности $p=0,098$, что свидетельствует об отсутствии достоверности различий.

Выявлена зависимость микробиологического статуса пациентов от наличия ХРСсНП. У детей с МВ и диагнозом ХРСсНП хроническое и интермиттирующее инфицирование *P. aeruginosa* наблюдалось чаще, чем без полипоза ($p<0,01$ и $p=0,023$), а также выявлялся *S. aureus*, включая метициллин-резистентный (MRSA) ($p=0,01$).

Сравнение частоты осложнений МВ со стороны других органов и систем в группе пациентов с ХРСсНП показало достоверно более частое, чем при ХРС, развитие муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета с потребностью в ежедневном

применении инсулина ($p < 0,01$), формирование цирроза печени с портальной гипертензией и гиперспленизмом ($p < 0,01$), так и без него ($p < 0,01$), а также остеопороза ($p < 0,01$).

При сравнении схем лечения пациентов с ХРСсНП при МВ выявлено более частое применение курсов внутривенных ($p < 0,01$) и ингаляционных ($p < 0,01$) антибактериальных препаратов, чем у пациентов без ХРСсНП. Более часто у пациентов с ХРСсНП назначались другие виды терапии: ингаляции гипертонического солевого раствора ($p < 0,01$), муколитической терапии препаратом дорназа-альфа ($p < 0,01$), применение ингаляционных глюкокортикостероидов ($p < 0,01$). Исключением было применение бронходилататоров, которые назначались с примерно равной частотой в группах пациентов с ХРСсНП и без него: 44,01% и 45,63% соответственно. Потребность в дополнительной оксигенотерапии в обеих группах пациентов не имела достоверных различий и составила 1,68% среди пациентов с ХРСсНП и 1,36% у пациентов без такового ($p = 0,59$). Более частое назначение всех перечисленных выше лекарственных препаратов у детей с МВ и ХРСсНП закономерно коррелирует с увеличением общей продолжительности госпитализации детей: $31,46 \pm 13,01$ дней у детей с ХРСсНП и $23,01 \pm 13,02$ дней у детей без него ($p < 0,01$) (рис. 7).

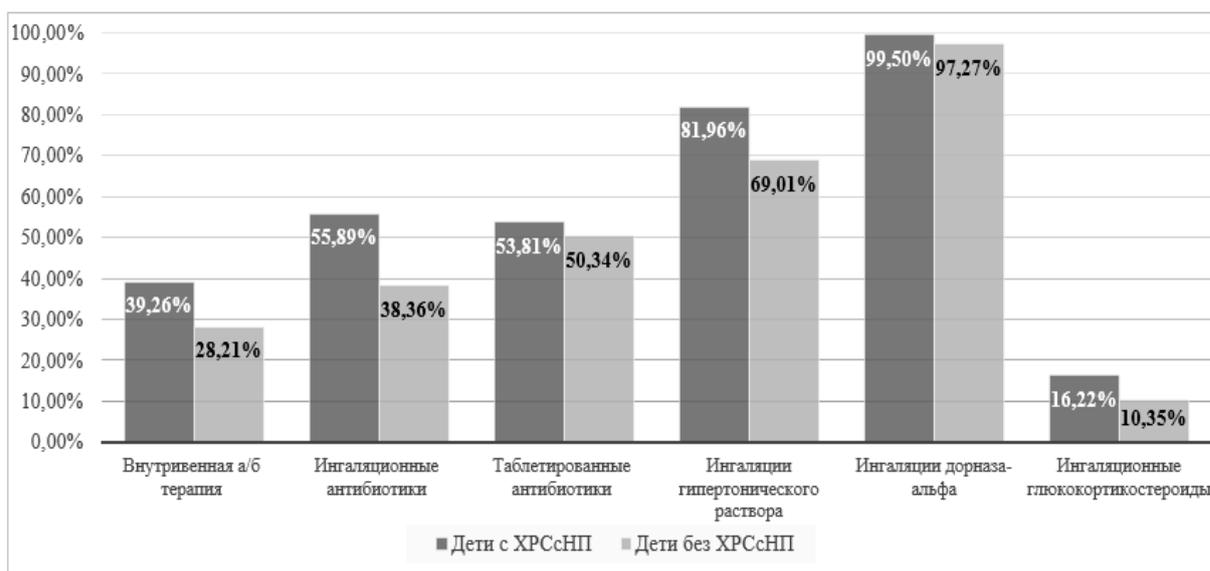


Рисунок 7 — Виды консервативной терапии у детей в зависимости от наличия ХРСсНП при МВ по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Доказано, что при наличии у детей ХРСсНП при МВ прогноз течения заболевания со стороны нижних дыхательных путей значительно хуже, чем без ХРСсНП, особенно у пациентов с преобладающим генетическим вариантом гена CFTR F508del в гомозиготном состоянии. Определено, что у пациентов с ХРСсНП при МВ повышается частота

контаминации дыхательного тракта патологической микробной флорой, включая *P. aeruginosa* и MRSA. Выявлено достоверное увеличение потребности в частоте и продолжительности всех видов антибактериальной и ингаляционной терапии, что свидетельствует о более тяжелом поражении нижних отделов респираторного тракта у пациентов с ХРСсНП и более длительном пребывании детей в стационаре, что позволяет рассматривать ОНП как резервуар патогенной флоры и источник нисходящей контаминации.

Влияние хронического риносинусита на качество жизни детей с муковисцидозом

Оценка качества жизни детей с МВ и ХРС была проведена на основе анкетирования родителей и законных представителей 389 детей с МВ. Сравнение признаков ринологической патологии по данным опросника SN-5 и качества жизни на основании оценки по визуально-аналоговой шкале оценки качества жизни (ВАШ) в зависимости от наличия ХРС у детей с МВ представлено на рисунке 8.

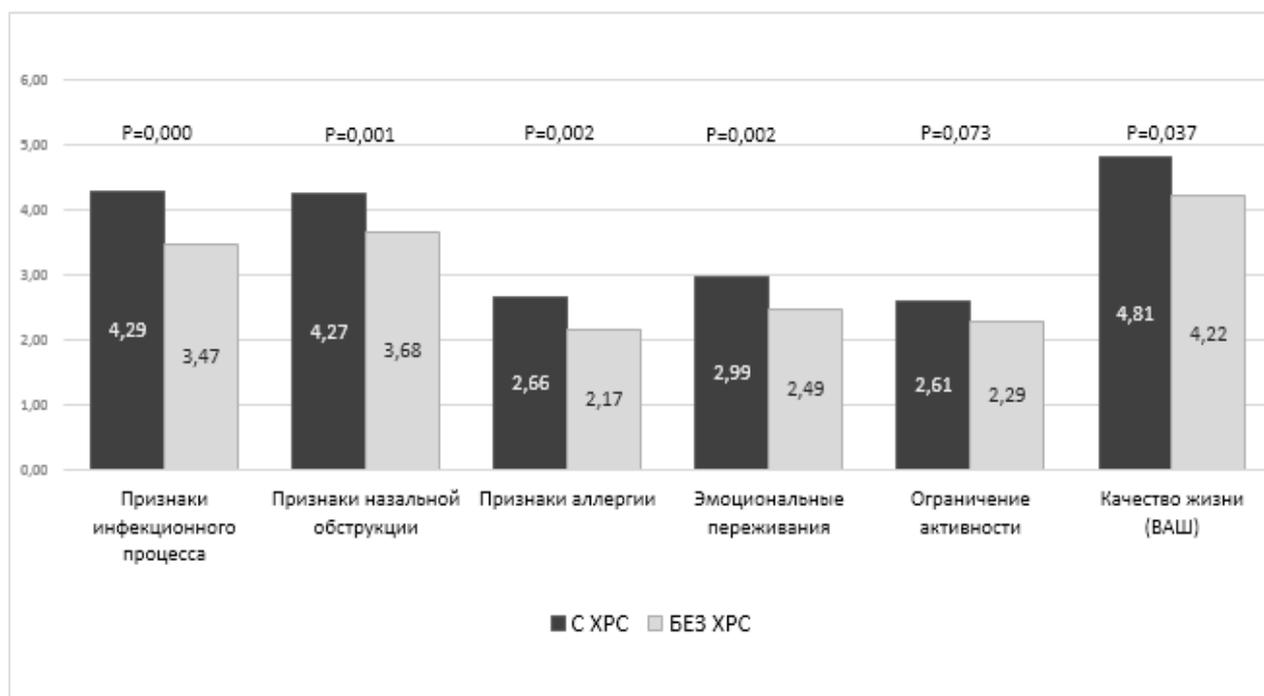


Рисунок 8 — Признаки ринологической патологии и качества жизни у детей с МВ при ХРС и без него по результатам анкетирования

У пациентов с ХРС при МВ наблюдаются более выраженные клинические признаки патологии носа и ОНП по сравнению с пациентами без ХРС: ринорея, постназальный затёк, назальная обструкция, кашель, головная боль и болезненность в области пазух увеличены на 19,11% ($p=0,000$); затруднение носового дыхания — на 13,81% ($p=0,001$); проявления аллергии (чихание, зуд, раздражение носа/глаз, слезотечение) — на 18,42% ($p=0,002$).

Показано, что у пациентов с ХРС при МВ отмечено более выраженное ухудшение эмоционального статуса, чем у пациентов без ХРС, проявляющееся в виде раздражительности, фрустрации, тоски, беспокойства или проблем со сном, на 16,72% ($p=0,002$). У детей с ХРС при МВ отмечается увеличение ограничения социальной активности: пропуск занятий в школе или посещения детского сада, невозможность игры с друзьями или занятий интересными делами на 12,26% ($p=0,073$).

Общая субъективная оценка КЖ по шкале ВАШ также была ниже у пациентов с ХРС, чем у пациентов без ХРС на 12,27% ($p=0,037$). Также при ХРС отмечалось снижение оценки качества жизни по шкале ВАШ ($p=0,037$).

Получены достоверные данные о негативном влиянии ХРС на клинический статус, а также КЖ детей с муковисцидозом. Таким образом, использование валидированного опросника для определения влияния ХРС на КЖ может быть полезным для принятия решений относительно тактики ведения пациентов с МВ.

Клиническая эффективность интраназального применения муколитического препарата дорназа альфа при хроническом риносинусите с назальным полипозом у пациентов с муковисцидозом

Была проведена оценка клинической эффективности предложенного нами метода лечения детей с МВ с включением дополнительных к эндобронхиальным ингаляциям интраназальных пульсирующих ингаляций с топическим муколитическим препаратом дорназа альфа. Проведено сравнение клинических результатов, полученных при лечении 71 пациента с МВ (см. раздел материалы и методы).

В подгруппе IIa (23 пациента), получавших дополнительную эндобронхиальную ингаляцию, масса тела была выше на 8,7% ($p = 0,230$) по сравнению с подгруппой Ia (15 детей). В подгруппе IIб (20 детей) масса тела превышала на 7,3% ($p = 0,297$) показатель в подгруппе Ib (13 детей).

При сравнении роста детей в подгруппе IIa рост превышал подгруппу Ia на 3,6% ($p=0,240$), а у подгруппы Ib — на 2% больше, чем в IIб ($p=0,342$).

Показатели ФВД в процентах от должных значений были лучше при дополнительной интраназальной ингаляции: ОФВ1% у детей IIa выше на 9,53% ($p=0,048$) по сравнению с Ia, а у IIб — на 10,30% выше, чем у Ib ($p=0,049$).

Показатель ФЖЕЛ% у детей подгруппы IIa выше на 6,50% ($p=0,041$) по сравнению с Ia, а у IIб — на 6,66% ($p=0,038$) выше, чем у Ib. Сравнение антропометрических показателей групп I и II, представлено на рисунке 9.

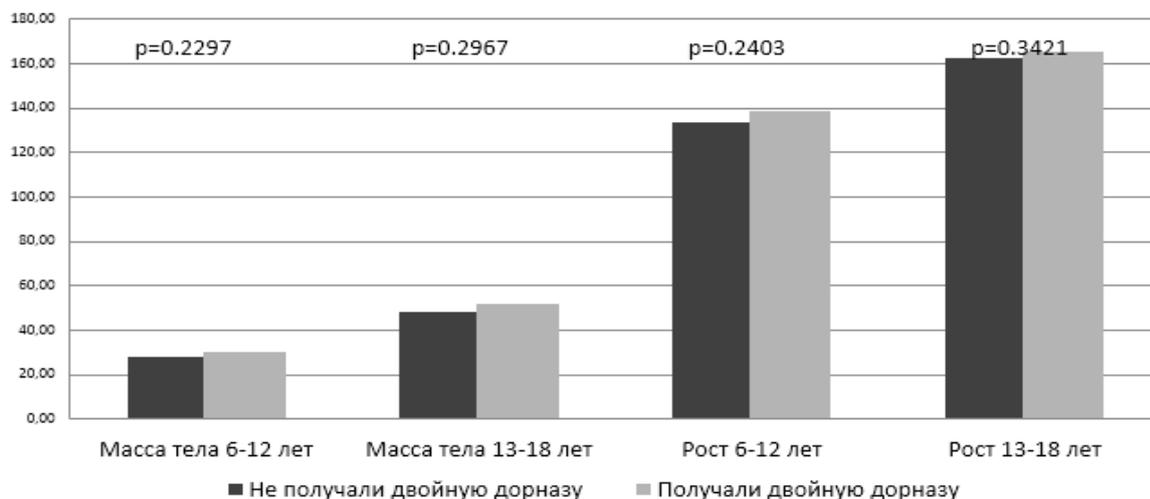


Рисунок 9 — Показатели роста и массы тела у детей с ХРСсНП группы I и группы II в зависимости от вида терапии

В группе II за 5 лет хирургическое лечение потребовалось 1 ребенку, а в группе I — 4 ($p=0,048$). Уменьшилась продолжительность назначения внутривенной антибактериальной терапии у детей в группе II. Длительность внутривенной антибактериальной терапии составила: 9,8 дней в подгруппе Ia против 9,2 дня в IIa; и 9,6 дней в подгруппе Ib, против 4,85 дней в IIб ($p=0,008$). Госпитализация в группе II была меньше ($p=0,048$): 120 койко-дней (8 на человека) в Ia против 177 (7,6 на человека) в IIa; 80 дней (6,1 на человека) в Ib против 67 (3,4 на человека) в IIб.

Достоверное повышение показателей спирометрии, тенденция к увеличению антропометрических показателей, снижение частоты назначения антибактериальной терапии, снижение продолжительности госпитализации, уменьшение частоты проведенных хирургических вмешательств на ОНП у детей говорит о клинической эффективности примененного вида терапии.

На основании результатов исследования был разработан клиничко-диагностический алгоритм междисциплинарного ведения пациентов с МВ, основанный на совместном ведении пациента врачом-специалистом по муковисцидозу и врачом-оториноларингологом на всех этапах диагностики и лечения, позволяющий своевременно выявить патологию полости носа и ОНП, определить адекватную тактику лечения, способствующую ослаблению тяжести течения МВ, как полиорганной патологии и улучшению качества жизни пациентов (рис. 10).

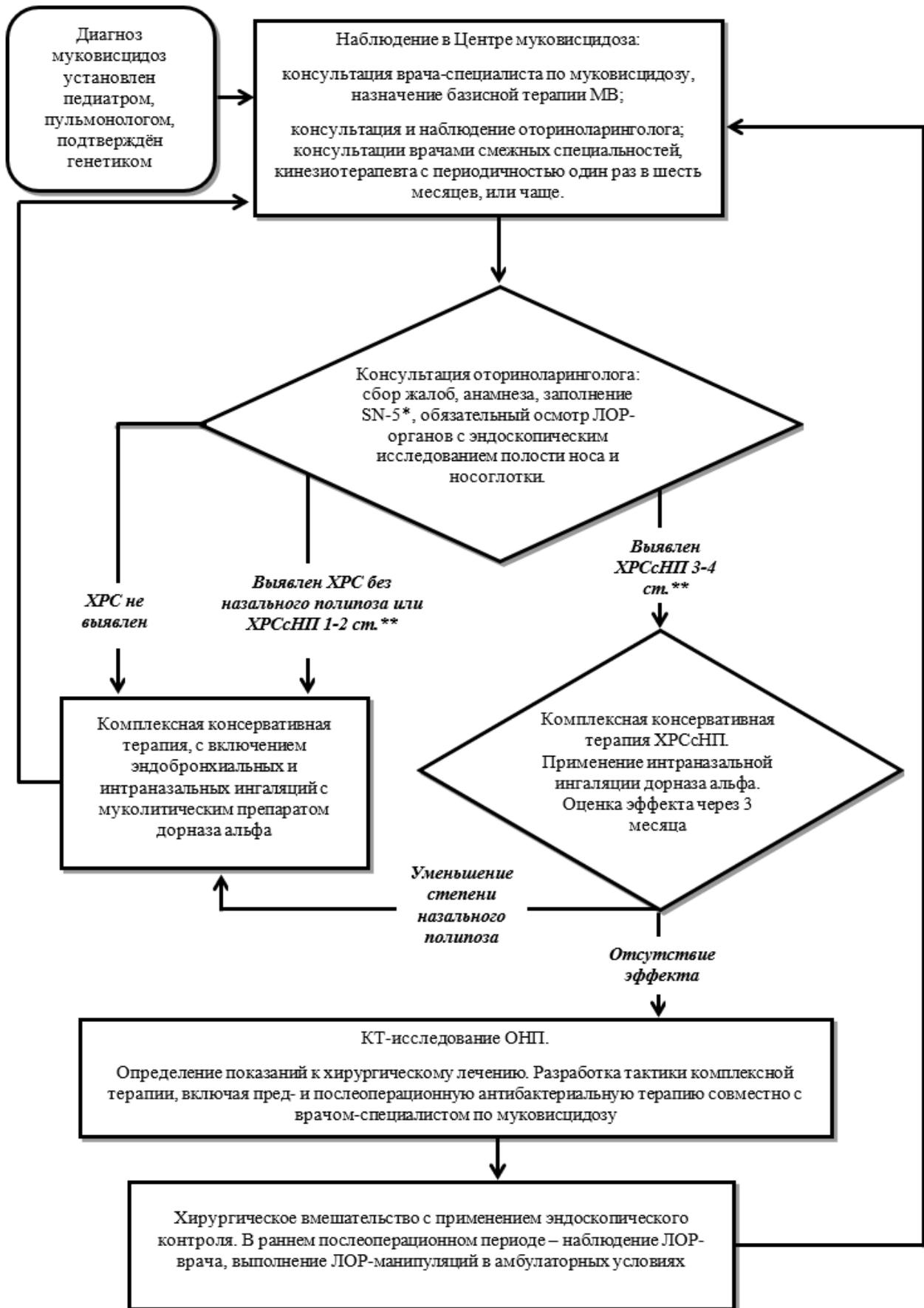


Рисунок 10 — Алгоритм междисциплинарного амбулаторного наблюдения детей с муковисцидозом

ВЫВОДЫ

1. Распространённость хронического риносинусита у детей с муковисцидозом в Российской Федерации составляет 81,60% среди всех пациентов с муковисцидозом, при этом хронический риносинусит с назальным полипозом встречается у 50,03 % детей с муковисцидозом.
2. Хронический риносинусит с назальным полипозом оказывает негативное влияние на тяжесть полиорганной патологии у пациентов с муковисцидозом, что проявляется увеличением числа внелегочных осложнений муковисцидоза, таких как: муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет — на 2,39% ($p=0,000$), поражения печени — на 12,59% ($p=0,000$), остеопороз — на 3,11% ($p=0,001$). На фоне хронического риносинусита с назальным полипозом возрастает контаминация нижних отделов дыхательных путей бактериальной флорой на 11,29% ($p=0,000$), отмечается увеличение лекарственной нагрузки на пациента, в частности внутривенной антибактериальной терапии на 11,05% ($p=0,000$), и продолжительности госпитализации на 8,45 дней ($p=0,000$).
3. Хронический риносинусит достоверно снижает качество жизни детей с муковисцидозом, что выражается в: снижении эмоционального фона на 0,50 балла ($p=0,002$); усилении признаков инфекционного процесса на 0,82 балла ($p=0,000$); назальной обструкции на 0,59 балла ($p=0,001$). Показатель оценки качества жизни детей с хроническим риносинуситом хуже на 0,59 балла, по сравнению с детьми без хронического риносинусита ($p=0,037$).
4. Доказана клиническая эффективность предложенного комбинированного метода лечения пациентов с хроническим риносинуситом при муковисцидозе с включением дополнительно к эндобронхиальным ингаляциям интраназальных пульсирующих ингаляций с муколитическим препаратом дорназа альфа, выраженная в улучшении показатели функции внешнего дыхания: увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха у детей 6–12 лет на 9,53% ($p=0,048$), у детей 13–18 лет — на 10,30% ($p=0,049$); увеличение форсированной жизненной емкости легких у детей 6–12 лет на 6,50% ($p=0,041$), у детей 13–18 лет на 6,66% ($p=0,038$). Отмечено достоверное уменьшение потребности в назначении курсов внутривенной антибактериальной терапии у детей 6–12 лет на 6,12% у детей 13–18 лет на 50,52% ($p=0,008$); продолжительности госпитализации у детей 6–12 лет на 6,12% а у детей 13–18 лет на 50,52% ($p=0,046$), и снижение частоты хирургических вмешательств у детей всех возрастов на 75% ($p=0,048$).
5. Разработан клиничко-диагностический алгоритм междисциплинарного подхода к ведению пациентов детского возраста с муковисцидозом, основанный на совместном ведении пациента врачом-специалистом по муковисцидозу и врачом-оториноларингологом на всех

этапах диагностики и лечения. Включение в алгоритм периодических консультаций оториноларинголога с обязательным проведением диагностической эндоскопии полости носа и носоглотки, компьютерного томографического исследования околоносовых пазух, анкетирования пациента, позволяет своевременно выявить патологию полости носа и околоносовых пазух, определить адекватную тактику лечения, включая хирургическую, что способствует ослаблению тяжести течения муковисцидоза как полиорганной патологии и улучшению качества жизни пациента с муковисцидозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все дети с диагнозом «Муковисцидоз» с целью улучшения качества жизни и снижения тяжести сопутствующей полиорганной патологии требуют регулярного амбулаторного наблюдения врача-оториноларинголога с периодичностью осмотра один раз в шесть месяцев или чаще при возникновении жалоб. Консультация врача-оториноларинголога должна обязательно включать эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки.
2. Целесообразно включение в схему консервативного лечения пациента с ХРСсНП при МВ дополнительной к эндобронхиальной ингаляции интраназальную с топическим муколитическим препаратом дорназа альфа в виде пульсирующей ингаляции в дозировке 1,25мг в каждую половину носа. Необходимо учитывать, что эффективность терапии муколитическим препаратом дорназа альфа зависит от степени назального полипоза и обтурации остеомеатального комплекса.
3. Необходимо рассмотреть вопрос о наличии показаний к хирургическому лечению при неэффективности консервативной терапии, ухудшении клинической картины, выраженной в усилении назальной обструкции и увеличении степени назального полипоза, подтверждённое данными компьютерного томографического исследования, а также ухудшение клинической картины со стороны нижних отделов дыхательных путей.
4. При выборе тактики лечения, а также при разработке плана предоперационной подготовки пациента с хроническим риносинуситом при муковисцидозе необходимо руководствоваться принципами тесного междисциплинарного взаимодействия с лечащим врачом-специалистом по муковисцидозу, врачом-пульмонологом, педиатром и оториноларингологом.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Поляков Д.П. Клинические и хирургические аспекты патологии околоносовых пазух у детей с муковисцидозом / Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В.,

- Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., **Петров А.С.** // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2019, Том 9, №4, 462-475
2. **Воронкова А.Ю.** Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом / **Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Поляков Д.П., Петров А.С., Кудлай Д. А.** // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98. № 6. с 111-117
 3. **Петров А.С.** Характеристика хронического полипозного риносинусита у детей РФ с муковисцидозом (Characteristic of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in children of the Russian Federation with cystic fibrosis / **Петров А., Поляков Д., Кондратьева Е., Черняк А., Воронкова А., Шерман В ., и др.** // Журнал Муковисцидоза Т. 19 №П2 (Journal of Cystic Fibrosis. 2020. Т. 19. № S2.) С 69-70
 4. **Поляков Д.П.** Патология ЛОР-органов на фоне муковисцидоза у детей / **Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Кондратьева Е.И., Белавина П.И., Рязанская А.Г., Молодцова Е.В., Петров А.С.** // В Книге: Актуальные Вопросы Современной Оториноларингологии. сборник Трудов X Республиканской Научно-Практической Конференции Оториноларингологов Республики Дагестан. 2021. С 60-62
 5. **Поляков Д.П.** Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации / **Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Петров А.С., Шерман В.Д., Черняк А.В., Горина Ю.В.** // Пульмонология. 2021. Т. 31. № 2. С. 207-215
 6. **Поляков Д.П.** Хронический риносинусит на фоне муковисцидоза у детей **Поляков Д.П., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Кондратьева Е.И., Петров А.С., Белавина П.И., Рязанская А.Г., Молодцова Е.В.** // В Книге: Оториноларингология: Традиции И Современность. тезисы. 2021 С. 47-48
 7. **Поляков Д.П.** Распространённость хронического риносинусита у детей с муковисцидозом в Российской Федерации по данным анкетирования / **Поляков Д.П., Петров А.С., Кондратьева Е.И., Карнеева О.В., Юнусов А.С., Дайхес Н.А.** // В книге: Материалы XX съезда оториноларингологов России. 2021. С. 124-125
 8. **Поляков Д.П.** Риносинусиэктомия у детей с муковисцидозом // **Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, А. С. Юнусов, О. В. Карнеева, Е. И. Кондратьева, А. С. Петров, П. И. Белавина, А. Г. Рязанская, Е. В. Молодцова** // Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации "Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи" 2021. С. 35-44
 9. Распространенность хронического риносинусита и нарушений слуха у детей с муковисцидозом в Российской Федерации по данным анкетирования / **Поляков Д.П.,**

Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Петров А.С., Кондратьева Е. И. // **Оториноларингология. Восточная Европа.** – 2021. – Т. 11. – № 3 С. 289-297

10. Поляков Д.П. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт / Д. П. Поляков, А. А. Погодина, Е. И. Кондратьева, А. Ю. Воронкова, А.С. Петров // **Российская оториноларингология.** – 2023. – Т. 22, № 3(124).
11. Петров А.С. Опыт интраназального применения препарата дорназа альфа у детей с хроническим риносинуситом с назальным полипозом при муковисцидозе / А. С. Петров, В. В. Шадрина, Д. П. Поляков, А. Ю. Воронкова, Е. И. Кондратьева // **Медицинский совет** – 2023 – Т. 17. - № 19

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала оценки качества жизни

ВЧП – верхнечелюстная пазуха

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

МВ – муковисцидоз

ОНП – околоносовые пазухи

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких

ХРС – хронический риносинусит

ХРСсНП – хронический риносинусит с назальным полипозом

CFTR – регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе

SN-5 — валидированный опросник относительно качества жизни при хроническом риносинусите у детей