

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

Петров Алексей Сергеевич

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

3.1.3. — Оториноларингология
3.1.21. — Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, доцент
Карнеева Ольга Витальевна
доктор медицинских наук, профессор
Кондратьева Елена Ивановна

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Муковисцидоз как полиорганное заболевание	15
1.2 История изучения муковисцидоза	15
1.3 Современные подходы к диагностике муковисцидоза.....	18
1.4 Распространенность патологии околоносовых пазух при муковисцидозе	19
1.5 Диагностика хронического риносинусита при муковисцидозе и диагностические критерии	21
1.6 Механизм поражения околоносовых пазух при муковисцидозе.....	22
1.7 Нарушение мукоцилиарного клиренса при муковисцидозе	23
1.8 Нарушение местного и системного иммунного ответа	24
1.9 Особенности микробиома верхних и нижних отделов дыхательных путей при муковисцидозе	26
1.10 Влияние воспалительного процесса в околоносовых пазухах на качество жизни пациентов при муковисцидозе.....	29
1.11 Терапия хронического риносинусита при муковисцидозе	31
1.12 Хирургическое лечение хронического риносинусита у детей с муковисцидозом	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Общая характеристика исследования	43
2.2 Методы исследования пациентов	48
2.2.1 Клинический осмотр пациентов	48
2.2.2 Оценка показателей функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом	50
2.2.3 Оценка клинического статуса детей с муковисцидозом по данным ретроспективного анализа.....	52
2.2.4 Микробиологическое исследование патологического отделяемого верхних и нижних отделов дыхательных путей у детей с муковисцидозом	52
2.2.5 Генетическое обследование детей с муковисцидозом	53

2.2.6 Оценка качества жизни, выраженности проявлений ЛОР-патологии у детей с муковисцидозом	54
2.2.7 Базисная терапия муковисцидоза	55
2.3 Оценка эффективности применения препарата дорназа альфа в виде дополнительных к эндобронхиальным ингаляциям интраназальных пульсирующих ингаляций у детей с хроническим риносинуситом при муковисцидозе.....	57
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	61
3.1 Распространенность хронического риносинусита при муковисцидозе на основании данных клинического осмотра.....	63
3.2 Распространенность хронического риносинусита на основании данных, полученных методом анкетирования у детей с муковисцидозом	67
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА С НАЗАЛЬНЫМ ПОЛИПОЗОМ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ.....	71
4.1 Сравнение результатов неонатального скрининга и данных генетического обследования пациентов с муковисцидозом в зависимости от наличия или отсутствия у них хронического риносинусита с назальным полипозом	72
4.2 Особенности микробиологического статуса пациентов при наличии или отсутствии хронического риносинусита с назальным полипозом при муковисцидозе.....	75
4.3 Корреляция частоты развития осложнений и наличия хронического риносинусита с назальным полипозом при муковисцидозе.....	78
4.4 Характеристика и объем терапии в зависимости от наличия хронического риносинусита с назальным полипозом при муковисцидозе.....	80
4.5 Оценка показателей функции внешнего дыхания и антропометрических данных у пациентов с хроническим риносинуситом с назальным полипозом и без него при муковисцидозе	84
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ.....	87
5.1 Характеристика пациентов, принявших участие в анкетировании.....	87
5.2 Оценка качества жизни пациентов с хроническим риносинуситом при муковисцидозе ...	90
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МУКОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДОРНАЗА АЛЬФА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ С НАЗАЛЬНЫМ ПОЛИПОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ	95

6.1 Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания и антропометрических данных у пациентов в группе I и группе II.....	97
6.2 Катамнестические данные пациентов группы I и группы II.....	101
6.3 Алгоритм ведения пациентов с муковисцидозом	103
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	138
ПРИЛОЖЕНИЯ	155
<i>Приложение 1</i>	155
<i>Приложение 2</i>	156
<i>Приложение 3</i>	160

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез
- АБТ — антибактериальная терапия
- ВАШ — визуально-аналоговая шкала
- ВДП — верхние отделы дыхательных путей
- ГКС — глюкокортикостероиды
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИнГКС — интраназальные глюкокортикостероиды
- ИМТ — индекс массы тела
- КЖ — качество жизни
- КТ — компьютерная томография
- МВ — муковисцидоз
- МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МЦК — мукоцилиарный клиренс
- НДП — нижние отделы дыхательных путей
- ОНП — околоносовые пазухи
- ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
- ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду
- РКИ — рандомизированное клиническое исследование
- ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких
- ХРС — хронический риносинусит
- ХРСсНП — хронический риносинусит с назальным полипозом
- ЦОГ — циклооксигеназа
- CFTR — регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе
- EPOS — Европейские рекомендации по лечению риносинусита и назальных полипов
- Ig — иммуноглобулин
- IL — интерлейкин
- FESS — функциональная хирургия околоносовых пазух

FDA — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США

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

TNF — фактор некроза опухоли

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Муковисцидоз (МВ) (или кистозный фиброз, *cystic fibrosis*) — это наследственное аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, обусловленное мутациями в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (англ. *CFTR*) и проявляющееся поражением всех желез внешней секреции, а также жизненно важных органов и систем. МВ входит в число распространенных генетически детерминированных заболеваний, частота которого, в среднем по России, составляет в среднем 1:10 000 новорожденных [8]. Мутации гена *CFTR* нарушают транспорт ионов хлора через клеточную мембрану, вызывая изменение функции желез внешней секреции. При затруднении прохождения ионов хлора 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 [7, 118]. Патология отличается прогрессирующим инвалидизирующим течением. Поражение околоносовых пазух (ОНП) проявляется в форме хронического риносинусита (ХРС), который может протекать также в виде хронического риносинусита с назальным полипозом (ХРСсНП). ХРС является одним из самых частых проявлений МВ, которое выявляется у детей при выполнении компьютерной томографии (КТ) ОНП или проведении эндоскопического исследования полости носа. Данная патология значительно ухудшает состояние здоровья и качество жизни пациентов. В ряде исследований было показано, что у большей части больных МВ (от 60 до 100 %), в том числе раннего детского возраста, выявляются патологические изменения в ОНП — по данным КТ исследования околоносовых пазух [31; 34]. При этом в Регистре больных муковисцидозом в Российской Федерации за 2017 г. [1] отсутствуют эпидемиологические данные по распространенности ХРС. В Регистре больных МВ

внесены только данные, касающиеся распространенности ХРСсНП, который в детском возрасте составил всего 23,6 %, что можно объяснить гиподиагностикой патологии ОНП при МВ. Последнее связано с тем, что лечащие врачи-педиатры и пульмонологи, а также родители и законные представители детей с МВ уделяют недостаточное внимание патологии носа и ОНП, ввиду тяжелых проявлений МВ со стороны нижних отделов дыхательных путей, патологии желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. По данным Chetan Safic и соавт. 2019 г., самостоятельно, без дополнительных вопросов относительно проявлений со стороны ЛОР-органов, жалобы предъявляют 20–25 % пациентов [128; 155]. Таким образом, в настоящее время нет достоверной информации о распространенности ХРС у детей с МВ, а эпидемиологические данные о ХРСсНП недооценены. С 2007 г. в Российской Федерации проводится массовый неонатальный скрининг на МВ, в связи с чем стало возможным раннее выявление заболевания. Учитывая, что первые клинические проявления ринологической патологии могут возникать уже с периода новорожденности, раннее начало терапии, в первые месяцы жизни, может способствовать более позднему дебюту клинических проявлений и осложнений МВ со стороны других органов и систем, снижению частоты обострений и повышению качества жизни.

В настоящее время отсутствует тесное междисциплинарное взаимодействие в лечении пациентов с МВ, что приводит к несвоевременной и неадекватной терапии ЛОР-патологии.

Актуальность данного 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 клинико-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 исследования

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.

Теоретическая значимость исследования

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.

Практическая значимость работы

Выявлен низкий уровень междисциплинарного взаимодействия врачей-педиатров и оториноларингологов амбулаторного звена при ведении детей с муковисцидозом.

Разработан и внедрен в практику клиничко-диагностический алгоритм междисциплинарного взаимодействия врачей на амбулаторном этапе с включением обязательного осмотра пациента врачом-оториноларингологом и проведение эндоскопического исследования полости носа и носоглотки, что способствует своевременному выявлению ринологической патологии у детей с муковисцидозом, назначению рациональной терапии, динамическому наблюдению пациента и адекватной маршрутизации пациентов.

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.

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 муковисцидозом, стандартизация оценки результатов и соответствие

поставленным в работе цели и задачам свидетельствует о достоверности полученных результатов. Результаты исследования подтверждены анализом как отечественной, так и зарубежной литературы по теме исследования, строгим соблюдением исследовательского протокола и использованием статистических методов для обработки данных. Уровень значимости результатов исследования составляет $p < 0,05$. Достоверность первичной документации диссертационного исследования подтверждена экспертной оценкой.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты выполненного исследования о роли хронического риносинусита в структуре полиорганной патологии у детей с муковисцидозом в РФ внедрены в практику лечебных учреждений: Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области, Детской городской клинической больницы имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения Москвы, федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» г. Москва.

Апробация научных результатов

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 43-й Европейской конференции по муковисцидозу — 2020, 3–6 июня 2020 г., (Постерная презентация, 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.), доклад занял 2-е место на конкурсе постерных докладов; 44-й Европейской конференции по муковисцидозу — 2022, 8–11 июня 2022 г. (Постерная презентация, Роттердам, Нидерланды); 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 НМИЦ оториноларингологии 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, заявка от 15.04.2022 № 2022110244, «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.

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 объёма системной антибактериальной терапии и длительности стационарного лечения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Муковисцидоз как полиорганное заболевание

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз (*cystic fibrosis*, CF), является тяжелым наследственным заболеванием, вызванным мутациями в гене *CFTR* с аутосомно-рецессивным типом наследования. Вследствие данных изменений происходит нарушение активного транспорта ионов хлора через клеточные мембраны, а также к нарушению транспорта ионов натрия, бикарбонат-ионов, воды, дегидратация апикальной поверхности секреторного эпителия и, как следствие, увеличение вязкости всех секретов [8; 157].

МВ — это мультисистемное заболевание, поражающее множество органов и систем. К ним относятся: верхние и нижние отделы респираторного тракта, желудочно-кишечный тракт, а также печень, поджелудочная железа, слюнные, потовые железы и репродуктивную систему мужчин.

Выработка густого и вязкого секрета в дыхательных путях приводит к нарушению его дренажа во всех отделах респираторного тракта, создавая условия, способствующие развитию инфекционного процесса, а хроническое воспаление приводит к фатальному повреждению легких с развитием дыхательной недостаточности, приводящей к гибели больного. В то же время наблюдается поражение верхних отделов дыхательных путей.

1.2 История изучения муковисцидоза

Термин «кистозный фиброз» был впервые описан американским педиатром и патологоанатомом Дороти Андерсен в 1938 г. в монографии, где автор подробным образом описывает морфологические изменения поджелудочной железы, а именно замещение ацинусов поджелудочной железы кистами, выстланными эпителием и окруженными фиброзной тканью, обнаруженные при вскрытии ребенка с явлениями целиакии. Также автор отмечает такие характерные симптомы МВ, как

наличие бронхоэктазов и легочных абсцессов, поражение кишечника, потовых желез, желчного пузыря, мужской половой системы и околоносовых пазух (ОНП) [29].

В 1945 г. педиатр Сидней Фарбер впервые вводит термин «муковисцидоз», который традиционно используется в нашей стране. Он предположил, что муковисцидоз является не только локальной патологией поджелудочной железы, но и генерализованным заболеванием с нарушением выработки слизи [115]. В 1951 г. W. Kessler и D. Andersen публикуют отчет о том, что в Нью-Йорке выявили изменения поджелудочной железы у семи из двенадцати детей, госпитализированных в 1948 г. по поводу обезвоживания и гипертермии [86]. Одновременно Di Sant'Agnese и D. Andersen в 1953 г. открывают феномен повышенного содержания электролитов — натрия и хлора в потовой жидкости пациентов с МВ, на основании чего ими был предложен прототип потового теста, который по настоящее время используется для диагностики МВ [30].

В начале 1980-х годов Breslow, Knowles, Quinton описывают нарушения проницаемости эпителиальных клеток для хлора и натрия при МВ [90]. Тридцать лет назад, благодаря идентификации и секвенированию гена муковисцидоза [84; 124; 126] была выявлена основа для понимания патогенеза МВ, а выявление различных типов генетических вариантов этого гена ведется до сих пор. Мутаций гена *CFTR*, ответственных за развитие различных симптомов, насчитывается около двух тысяч, все они собраны в базе HGMD (The Human Gene Mutation Database) МВ. На сайте проекта CFTR2, последний раз обновленном 7 апреля 2023 г. перечислены 804 патогенных мутации гена *CFTR*, из которых 719 являются клинически значимыми (<https://cftr2.org>). Самый распространенный генетический вариант гена *CFTR* — F508del.

Со временем совершенствовались методы лечения, позволяя увеличить продолжительность, а также качество жизни больных. С середины 1950-х гг. появились сведения о взрослых больных с МВ [133]. В 80-х гг. начинает значительно улучшаться организация системы помощи больным МВ и формируются центры специализированной помощи таким больным. После того как

Crossley и Elliot в 1979 г. описали тест по определению иммунореактивного трипсина у новорожденных, было положено начало внедрению программы неонатального скрининга на МВ [51]. Внедрение неонатального скрининга позволило показать, что МВ распространен среди всего населения Земли, однако чаще определяется у представителей европеоидной расы, в среднем с частотой 1 на 2500 новорожденных [152].

В дальнейшем усовершенствование терапии заболевания привело к увеличению продолжительности жизни пациентов. Использование внутривенных антибиотиков было предложено в 1980–1990 гг. для предотвращения и лечения респираторных инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa* [77].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США - The Food and Drug Administration (FDA) одобрило в 1993 году муколитический препарат дорназа альфа, который является первым лекарством, разработанным специально для лечения МВ [64].

Данные европейского регистра по 34 странам показали, что к 2025 г. в странах Западной Европы ожидается увеличение общего числа пациентов с МВ примерно на 50 %, что соответствует увеличению на 20 % и 75 % детей и взрослых соответственно [39]. В Регистре пациентов с муковисцидозом РФ (2019 г.) указано, что медиана выживаемости за 2015–2019 гг. увеличилась и стала равна 33,8 лет [10].

Патология ЛОР-органов и, в частности, назальный полипоз у пациентов с МВ был впервые описан в 1959 году в статье Lurie M. H [100], а первые статистические данные, полученные Schwachman с соавторами в 1962 году на выборке из 742 пациентов, показали наличие назального полипоза у 50 детей, младшему из которых было 2 года 6 месяцев. В этом исследовании авторы пришли к выводу, что пациенты с хроническим риносинуситом с назальным полипозом, независимо от наличия или отсутствия аллергии, должны быть обследованы на наличие муковисцидоза [134]. В дальнейшем публикации о поражении ОНП при МВ в профильных международных оториноларингологических изданиях (Laryngoscope, Rhinology) появились только в середине 1990-х гг., и это

заболевание вошло также и в компетенцию оториноларингологов. Когда большое значение стало уделяться патологии носа и околоносовых пазух при МВ, была доказана связь между поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей [53]. Было показано, что частота назального полипоза варьирует в разных популяциях и зависит от методики оценки [129]. Все это свидетельствует о необходимости изучения данной проблемы при МВ, особенно в детском и подростковом возрасте.

1.3 Современные подходы к диагностике муковисцидоза

В Российской Федерации принята классификация заболевания или состояния согласно принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международной Ассоциацией Муковисцидоза, Европейской Ассоциацией Муковисцидоза [1, 109, 157]

Классификация муковисцидоза:

- классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью;
- классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы.

Также можно выделить заболевания, ассоциированные с геном *CFTR* (изолированная обструктивная азооспермия; хронический панкреатит; диссеминированные бронхоэктазы, диффузный панбронхиолит, склерозирующий холангит, неонатальная гипертрипсиногемия).

ХРС может развиваться как у пациентов с МВ с панкреатической недостаточностью, так и при наличии преимущественно легочной формы заболевания.

Диагностику МВ в РФ проводят в следующих группах пациентов:

- с 2007 г. у всех новорожденных выполняется диагностика по неонатальному скринингу (до дебюта клинических проявлений);
- диагностика пациентов, родившихся до 2007 г. и не вошедших в программу неонатального скрининга на МВ при наличии клинических проявлений;

- у пациентов с ложноотрицательными результатами неонатального скрининга, но имеющих клинические проявления заболевания;
- пациенты с неонатальной гипертрипсиногемией, которым не проводилось обследование в виде потовой пробы.

Наиболее распространено использование диагностических критериев, утвержденных на основании клинических рекомендаций по МВ министерства здравоохранения РФ (2020 г.) [157], Европейского руководства по МВ (пересмотр 2018 г.) [41].

Диагноз МВ подтверждается при выявлении положительного результата потового теста и / или двух мутации гена *CFTR*, вызывающие МВ (на основании базы CFTR-2 <http://www.cftr2.org>). Также при определении неонатальной гипертрипсиногемии или при наличии характерных клинических проявлений, к которым относятся: наличие диффузных бронхоэктазов, положительные бактериологические данные по результатам посева мокроты с наличием значимой для МВ патогенной микрофлоры, особенно синегнойной палочки, экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей или обструктивная азооспермия.

1.4 Распространенность патологии околоносовых пазух при муковисцидозе

По данным Европейского общества ринологов в редакции согласительного документа по риносинуситу EPOS 2020, в отличие от согласительных документов прошлых лет, хронический риносинусит при МВ впервые вынесен в отдельный фенотип и отнесен по классификации Grayson с соавт. к вторичным риносинуситам, диффузным (двусторонним), механическим наряду с ХРС на фоне первичной цилиарной дискинезии. Поражение ОНП при МВ является проявлением основного заболевания, а не его осложнением [60].

Пациенты, их родители редко могут самостоятельно распознать наличие риносинусита. Обращаются к оториноларингологу обычно при развитии серьезных

клинических проявлениях со стороны ЛОР-органов. Однако почти все пациенты с МВ имеют рентгенологические и клинические признаки ХРС [77].

В последнем обзоре, посвященном выбору терапии ХРС при МВ, указано, что хронический риносинусит наблюдается почти у 100 % пациентов с муковисцидозом (МВ). В литературных источниках содержатся противоречивые данные о частоте выявления ХРС среди пациентов с МВ всех возрастов и варьируют в очень большом диапазоне от 18,7 % до 100 % [131]. Происходит это прежде всего вследствие отсутствия четких критериев постановки диагноза ХРС, особенно в детском возрасте, а также тяжести других проявлений муковисцидоза, которым уделяют более пристальное внимание как сами пациенты с МВ, так и лечащие врачи.

ХРСсНП может встречаться с самого раннего возраста. В литературе имеются сведения о формировании полипов носа у пациента 17 месяцев [110], с возрастом же распространенность ХРС возрастает [1; 37; 148].

Согласно данным Регистра пациентов с муковисцидозом РФ распространенность ХРСсНП среди детей с МВ, по данным в 2017 г., составила 23,6 % [1]. Анализ Регистра последних лет показал, что с каждым годом увеличивается число пациентов с установленным диагнозом ХРСсНП. Так, в 2011 г. среди пациентов всех возрастов частота ХРСсНП составила 15,0 %, в 2017 г. — 23,6 %, в 2018 г. — 27,03 %, в 2019 г. — 33,0 % [1; 9; 10]. Несмотря на то, что с годами отмечается тенденция к росту статистических данных по распространенности ХРСсНП, можно предположить, что эти данные, скорее всего, занижены. Происходит это вследствие того, что без специального опроса пациенты и их родители чаще всего не предъявляют жалобы, характерные для ХРС, которые будут рассмотрены ниже. По данным Kasper Aanaes, только 10–15 % пациентов при осмотре лечащим врачом предъявляют жалобы, свойственные ХРС, однако при заполнении валидированных опросников, используемых для определения тяжести ринологической патологии и определения качества жизни (SN-5 и SNOT-22), эти жалобы присутствуют у 81–86 % пациентов с МВ [25].

1.5 Диагностика хронического риносинусита при муковисцидозе и диагностические критерии

В настоящее время не существует конкретного определения ХРС у детей с МВ, поэтому используется общее определение, изложенное в Европейском согласительном документе по риносинуситу EPOS 2020 [60]: хроническая форма риносинусита у пациентов детского возраста — это воспаление слизистой оболочки полости носа, а также ОНП, которое длится более 12 недель, а также характеризуется наличием двух или более симптомами: заложенность носа или отделяемое (из носа или постназальный затек слизи); боль или чувство давления в области проекции придаточных пазух носа; кашель, а также хотя бы один из перечисленных эндоскопических признаков: отек и/или обструкция преимущественно области среднего носового хода; слизисто-гнойное отделяемое (преимущественно из среднего носового хода); полипы в полости носа и изменения слизистой оболочки остиомеатального комплекса и/или ОНП, которые отмечаются при выполнении КТ ОНП.

При эндоскопическом обследовании полости носа выявляются такие характерные признаки ХРС, как отек и полипозные изменения слизистой оболочки полости носа, гнойное отделяемое из среднего носового хода, возможно стекающее в задние отделы носа и носоглотку, сужение носовых ходов вследствие пролапса (медиального смещения) латеральной стенки полости носа [59].

При проведении компьютерной томографии (КТ), которая ввиду высокой точности является ведущим методом оценки структур полости носа и ОНП, можно выделить следующие патогномоничные признаки для пациентов с ХРС при МВ: деминерализация и медиализация крючковидного отростка, заполнение верхнечелюстной пазухи плотным содержимым, гипоплазия, вплоть до аплазии лобных и клиновидных пазух, пролапс медиальной стенки верхнечелюстной пазухи, увеличение вследствие ускоренного роста задних клеток решетчатого лабиринта по сравнению с передними.

Также при оценке данных КТ необходимо проводить оценку степени назального полипоза и послеоперационные изменения в полости носа и ОНП [79; 107]. Рентгенография ОНП не является информативным методом диагностики ХРС при МВ. МРТ также не может быть альтернативой КТ, поскольку не позволяет оценить состояние тонких костных структур [157].

У большинства пациентов с МВ имеются нарушения обоняния. В исследовании Di Lullo с соавт. 2020 г. на выборке из 71 пациента было показано, что жалобы на ухудшение или отсутствие обоняния были у 16, но при ольфактометрии только у 4 сохранялось нормальное обоняние, у 58 отмечалась гипосмия, а у 9 — аносмия. Помимо снижения качества жизни, расстройства обоняния могут приводить к нарушению пищевого поведения и еще большему снижению нутритивного статуса, что играет особую роль у детей с МВ [97].

В настоящее время достоверно неизвестна частота развития ХРС у пациентов с МВ, в особенности у детей, поскольку может протекать бессимптомно.

1.6 Механизм поражения околоносовых пазух при муковисцидозе

При МВ изменяется продукция слизи эпителиальными клетками и функционирование желез. При гистологическом и иммуногистохимическом изучении участков интраоперационно взятых образцов слизистой оболочки из ОНП при проведении полисинусотомии было отмечено расширение протоков железистых клеток [131]. Также наблюдалось увеличение подслизистых желез и кистозная дилатация под слоем респираторного эпителия. Из-за изменений реологических свойств слизи нарушается мукоцилиарный клиренс, мукоцилиарное очищение околоносовых пазух с развитием вторичной цилиарной дискинезии.

Доказано, что у пациентов с МВ и ХРС определяется нарушение регуляции выработки циклооксигеназы (ЦОГ) — повышение ЦОГ-1 и ЦОГ-2, 12-липоксигеназы. Изменяется также и профиль медиаторов воспаления — у пациентов с МВ определяется повышенное количество нейтрофилов, макрофагов,

интерферона- γ и IL-1, IL-6, IL-8. Количество эозинофилов, IL-4, IL-5 и IL-10 напротив уменьшается в сравнении с пациентами с ХРС в отсутствии МВ [14; 19].

В зависимости от морфологического строения различают два типа полипов носа — нейтрофильные (с преобладанием в строме нейтрофильных лейкоцитов) и эозинофильные (с преобладанием в строме эозинофилов). Нейтрофильные полипы обычно наблюдаются при полипозно-гнойных синуситах, сопровождающиеся бактериальным воспалением, а эозинофильные полипы чаще выявляются у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом [48]. Полипы при ХРС на фоне МВ морфологически сходны с полипами при полипозно-гнойном риносинусите [140]. Нейтрофильная инфильтрация ткани полипа указывает на застой слизи и присоединение хронического бактериального воспаления, усиливающего тяжесть как течения заболевания, так и частоту рецидивов воспаления ОНП [34; 55].

1.7 Нарушение мукоцилиарного клиренса при муковисцидозе

Мукоцилиарный клиренс (МЦК) является неспецифическим защитным механизмом, при помощи которого осуществляется выведение секрета из верхних и нижних отделов дыхательных путей. МЦК осуществляется за счет колебательных движений ресничек, расположенных на поверхности цилиарных клеток однослойного многорядного мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта.

Мукоцилиарный транспорт является наиболее важным неиммунным механизмом, который обеспечивает постоянную и равномерную эвакуацию ринобронхиального секрета и поддерживает барьерную, иммунную и очистительную функции респираторного тракта. Элиминация дыхательных путей от чужеродных частиц и патогенной флоры происходит благодаря их оседанию на слизистой оболочке дыхательных путей и последующему «вымыванию» вместе со слизью [7].

При МВ происходит дегидратация муцинового слоя и уменьшение объема перилиарной жидкости. Также слизь содержит большое количество ДНК, высвобождаемой и накапливающейся при хроническом бактериальном воспалении, инфильтрирована нейтрофилами и зачастую инфицирована микроорганизмами, способными создавать биопленки [68]. Один из механизмов, обуславливающих склонность к инфицированию ВДП — уменьшение в размерах пор в муциновом геле за счет дегидратации, в результате чего микроорганизмы легче задерживаются в нем, что также способствует образованию биопленок и препятствует миграции нейтрофилов [120]. Также снижается скорость биения ресничек, в норме составляющая 12–15 в 1 секунду. Данный механизм способствует задержке и накоплению густой, зачастую инфицированной слизи в ОНП, при анатомически неизмененных соустьях.

Выработка густого, вязкого секрета в дыхательных путях приводит к нарушению дренирования и создает благоприятные условия для развития патогенной флоры и развития хронического воспаления. Рецидивирующие респираторные обострения формируют порочный круг, включающий обструкцию дыхательных путей, вирусно-бактериальные инфекции и хроническое воспаление. В ответ на хроническую бактериальную инфекцию, развивающуюся в дыхательных путях, происходит разрушение полиморфноядерных нейтрофилов с накоплением в секрете большого количества ядер, содержащих ДНК [87].

Таким образом, повышение вязкости секрета трахеобронхиального дерева, полости носа и ОНП играет решающую роль в формировании стойкого хронического воспалительного процесса верхних и нижних отделах дыхательных путей у больных МВ [125].

1.8 Нарушение местного и системного иммунного ответа

Высокая концентрация ионов хлора в перилиарном слое секрета дыхательного тракта и собственно слизи приводит к снижению антибактериального иммунитета организма вследствие уменьшения концентрации

b-дефензина 1 и 2, лизоцима, лактоферина, секреторного лейкопротеиназного ингибитора, секреторной фосфолипазы А2, кателицидина LL-37) [65, 122].

Характерной особенностью патологии дыхательных путей при МВ является активная воспалительная реакция, которая сопровождается увеличенной продукцией провоспалительных цитокинов, а также нейтрофильной инфильтрацией. Повышенное содержание нейтрофилов в секрете респираторного тракта приводит к увеличению объема гнойной мокроты. При этом также высвобождается вязкий полианион — внеклеточная ДНК, снижая реологические свойства слизи. Также нейтрофилы высвобождают лейкотриены J₄, цитокины, включая интерлейкин-8 (IL-8), что может способствовать разрушению ткани посредством облиберации ряда ферментов и протеаз, а находящаяся в секрете внеклеточная ДНК имеет свойство плотно связываться с цитокинами и интерлейкинами [19].

Поддержание воспаления при МВ обусловлено повышенным содержанием фактора некроза опухоли-α (TNF-α), IL-1, IL-8, IL-6, выявлен дефицит противовоспалительного IL-10. Снижен противовирусный иммунитет, образование интерферона. Нарушена гуморальная система местного иммунитета вследствие снижения IgA. Стимуляция хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления происходит за счет TNF-α и IL-8, при этом возрастает сродство нейтрофилов к клеткам эндотелия вследствие индукции молекул адгезии, как на поверхности этих клеток, так и на нейтрофилах [62]. TNF-α и IL-6 играют роль в поддержании хронического воспаления, повышая адгезию макрофагов, вызывая активацию тромбоцитов, а также стимулируя синтез NO, который является важнейшим регулятором процессов вазодилатации, релаксации гладкой мускулатуры и подавления патогенов.

Повторяющиеся эпизоды обострения ХРС, легочной патологии приводят к истощению адаптационных резервных возможностей организма. Роль такого резерва выполняет гормон надпочечников дегидроэпандростерон (ДГЭА). Он способен регулировать синтез IL-2, IL-1β, IFN-γ, TNF-α, IL-6. Частые обострения хронической инфекции и психоэмоциональный стресс приводят к истощению

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы и снижению уровня ДГЭА. Также происходит накопление Treg, приводящее к иммуносупрессии [119].

Обзор имеющихся источников литературы показал, что поддержание хронического воспалительного процесса при МВ может осуществляться за счет дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов [14; 19; 105]. Повышение относительно нормативных значений уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNFA, INF- γ , INF- α , IL-6, IL-8 и противовоспалительного IL-4 при низком уровне IL-10, антагониста рецептора IL-1 (IL1Ra) в сыворотке крови характеризует воспаление при МВ провоспалительной направленностью цитокин-опосредованного воспаления.

Кроме того, слизистая оболочка респираторного тракта у пациентов с МВ не способна к выделению достаточного количества оксида азота, который наряду с фактором некроза опухоли- α является главным фактором защиты на первых этапах бактериальной инвазии.

Таким образом, респираторный тракт при МВ представляет собой уникальную среду для комфортного существования бактерий. В связи с этим хроническая респираторная инфекция обычно развивается очень рано и играет определяющую роль в тяжести заболевания и смертности [12; 38; 130; 132].

1.9 Особенности микробиома верхних и нижних отделов дыхательных путей при муковисцидозе

Полость носа и околоносовые пазухи, являющиеся начальной частью дыхательных путей, представляют собой входные ворота и резервуар для патогенных микроорганизмов, что предрасполагает к рецидивам острых легочных инфекций и обострениям хронической инфекции легких. Одним из основных факторов инфицирования бронхолегочной системы является стекание инфицированной слизи по задней стенке глотки (постназальный затек), переносящей патогены в нижние отделы дыхательных путей [77]. Данный механизм был подтвержден результатами микробиологического исследования посевов

флоры из околоносовых пазух и мокроты из нижних дыхательных путей, которое выявило схожий профиль (около 80% гомологии) патогенов. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) наряду с *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) являются основными возбудителями инфекционного процесса, колонизирующими ОНП у пациентов с МВ [24; 98; 139]. Также блок соустьей ОНП из-за отека слизистой оболочки и густой слизи приводит к нарушению аэрации ОНП, что вкупе с назальной обструкцией приводит к развитию хронической бактериальной колонизации ОНП. Дыхание через рот приводит к нарушению кондиционирования воздуха, поступлением холодного, нефильтрованного и неувлажненного воздуха пациентами с ХРС и назальной обструкцией значительно увеличивает риск рецидивов обострений инфекций нижних отделов дыхательных путей (НДП).

Спектр бактериальных патогенов назального и бронхолегочного секрета при МВ отличается от больных с другими формами хронической патологии дыхательных путей. Ведущей микробной флорой респираторного тракта при МВ является в начальном периоде *S. aureus*, а в последующем инфекция, обусловленная *P. aeruginosa* и *H. influenzae* [13; 139].

По данным, указанным в Регистре больных МВ 2017 г., можно отметить увеличение частоты выделения разнообразного спектра грамотрицательной флоры. Высокая частота инфицирования *S. aureus* отмечалась в группах детей от 4 до 12 лет, составляя 64,5 %. Высокая частота выделения *P. aeruginosa* выявлена в группе пациентов старше 32 лет и составила 58,7 %, *B. Cereacia* наиболее часто обнаруживалась в группе 24–28 лет (18,9 %), а *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) — в группе старше 32 лет (6,8 %), *Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*) в группе старше 32 лет — 11,4 %, Метициллинрезистентный золотистый стафилококк (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)) — в группе 28–32 года (8,4%) [1].

В последнее время возрастает роль *B. cereacia*, нетуберкулезных микобактерий в инфицировании респираторного тракта у больных МВ. Обсуждается роль *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* и *Aspergillus spp.* Частота мультирезистентной бактерии

B. ceracia в РФ составила в 2015 г. — 6,6 %, в 2018 г. — 5,8 %. Колонизация дыхательных путей *S. maltophilia* зарегистрировано среди 4,3 % пациентов с МВ, *Achromobacter spp.* отмечена у 5,8 % пациентов с МВ. Эти данные получены на основании Регистра больных МВ 2017 г. [1]. Легочной микобактериоз выявлен у 0,9 % больных в РФ, а, по данным регистра США, он встречался у 12 % пациентов [26; 89].

Ранее патология и микробиологическая характеристика заболеваний верхних и нижних дыхательных путей оценивалась отдельно [42]. В настоящее время дыхательные пути рассматриваются как единая система, состоящая из носа, ОНП, гортани, глотки, трахеи, бронхов, а также дистального отдела легких [24].

ОНП являются основным резервуаром для патогенной бактериальной и грибковой флоры, служат источником для контаминации всех нижележащих отделов. Однако, являясь достаточно замкнутой структурой, микробиом ОНП может отличаться от микрофлоры всего дыхательного тракта. Различия эти еще больше проявляются на фоне МВ вследствие нарушения МЦК, густой слизи в пазухах и блоку соустьев полипозно измененной слизистой оболочкой.

Также микрофлора полости носа отличается от микрофлоры ОНП, поскольку слизистая оболочка полости носа, являясь фильтром, задерживает флору вдыхаемого воздуха. В исследовании Johansen 2012 г. было показано, что у 95 % пациентов была обнаружена колонизация ОНП и легких *P. aeruginosa* с идентичным генотипом [74]. В исследовании Lavin в 2013 г. проведено сравнение интраоперационно взятых посевов микробной флоры из ОНП и индуцированной мокроты. Было установлено, что у 16 детей из 21 (76,19 %) выявлено совпадение микробной флоры верхних и нижних дыхательных путей [92]. Молекулярно-эпидемиологические исследования показали, что реципиенты трансплантата легких при МВ вновь колонизируются той же микрофлорой, что и до трансплантации [94]. Вполне вероятно, что *P. aeruginosa* попадает в легочные аллотрансплантаты из бактериального резервуара в ОНП через дыхательные пути. У пациентов с МВ с трансплантированными легкими операция на ОНП, с последующей элиминацией патогенов, в основном *P. aeruginosa*, снизила частоту

рецидивов легочной патологии [74]. Таким образом, тяжесть поражения ОНП и наличие назального полипоза значимо влияет на тяжесть и прогноз течения патологии нижних дыхательных путей.

1.10 Влияние воспалительного процесса в околоносовых пазухах на качество жизни пациентов при муковисцидозе

ХРС негативно отражается на качестве жизни пациентов, в особенности детей с МВ [27; 32]. У пациентов отмечается следующая симптоматика: затрудненное носовое дыхание, боль в области проекции ОНП, усталость, снижение активности и ухудшение настроения. Наличие этих симптомов вызывает ограничение активности ребенка в повседневной жизни, ограничивает возможность посещения учебного или дошкольного заведения. Дети с различными проявлениями ХРС могут также испытывать эмоциональные или социальные сложности, нарушение сна. Они могут чувствовать себя неуместными в обществе, а также ощущать себя изолированными [47]. Снижение или отсутствие обоняния вследствие ХРС, в том числе ХРСсНП, приводит к снижению аппетита и потере веса, что для детей с МВ является особенно актуальным, учитывая, что состояние питания играет важную роль в поддержании функции легких [147]. Негативное влияние ХРС на течение заболевания в целом у пациентов с МВ может быть даже более значительным, чем у лиц без него, из-за тяжести системного характера МВ [76].

Муковисцидоз — генетическое заболевание, имеет необратимый характер, сокращает продолжительность и качество жизни. Последние достижения в лечении МВ и его осложнений увеличили продолжительность жизни людей с МВ, поэтому усилия по улучшению качества их жизни становятся все более важными.

Ринологическая патология, являясь очень частым проявлением МВ, вносит весомый вклад в снижение качества жизни. При этом зачастую остается на втором плане, ввиду того что патология нижних отделов дыхательных путей клинически проявляется значительно тяжелее и требует большего внимания лечащего врача-педиатра или пульмонолога в виде принятия неотложных терапевтических мер.

Несомненно, важным является своевременное выявление и рациональная терапия ХРС.

Традиционно для оценки качества жизни при МВ применяются такие опросники, как Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ), а также Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) [54]. Исследование среди взрослых пациентов, проведенное Habib A.R. при помощи валидированного опросника качества жизни при МВ CFQ-R показало, что качество жизни было статистически ниже у пациентов с МВ при наличии ХРС, чем без [69]. Однако в указанных выше опросниках для определения качества жизни недостаточно внимания уделяется проявлением ЛОР-патологии. В связи с чем для оценки влияния ХРС на качество жизни оториноларингологи используют валидированные опросники, специально разработанные для оценки качества жизни при ХРС. При их использовании возможно проведение оценки не только качества жизни, но и выраженности таких клинических проявлений ХРС, как затруднение носового дыхания, ринорея и / или постназальный затек, ощущение болезненности или давления в проекции околоносовых пазух, снижение или отсутствие обоняния, которые, в свою очередь, влияют на качество жизни детей [148].

Существует несколько инструментов для оценки выраженности проявлений ХРС: Sinus and Nasal Quality of Life Survey (SN-5), Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22, SNOT-16), однако все они имеют некоторые ограничения для применения их в качестве средства оценки в когорте детей в возрасте от 0 до 18 лет с МВ. Тесты SNOT-22, SNOT-16 не валидированы для применения их у детей. Исследование, проведенное Friedman в 2006 г. на группе детей с муковисцидозом с помощью теста SNOT-16, показало незначительное влияние ХРС на качество жизни по сравнению со взрослыми, но у детей были получены данные о лучшем качестве жизни, чем у взрослых с хроническим риносинуситом [63].

В исследовании Maryam Hassanzad 2019 г. показано, что средний балл SN-5 у 19 пациентов с ХРС составил 3,4105, а средний балл пациентов без риносинусита было 1,8426, ($p = 0,000$) [71]. Для оценки качества жизни пациентов старше 12 лет валидирован опросник SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test) [78; 80; 144]. В

настоящее время в литературе можно встретить данные относительно качества жизни, базирующиеся именно на этом опроснике.

Некоторое ограничение заключается в том, что SN-5 не одобрен для использования у детей младше 2-х, а также старше 12 лет, однако ряд исследований [71; 153] показывает чувствительность и большую точность данного способа оценки у детей от 0 до 20 лет.

Положительное влияние хирургического лечения ХРС на качество жизни как у детей, так и у взрослых с МВ сообщалось различными авторами. В частности, в исследовании Jonathan Ni с соавт. показано достоверное снижение общего балла SN-5 на 1,83 после проведенного хирургического лечения [116].

Современные достижения в терапии муковисцидоза позволили увеличить продолжительность жизни пациентов и делает обоснованным разработку и внедрение новых подходов в терапии пациентов с ХРС при МВ для повышения качества их жизни.

1.11 Терапия хронического риносинусита при муковисцидозе

Лечение данной патологии чрезвычайно сложно из-за лежащего в основе генетического дефекта, ведущего к его развитию. ХРС при МВ часто невосприимчив к стандартной терапии, а также возможны рецидивы после проведенного хирургического лечения [91]. Помимо различных консервативных методов терапии при выраженном полипозном поражении полости носа применяется также хирургическое лечение, направленное на удаление полипозно измененной слизистой оболочки и восстановление дренажа в полости носа и ОНП.

Первым шагом в лечении ХРС у детей с МВ является консервативная терапия. Исследования, посвященные подходам к консервативной терапии ХРС, связанным с МВ, немногочисленны, поэтому в настоящее время очень мало доказательств эффективности различных лекарств и их рекомендуемых дозировок. Еще меньше известно об эффективности и безопасности терапии ХРС, связанной с МВ в педиатрической практике [85]. Существующие исследования по терапии ХРС при

МВ, имеющиеся на данный момент, основаны на небольших выборках, а в большинстве исследований отсутствуют данные о различиях выбора терапии в зависимости от возраста пациента, что делает выбор адекватной терапии сложной задачей.

В комплексное лечение входят различные группы препаратов, такие как антибиотики, муколитики, которые могут применяться как системно, так и топически, интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС), деконгестанты, антимиотики, антигистаминные, нестероидные противовоспалительные средства, промывание носа солевыми растворами [82].

Доставка лекарственных препаратов с целью терапии ХРС может осуществляться с помощью использования таких форм, как капли в нос, спреи, а также ирригация посредством назального душа, промывания полости носа и ОНП по А. Proetz. В последнее время также возможно использование ингаляций, в том числе с пульсирующей подачей лекарственного средства в полость носа и ОНП [21; 102; 154].

Перспективным методом доставки препарата в послеоперационном периоде являются назальные стенты с пролонгированным высвобождением лекарственного препарата. В настоящее время в практическом здравоохранении для лечения пациентов с ХРС на фоне МВ применяются стенты с глюкокортикостероидными препаратами (мометазона фууроатом), триамцинолоном. исследуется также возможность применения стентов с ципрофлоксацином и ципрофлоксацин-ивакафторные стенты [145]. Стенты с мометазоном фууроатом в дозировке 370 или 1350 мкг, устанавливающиеся после хирургического вмешательства в полость носа и в течение 30–90 дней, постепенно рассасываясь, оказывают длительное противовоспалительное действие на слизистую оболочку полости носа [141].

Ирригационно-элиминационная терапия

По мнению экспертов междисциплинарного совета, принимавших участие в 2020 г. в подготовке консенсуса по терапии ХРС у детей с МВ — педиатров, отоларингологов и пульмонологов, ирригационно-элиминационная терапия

полости носа и околоносовых пазух соевым изотоническим раствором должна быть рекомендована для терапии ХРС у всех детей с МВ [73]. Туалет и промывание носа может осуществляться как при помощи носового душа, так и с использованием аспиратора и канюль для промывания ОНП. Последний вид туалета носа особенно эффективен в послеоперационном периоде для пациентов, у которых были выполнены эндоназальные вмешательства на ОНП и созданы искусственно расширенные соустья с полостью носа.

Для промывания носа могут использоваться солевые растворы — солевой изотонический раствор (0,9 % раствор натрия хлорида), гипертонические растворы (наиболее часто 2,0–3,0 % и 7 % растворы натрия хлорида). Такой вид туалета носа с соевыми растворами объемом 100–200 мл может быть использован длительно у пациентов с рассматриваемой патологией, при необходимости постоянно и помогает удалению из полости носа отделяемого. Мета-анализ Liu L. с соавт. показывает безопасность применения гипертонических растворов (1,1–3,5 % NaCl) и эффективность, в частности улучшение мукоцилиарного транспорта и муколитической активности [96].

Топические глюкокортикостероидные препараты

Современные ИнГКС, такие как мометазона фуруат и флутиказона фуруат, обладая низкой биодоступностью, которая составляет около 0,1 %, и высокой эффективностью являются основными препаратами для терапии ХРС и входят как в отечественные, так и в зарубежные стандарты лечения ХРС [49]. Однако имеется единственное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ИнГКС 2000 г., в котором участвовало 46 пациентов с МВ, длившееся 6 недель [70]. Но несмотря на недостаточную доказательную базу и тот факт, что ИнГКС, обладая высокой противовоспалительной активностью, ИнГКС более эффективны для лечения «эозинофильных» (аллергических) полипов и несколько уступают в эффективности лечения в отношении фиброзно-воспалительных («нейтрофильных») полипов, преобладающих при МВ, однако на

практике данные препараты показывают хороший клинический эффект в профилактике и уменьшении объема полипов [117].

Некоторые авторы рекомендуют местное применение ИнГКС в виде пульсирующих компрессорных интраназальных ингаляций (будесонид) и промывание полости носа раствором будесонида с большим объемом солевого раствора (90–240 мл) [142].

Мета-анализ 2019 г., проведенный Grayson с соавт. показывает безопасность и хороший эффект применения длительных (до 165 недель) промываний полости носа и ОНП солевым раствором с будесонидом в дозировке 0,5 мг [67]. В данном анализе присутствуют данные в том числе пациентов, перенесших FESS. На основе анализа показано достоверное улучшение носового дыхания и качества жизни на фоне данной терапии. Проведена оценка безопасности длительного применения ГКС в виде ирригационной терапии на основе исследования функции надпочечников и концентрации гормонов в крови [137]. Применение препаратов этой группы позволяет улучшить качество жизни и отсрочить, а иногда даже заменить хирургическое лечение [33].

Топическая муколитическая терапия препаратом дорназа альфа

Дорназа альфа является лекарственным препаратом, специально разработанным для лечения пациентов с МВ. Данный препарат представляет собой очищенную рекомбинантную человеческую дезоксирибонуклеазу I, генно-инженерный вариант природного фермента человека. Механизм его действия заключается в расщеплении молекул внеклеточной ДНК в секрете просвета верхних и нижних отделов дыхательных путей, которые накапливаются вследствие распада нейтрофилов, макрофагов, а также бактериальных клеток и повышают его вязкость. Применение дорназы альфа приводит к быстрому и значимому снижению вязкости секрета верхних и нижних отделов респираторного тракта [5]. Также ДНаза обладает противовоспалительным эффектом за счет уменьшения содержания металлопротеиназ, вызывающих деструкцию легочной ткани, уменьшает содержание нейтрофильной эластазы, IL-8 в слизи, предотвращает

переход *Pseudomonas aeruginosa* из немуюкоидной формы в антибиотикорезистентную мукоидную [4].

При использовании дорназы альфа в виде ингаляций через компрессорный ингалятор с пульсирующей подачей аэрозоля достигается высокая концентрация аэрозоля в полости носа и ОНП. Однако при ХРС и особенно при назальном полипозе устья ОНП часто оказываются заблокированы полипами, отечной слизистой оболочкой полости носа и носовых раковин, а также за счет медиализации стенок верхнечелюстных пазух и нарушения структуры остеомеатального комплекса [102]. Эндоназальное применение дорназы альфа становится наиболее эффективным при восстановлении проходимости соустьев с ОНП, которое достигается при возможности консервативно, или же искусственно вследствие выполнения эндоназального хирургического вмешательства, обеспечивающего доступ препарата в полость носа и ОНП к основным резервуарам и местам продукции густого и вязкого секрета, усиливая и продлевая положительный эффект после хирургического лечения [111; 146].

Местная антибактериальная терапия

Эффективность топического применения антибиотиков в терапии ХРС была доказана на пациентах без МВ [40]. Из-за важной роли хронической колонизации околоносовых пазух, в основном *P.aeruginosa* и *S.aureus*, в связанном с МВ ХРС, местное применение антибиотиков является неотъемлемой частью лечения ХРС. Наиболее распространенными местными антибиотиками, используемыми в терапии ХРС у пациентов с МВ, являются колистиметат натрия и тобрамицин [103]. Применение тобрамицина и колистиметата натрия для терапии ХРС возможно в виде ирригации и ингаляционно, в частности при помощи пульсирующей подачи [101].

Промывание околоносовых пазух с антибактериальными препаратами изучается давно и показана хорошая эффективность данного вида местной терапии [95]. Возможно назначение промывания носа курсом 7–10 дней с использованием антисептических растворов: раствор октенидина 0,1 % и феноксиэтанола 2 % в

разведении 1 к 8 с изотоническим раствором при обострении ХРС. Применение данного вида терапии описано для пациентов с ХРС без МВ [15].

Для пациентов с МВ ингаляции антибиотиков считаются более эффективными для контроля инфекции, чем их пероральное или внутривенное введение АБП, поскольку ингаляционные антибиотики проникают в слизистую оболочку околоносовых пазух более эффективно, создавая максимальные концентрации. Более того, ингаляционная доставка антибактериальных препаратов более безопасна, поскольку отсутствуют побочные токсические эффекты, связанные с системным применением препаратов (ототоксичность, нефротоксичность). Ингаляционное применение антибиотиков эффективно одновременно для терапии обострения заболевания как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей. Эффект купирования легочных осложнений изучен лучше. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании авторы показали хороший результат ингаляционной терапии тобрамицином, в сравнении с изотоническим солевым раствором, заключающийся в уменьшении симптоматики ХРС и снижении концентрации патогена в смывах из околоносовых пазух [101]. Возможно назначение ингаляционной и внутривенной антибактериальной терапии (АБТ) одновременно по решению консилиума специалистов и с учетом фармакологической группы препаратов [157]. Важно помнить, что при регулярном выполнении ингаляционной терапии любыми лекарственными препаратами существует опасность контаминации ингалятора. В связи с этим пациентам с МВ рекомендовано при проведении ингаляций в домашних условиях пользоваться индивидуальным небулайзером с возможностью замены каждые три месяца комплекта распылителя, трубки воздуховода, фильтра и ежедневной дезинфекцией [157].

Системная антибактериальная терапия

Больные с МВ с самого рождения предрасположены к развитию бактериальной инфекции в нижних отделах дыхательных путей [52]. Нарушение синтеза CFTR в нижних отделах респираторного тракта приводит к нарушению

МЦК, увеличению вязкости мокроты, и снижению иммунных защитных свойств. Чаще всего уже в раннем возрасте развивается хроническая бронхолегочная инфекция, а также инфекционное поражение ОНП. Вирусные инфекции у детей с МВ повышает риск и способствует развитию бактериального воспаления. В связи с этим системные антибактериальные препараты являются очень важной и неотъемлемой частью терапии при МВ. Системная антибактериальная терапия назначается всем пациентам с обострением хронической инфекции дыхательных путей, включая обострения на фоне острой респираторной инфекции, в том числе вирусного генеза [157].

При проведении антибиотикотерапии бактериальной инфекции в бронхолегочной системе пациентам с муковисцидозом необходимо принимать во внимание чувствительность выделенного микроорганизма. Также при выборе антибактериального препарата целесообразно учитывать эффективность ранее проводимых курсов антибактериальной терапии у конкретного пациента [11].

Чаще всего для купирования обострений ХРС используются защищенные пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы, аминогликозиды и макролиды: амоксициллин + клавулановая кислота, ципрофлоксацин, цефтазидим, амикацин курсами от 14 дней. При контаминации дыхательных путей *P. aeruginosa* часто применяются аминогликозиды, однако необходимо, учитывая ототоксичность данных препаратов, проводить регулярное аудиологическое обследование [3].

Высокие дозы и длительное применение антибиотиков у пациентов с муковисцидозом, а также комбинированное применение и одновременное лечение различными группами препаратов, требуют лабораторного и инструментального контроля возможных нежелательных эффектов от применения медикаментов, предупреждения и, при необходимости, их терапии [157].

Системная терапия глюкокортикостероидными препаратами

В терапии МВ системный прием ГКС применяется, прежде всего, для купирования воспалительной реакции дыхательных путей. Однако побочные эффекты весьма значимы в детском возрасте, так как стероиды влияют на

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Также применение препаратов этой группы предрасполагает к развитию сахарного диабета, который изначально часто встречается у лиц с МВ из-за недостаточности поджелудочной железы и нарушения обмена веществ, вызывая замедление линейного роста детей, вследствие чего длительный прием этих препаратов должен быть ограничен [113; 114].

Системные ГКС назначаются при тяжелом течении МВ, обусловленном частыми рецидивами с выраженной дыхательной недостаточностью; длительном воспалительном процессе, в том числе при осложнении образованием ателектазов в легких; длительном и плохо купируемом обструктивном синдроме, рефрактерном к действию β_2 -агонистов; аллергическом бронхолегочном аспергиллезе (АБЛА) [6; 11; 157].

Кратковременный прием пероральных ГКС на старте терапии риносинусита одновременно с антибактериальной терапией является достаточно эффективным методом терапии ХРС, однако не нашел широкого применения в детском возрасте ввиду вышеперечисленных побочных эффектов со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Таргетная терапия муковисцидоза

Терапия, направленная на основной генетический дефект, уже дала многообещающие результаты в лечении МВ. Созданы два вида *CFTR* модуляторов, используемых при МВ: корректоры увеличивают перенос белка CFTR на мембрану поверхности клетки, а потенциаторы улучшают функцию CFTR-канала для трансмембранного ионного потока [93]. Влияние модуляторов CFTR на течение ХРС, связанное с МВ, было проанализировано для ивакафтора в нескольких исследованиях низкой доказательности, а для комбинированной тройной терапии на основе элексакафтора, теакафтора и ивакафтора – в двух исследованиях [35; 36]. Патогенетические лекарственные препараты для терапии МВ, применяемые в России и за рубежом указаны в приложении 1.

Рандомизированные контролируемые испытания, оценивающие роль CFTR модуляторов в терапии ХРС, связанной с МВ, отсутствуют, и, таким образом, прямое влияние этих агентов на связанное с МВ заболевание околоносовых пазух еще предстоит установить.

Исследования влияния ивакафтора в виде монотерапии на ХРС у пациентов с МВ, ограничиваются описаниями случаев и сериями случаев. Chang с соавт., представили случай ХРС у взрослой женщины с МВ, резистентного к консервативному и хирургическому лечению, у которой значительное клиническое улучшение было достигнуто после 1-месячной терапии на основе применения 150 мг ивакафтора [46]. После 10 месяцев терапии ивакафтором КТ у этого пациента показала восстановление аэрации ОНП. Vreede с соавт. в 2015 г., наблюдали значительное уменьшение симптомов ХРС и полное исчезновение КТ-признаков ХРС, связанного с МВ после 5 месяцев терапии ивакафтором 17-летней девушки [150]. Кроме того, ивакафтор привел к значительному улучшению качества жизни, которые были оценены с помощью опросника SNOT-20 у пациентов с МВ в возрасте 6 лет и старше с мутацией G551D через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения [106].

Лумакафтор действует как «корректор». Препарат частично исправляет структуру белка CFTR и, следовательно, улучшает перенос белка на поверхность клетки [151]. Лумакафтор становится эффективным при использовании в сочетании с ивакафтором, как «потенциатором». Лумакафтор-ивакафтор рекомендован для лечения МВ у гомозигот с мутацией F508del в РФ в возрасте от двух лет и старше. Позднее для гомозигот по генетическому варианту F508del в возрасте от 6 до 11 лет была рекомендована комбинация ивакафтора с другим «корректором» — тезакафтором, а затем с двумя корректорами — элексакафтором и тезакафтором [138]. В рандомизированном исследовании DBPC, проведенном Wainwright с соавт. 2015 г. с участием пациентов — гомозигот F508del в возрасте 12 лет и старше лумакафтор-ивакафтор помог улучшить легочную функцию (на основе показателя ОФВ₁), снизить риск легочных обострений и уменьшить количество госпитализаций и внутривенной антибиотикотерапии [151].

Тезакафтор является также «корректором» и действует аналогично лумакафтору и используется в сочетании с ивакафтором. Тезакафтор-ивакафтор применяется в США для терапии пациентов с МВ в возрасте 6 лет и старше с гомозиготным генотипом по мутации F508del или имеющих генетический вариант F508del и другую мутацию, чувствительную к тезакафтору-ивакафтору [143]. Рандомизированное испытание, проведенное при терапии пациентов-гомозигот по генетическому варианту F508del, показало, что терапия, основанная на тезакафторе и ивакафторе, приводила к улучшению ОФВ₁ и качества жизни в пересмотренной анкете по муковисцидозу (CFQ-R). Он также снизил частоту обострений легочной патологии по сравнению с плацебо. Тезакафтор-ивакафтор значительно улучшил показатель ОФВ₁ и качество жизни у пациентов, гетерозиготных по F508del, по сравнению с применением только ивакафтора и плацебо [127].

Элексакафтор — это «корректор» нового поколения, который направлен на восстановление функции белка CFTR. Тройная комбинированная терапия на основе элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора была одобрена для гомозигот и гетерозигот по F508del, а также для пациентов с 177 мутациями гена *CFTR* в возрасте двух лет и старше. Возможность для применения тройной терапии в виде элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора при МВ составляет 85–90 % пациентов [82].

Исследования, демонстрирующие влияние тройной комбинированной терапии на заболевание ОНП при МВ, в настоящее время ограничиваются только двумя работами, в ходе которых оценивались относительно небольшие группы пациентов, по крайней мере, с одной мутацией F508del. В одной из них авторы показали, что терапия элексакафтором-тезакафтором-ивакафтором приводит к значительному улучшению состояния ОНП и НДП, измеряемых с помощью SNOT-22 и CFQ-R, соответственно [56]. Значительное улучшение симптоматики синусита, измеряемых с помощью SNOT-22, также наблюдалось в другом исследовании [57].

Таким образом, понимая, что модуляторы CFTR улучшают структуру и функцию белка CFTR, способствуя увеличению трансмембранного транспорта хлоридов и снижению вязкости слизи, они потенциально могут быть эффективными в лечении пациентов с ХРС при МВ. Тем не менее прямое влияние модуляторов CFTR на связанный с МВ ХРС требует дальнейших исследований.

1.12 Хирургическое лечение хронического риносинусита у детей с муковисцидозом

При сохранении стойкого затруднения носового дыхания у детей с МВ, возникающего вследствие развития массивного назального полипоза, отсутствует возможность проведения эффективной консервативной терапии ХРС, что требует проведения хирургического лечения данной патологии [16; 76]. По данным Zheng и Virgin, от 20 до 60% пациентов нуждались в проведении оперативного вмешательства [156].

Преимущество функциональной эндоскопической ринохирургии перед «классическим» открытым доступом при операциях на ОНП при МВ было показано еще в 1995 г. и на сегодняшний день не вызывает дискуссий [112]. Выполнение FESS у детей с МВ стали осуществлять в нашей стране с начала 2000-х годов [20].

На данный момент отсутствует единое мнение и не существует четких критериев относительно сроков, объема и показаний к проведению хирургического лечения ХРС при МВ [73], вследствие чего оториноларингологи руководствуются показаниями, изложенными в EPOS 2020 [56; 126].

В качестве вида оперативного лечения возможно использование различных методик функциональной эндоскопической ринохирургии — от эндоскопической полисинусотомии и вплоть до радикальных вмешательств в объеме эндоскопической медиальной максиллэктомии [76; 155].

В силу патогенетических особенностей ХРС при МВ главной целью хирургического вмешательства становится обеспечение пассивного

«гравитационного» дренирования ОНП для создания наиболее благоприятных анатомических условий для проведения инструментальной санации в амбулаторных условиях [28]. Вследствие чего рядом авторов предлагается модифицированная медиальная максиллэктомия с удалением большей части медиальной стенки верхнечелюстной пазухи с сохранением головки нижней носовой раковины и слезных путей [18; 43].

Особенностью ХРС при МВ является его рецидивирующее течение независимо от радикальности проведенного лечения. Частота рецидивов и необходимость повторного хирургического лечения в течение 4 лет после первичной операции составляют от 46 до 100 % [83].

В связи с тяжестью соматического состояния детей с МВ в предоперационном периоде необходимо оценивать состояние как ОНП, носоглотки, так и общего клинического статуса пациентов. На основании полученных сведений планировать и проводить предоперационную подготовку индивидуально и при междисциплинарном содействии лечащего врача-педиатра или пульмонолога [17; 72; 104].

Также велика роль послеоперационного ведения пациентов, подбора консервативной терапии для предотвращения повторной колонизации носовых пазух патогенной флорой и рецидивов ХРС. Адекватное послеоперационное ведение пациентов снижает частоту возникновения трахеобронхита, пневмонии и синдрома облитерирующего бронхиолита [50; 99; 149].

На данный момент нет подробных систематических сведений об эпидемиологии ХРС с и без полипов у детей с муковисцидозом, связи между поражением ОНП и другой соматической патологией детей в России, а также качестве жизни детей.

Данная работа направлена на установление этих данных, а также определение тактики оказания амбулаторной помощи детям с МВ и междисциплинарного взаимодействия педиатров и оториноларингологов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Работа выполнена на базе трех центров в период с 2015 по 2023 г.: в Центре муковисцидоза (руководитель центра — д. м. н., профессор Е. И. Кондратьева) ГБУЗ МО Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области (директор — д. м. н., профессор Н. Д. Одинаева), где наблюдаются дети Московской области, Москвы и других регионов РФ; в отделении детской оториноларингологии и медицинской реабилитации ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России (директор — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН Н. А. Дайхес).

Генетическое обследование выполнялось на базе ФГБНУ «Медико-генетического научного центра им. академика Н. П. Бочкова» (директор — д. м. н., профессор, академик РАН С. И. Куцев).

Всего в исследование включено 2216 детей с муковисцидозом.

Для решения поставленной цели исследования в соответствии с поставленными задачами проведено многоэтапное многоцентровое исследование. Объектом исследования являлись дети и подростки с муковисцидозом от 0 до 18 лет, у которых проведена оценка соматического статуса и степени поражения полости носа и околоносовых пазух.

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

Количество пациентов, включенных в исследование на каждом из этапов исследования и задачи, на решение которых был направлен каждый этап, приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Число пациентов, характеристика и задачи этапов исследования

Характеристика исследования (этап)	Группа	Количество (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 одну 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 две ингаляции дорназа альфа	43 (23/20) (6–12 лет: 23; 13–18 лет: 20)		
	Всего	71 (38/33)		

Критериями включения пациентов на всех этапах исследования являлись: возраст от 0 до 18 лет; установленный в соответствии с клиническими рекомендациями по МВ Министерства здравоохранения РФ (2020 года) и критериями European cystic fibrosis society (Европейского руководства по МВ, пересмотр 2018 г.); согласие родителей / законных представителей пациентов на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование: возраст более 18 лет отказ родителей / законных представителей пациентов от участия в исследовании; терминальная органная недостаточность (состояние после трансплантации печени, легких), наличие в анамнезе психиатрических заболеваний.

Критерии исключения пациентов из исследования: достижение возраста более 18 лет, решение родителей / законных представителей пациентов отказаться от продолжения участия в исследовании; недоступность пациента для наблюдения в течение всего периода проведения исследовательской работы.

Для унификации понятий и корректности обозначения исследуемых групп пациентов в дальнейшем в тексте будут использоваться следующие термины: хронический риносинусит (ХРС) как термин, объединяющий две формы — хронический риносинусит без назального полипоза и хронический риносинусит с назальным полипозом (ХРСсНП).

На **первом** этапе было выполнено ретроспективное исследование на основании данных национального регистра больных муковисцидозом Российской Федерации за 2018г. В этой части исследования проведен анализ данных 2216 из 2366 пациентов Регистра в возрасте от 0 до 18 лет, проживающих в 81 регионе Российской Федерации, относительно которых имелась информация о наличии ХРСсНП (у 150 детей такие данные отсутствовали).

Оценка соматического статуса и определение влияния ХРСсНП на тяжесть течения муковисцидоза у детей и усугубление течения полиорганной патологии проводилась в 2 группах пациентов: в I группу вошло 599 детей с ХРСсНП, во II группу включено 1617 детей без ХРСсНП.

У пациентов двух групп выполнено сравнение показателей функции внешнего дыхания, нутритивного статуса, микробиологического статуса, наличие осложнений, потребность в различных видах терапии, а также средняя длительность лечения в стационаре в течение года.

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, в региональных центрах муковисцидоза и проживающих в семи из восьми Федеральных округов Российской Федерации (за исключением Северо-Кавказского Федерального округа). Данные, полученные в результате анкетирования, позволили оценить качество жизни детей, тяжесть соматической патологии, выраженность патологии ЛОР-органов, провести анализ анамнестических данных (Приложение 2). Часть анкеты заполнялась врачом-оториноларингологом, что позволило оценить состояние полости носа и ОНП на основании данных эндоскопического обследования полости носа и носоглотки и результатов КТ исследования ОНП.

На **третьем** этапе проведено одномоментное проспективное исследование.

В ходе третьего этапа было осмотрено 245 детей, наблюдающихся в центре муковисцидоза ГБУЗ МО НИКИ Детства МЗ МО, а также поступивших на хирургическое лечение в отделение детской оториноларингологии и медицинской реабилитации ФГБУ НМИЦО ФМБА России. На этом этапе всем детям было проведено диагностическое обследование и лечение в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ Российской Федерации 2020г. «Кистозный фиброз». Проведена оценка антропометрических показателей: роста и веса, проводилась оценка спирометрических показателей: объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Также выполнялось микробиологическое исследование отделяемого из верхних и нижних дыхательных путей.

Всем детям выполнялся осмотр ЛОР-органов с обязательным проведением эндоскопического исследования полости носа и носоглотки.

Подбор и коррекция базисной терапии осуществлялась лечащим врачом-педиатром или пульмонологом, специалистом по муковисцидозу. Базисная терапия детей с МВ включала муколитическую терапию с помощью ингаляционных препаратов через небулайзер — дорназа альфа и /или гипертонический 7 % раствор NaCl. В случае развития острой респираторной вирусной инфекции

(ОРВИ) — пациенты получали системные антибактериальные препараты в соответствии с чувствительностью микробной флоры дыхательных путей, а также ирригационно-элиминационную терапию с солевыми растворами. Пациентам также назначалась заместительная терапия панкреатическими ферментами при наличии панкреатической недостаточности, комплекс жирорастворимых витаминов, гепатопротекторы (урсодезоксихолевая кислота), муколитические препараты, проводилась кинезиотерапия. С целью эрадикации патогенной флоры респираторного тракта дети с МВ получали ингаляционные и/или таблетированные и/или внутривенные антибактериальные препараты.

Пациентам назначалась местная терапия ИнГКС, топическими антисептическими препаратами. Проводились ингаляции с муколитическим препаратом дорназа альфа в полость носа и ОНП при помощи компрессорного небулайзера с пульсирующей подачей аэрозоля Pari sinus™. Такой метод подачи лекарственного препарата позволяет добиться высокого уровня осаждения аэрозоля в полости носа и ОНП. При необходимости пациентам проводилась ирригационно-элиминационная терапия с использованием антисептических препаратов и глюкокортикостероидных препаратов.

На **четвертом** этапе, который выполнен в виде одномоментного ретроспективного когортного исследования, проведена оценка эффективности сочетания эндобронхиального метода подачи препарата дорназа альфа и интраназальных пульсирующих ингаляций у 71 ребёнка с ХРСсНП при МВ. Оценку эффективности препарата дорназа альфа провели на основании данных амбулаторных карт (форма № 025/у-04) и историй болезни пациентов (№ 003/у).

Было сформировано две группы детей:

В I группу вошло 28 детей, получавших ингаляции дорназа альфа в дозировке 2,5 мг только через мундштук в нижние отделы дыхательных путей.

Во II группу вошли 43 ребенка, которые получали две ингаляции дорназа альфа — через мундштук, а также дополнительную ингаляцию через ингалятор Pari sinus™ для доставки препарата в верхние отделы дыхательных путей, а именно в

полость носа и околоносовых пазух в дозировке 2,5 мг (по 1,25 мг в каждую половину носа).

Каждая из групп была разделена на подгруппы в зависимости от возраста участников — от 6 до 12 лет и от 13 до 18 лет.

В ходе четвертого этапа исследования проведена оценка клинической эффективности предложенного метода терапии на основании оценки показателей функции внешнего дыхания, массы тела и роста. Также была определена частота назначения внутривенной антибактериальной терапии, продолжительности стационарного лечения, необходимость выполнения хирургического вмешательства на ОНП.

Таким образом, в работе использован полный спектр методов, необходимых для выполнения поставленных задач, а объем выборки пациентов, включенных в исследование, позволяет достоверно оценить полученные данные.

2.2 Методы исследования пациентов

2.2.1 Клинический осмотр пациентов

Диагноз муковисцидоз был установлен всем пациентам, включенным в исследование на основании диагностических критериев, утвержденных Европейским стандартом, и национальным консенсусом. Для постановки диагноза необходимо наличие следующих условий: получение положительного результата потового теста, выявления двух мутаций МВТР (CFTR), вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2 <http://www.cftr2.org>), неонатальная гипертрипсиногенемия, а также характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, с наличием значимой для МВ патогенной микрофлоры (синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия.

Клинический оториноларингологический осмотр 245 детей проводился на базе ГБУЗ МЗ МО «НИКИД МЗ МО». Проведен сбор анамнестических данных и

их анализ, оценка жалоб. Всем детям при осмотре выполнялось эндоскопическое обследование полости носа и носоглотки.

Диагноз хронический риносинусит был установлен на основании критериев Европейского общества ринологов (EPOS 2020), к которым относятся: наличие на протяжении более чем 12 недель двух или более симптомов, один из которых представляет собой заложенность носа / затрудненное носовое дыхание или выделения из носа (наружу / в носоглотку), а также болезненность или ощущение давления в проекции ОНП, а также эндоскопических признаков.

В ходе сбора анамнеза учитывался генетический диагноз на основании определения у детей генотипа посредством молекулярной диагностики гена CFTR. Учитывалось наличие сопутствующей патологии и осложнений, частота и длительность назначения антибактериальной терапии, хирургическое лечение полипозного риносинусита в анамнезе, также оценивалась продолжительность и частота госпитализаций детей.

Эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки выполнено с помощью тонкого, гибкого фиброоптического эндоскопа диаметром 2,4 мм, модель фирмы Pentax FNL-7RP3 (рисунок 1), что позволило выполнять данное обследование у детей с самого раннего возраста.



А



Б

Рисунок 1 — А — Стойка для выполнения эндоскопического обследования полости носа. Б — Фиброназофаринголарингоскоп Pentax FNL-7RP3

При оценке риноскопической картины отмечались следующие признаки: наличие назального полипоза, изменения слизистой оболочки полости носа, наличие гнойного отделяемого в полости носа, а также степень гипертрофии

глочной миндалины. При возникновении подозрения на аллергический ринит на основании клинико-anamнестических данных пациент направлялся на консультацию к аллергологу.

Поскольку описание эндоскопической картины носит субъективный характер, выраженность назального полипоза оценивалась по классификации Johansen, модифицированной Meltzer. На рисунке 2 представлены степени назального полипоза, где 0 степень — отсутствие полипоза, 1 степень — полип обтурирует средний носовой ход, 2 степень — полип обтурирует средний носовой ход и несколько пролабирует в общий носовой ход, 3 степень — полип на $\frac{1}{2}$ обтурирует общий носовой ход, 4 степень — полип полностью обтурирует общий носовой ход. Оценка степени назального полипоза выполнялась для каждой половины носа пациентов.

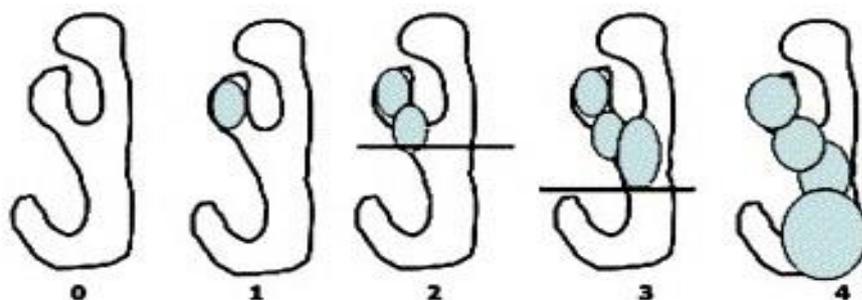
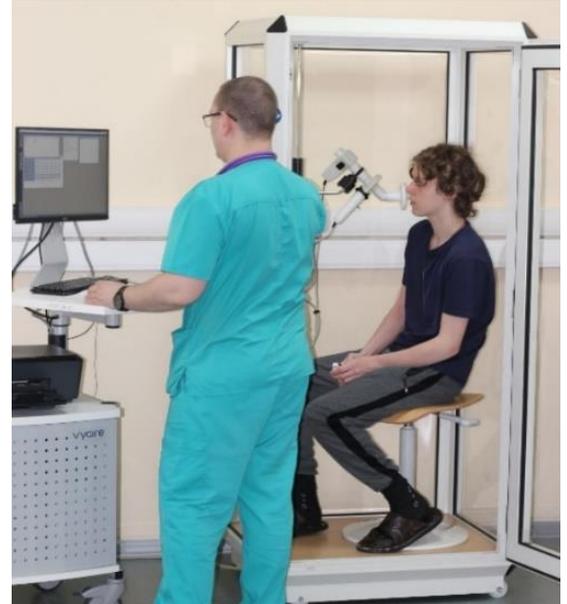
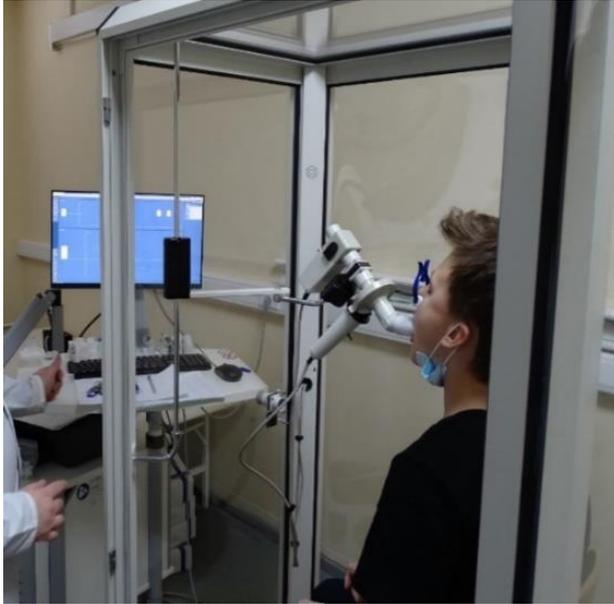


Рисунок 2 — Степень назального полипоза по классификации Johansen [75], модифицированной Meltzer

2.2.2 Оценка показателей функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом

Всем детям, включенным в исследование, проводилась оценка функции внешнего дыхания, которая выполнялась при помощи бодиплетизмографа Jaeger Masterscreen body (рисунок 3,4). 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.



А

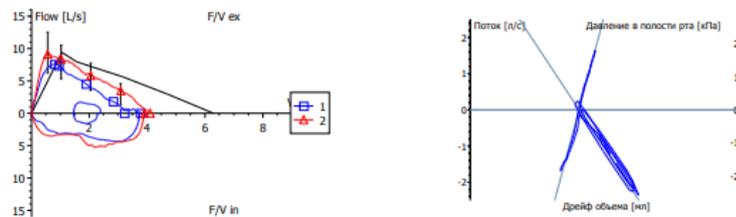
Б

Рисунок 3 — А, Б — Процесс выполнения исследования функции внешнего дыхания при помощи бодиплетизмографа Jaeger Masterscreen body

ГБУЗ МО "Научно исследовательский клинический институт детства
Министерства здравоохранения Московской области"
детское кардиологическое отделение

Фамилия: _____ Имя: _____ Пол: муж
ВР: 17 лет Рост: 191,0 см Вес: 79,6 кг

Бодиплетизмография



Дата Время Долж. Преп.	P			A2 % (A2/P) (A2-A1) / A1		
	Stand ard	GLI#	GLI#	Stand ard	GLI#	GLI#
FVC	6.28	3.77	60.03	4.10	65.24	8.67
FEV 1	5.30	3.21	60.67	3.90	73.73	21.52
FEV1&M	82.77	85.22	102.96	95.29	115.13	11.82
FEV1&F	85.26	85.22	99.95	95.29	111.76	11.82
MEF 25	2.93	1.79	60.99	3.46	118.31	93.99
MEF 50	5.60	4.50	80.24	5.77	102.94	28.29
MEF 75	7.89	7.33	92.88	8.32	105.42	13.50
PEF	9.34	7.55	80.80	9.10	97.37	20.51
FET		3.84		6.05		57.44
.....						
FRCpl	3.62	2.41	66.69			
TLC	7.24	4.73	65.29			
VC	5.81	3.77	64.88			
RV	1.44	0.96	66.51			
RV&TLC	21.80	20.30	93.10			
ERV	2.08	1.45	69.75			
IC	3.62	2.32	64.00			
VT	0.72	0.88	122.02			
R IN		0.31				
R EX		0.36				
R tot	0.15	0.35	240.65			

Рисунок 4 — Пример заключения по определению функции внешнего дыхания при помощи бодиплетизмографа Jaeger Masterscreen body у ребенка с муковисцидозом

Измерение проводится в литрах, но оценка происходит в процентах от должной величины (% от должного) для здоровых людей того же возраста, пола, роста, расы.

2.2.3 Оценка клинического статуса детей с муковисцидозом по данным ретроспективного анализа

Проведен анализ историй болезней 2216 детей с МВ, внесенным в Регистр больных МВ 2018 г. 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: масса (кг) / рост (м)². Расчет перцентилей ИМТ проводился при помощи программ Всемирной организации здравоохранения (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>). Также проведен анализ результатов исследования функции внешнего дыхания детей, анамнестических данных относительно наличия осложнений течения МВ, методов и объема консервативной терапии и, при наличии, хирургических вмешательств.

2.2.4 Микробиологическое исследование патологического отделяемого верхних и нижних отделов дыхательных путей у детей с муковисцидозом

Бактериологическое исследование мокроты и, при наличии, отделяемого полости носа и ОНП, определение чувствительности к антибактериальным препаратам выполнялись на базе лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекции ФГБУ НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи (заведующая лабораторией д. м. н. М. Ю. Чернуха). Для определения микробиологического статуса применялся алгоритм микробиологической диагностики отделяемого, разработанный сотрудниками лаборатории [22]. Обязательным для установления диагноза хронической инфекции, является неоднократное выделение чистой

культуры микроорганизмов за 6 месяцев. Посев отделяемого из полости носа и мокроты проводили на универсальные среды: 5 % кровяной и шоколадный агары с накладыванием на поверхность дисков с гентамицином и оптохином для выявления *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* и селективные среды (желточно-солевой агар, цетримидный агар, ВССА, Сабуро, Эндо) для выделения *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *Candida spp.*, *Enterobacteriaceae*.

Забор отделяемого из полости носа выполнялся при оториноларингологическом осмотре детей. Для определения микрофлоры секрета бронхиального дерева применялся метод индукции мокроты: получение мокроты стимулировалось выполнением кинезиотерапии, включающим ингаляции гипертоническим 7 % раствором хлорида натрия и методик постурального дренажа.

2.2.5 Генетическое обследование детей с муковисцидозом

Также детям выполнялось генетическое обследование. Материалом исследования являлась ДНК, выделенная из цельной крови пациентов, после забора из периферических сосудов пациентов, включенных в исследование. Генетические исследования гена *CFTR* проводили путем определения аллельной частоты всех обнаруженных мутаций, идентификации степени «тяжести» генотипа (для «тяжелого» генотипа обязательным было наличие мутации I–III класса, для «мягкого» — хотя бы одной мутации IV–VI класса). Материалом исследования являлась ДНК больных муковисцидозом. Использовали метод выделения тотальной ДНК из цельной крови пациентов стандартным методом фенол-хлороформной экстракции; метод генотипирования полиморфных вариантов генов с помощью полимеразной цепной реакции и с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. ДНК-диагностику проводили согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе».

2.2.6 Оценка качества жизни, выраженности проявлений ЛОР-патологии у детей с муковисцидозом

Для анкетирования нами была разработана и использована электронная форма на основе платформы Google Forms. За основу для составления анкеты нами был выбран валидированный опросник SN-5. В данной анкете родители отмечали частоту проявлений ХРС у детей. Группа симптомов оценивалась за последний месяц по 7-ми балльной шкале: от 1 балла — «ни разу за последний месяц» до 7 — «постоянно». Также использовалась визуально аналоговая шкала (ВАШ), в которой родители отмечали показатели качества жизни ребенка. На горизонтальной линии отмечались показатели, где крайние значения были: «наилучшее качество жизни» и «настолько плохо, насколько возможно». Для анкетирования детей и пациентов с пониженной грамотностью или нарушениями развития представлены картинки с изображением лиц для оценки качества жизни на ВАШ Вонга-Бейкера. (Пример опросника SN-5 — в дополнении 2).

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.

Однако такой симптом, как кашель у детей с МВ, был исключен нами из опросника. Это связано с тем, что у пациентов с МВ наличие кашля рассматривается в первую очередь как проявление инфекционного поражения нижних дыхательных путей.

В анкету включены уточняющие вопросы в отношении установленных ранее диагнозов, выполненных ранее КТ исследований ОНП.

Часть анкеты была разработана таким образом, чтобы врачоториноларинголог мог внести сведения, полученные при оториноларингологическом осмотре пациента, включая данные эндоскопического

исследования полости носа и носоглотки, а также внести результаты дополнительных методов исследования.

Опросник заполнялся в электронном виде, а данные затем переносились в базу данных для многофакторного анализа.

Ссылка на опросник в виде QR-кода была распространена с помощью региональных центров муковисцидоза и при содействии пациентских организаций и благотворительного фонда «Острова».

В информационной части опросника указывались фамилия, имя и отчество пациента, номер амбулаторной карты, пол, возраст, дата обращения, адрес, контактный телефон и E-mail родителей или законных представителей детей, участвовавших в исследовании.

При оценке анкет в анализ были включены только заполненные пункты опросника.

2.2.7 Базисная терапия муковисцидоза

Все пациенты получали базисную терапию по основному заболеванию, которая включала, в зависимости от показаний:

- урсодезоксихолевая кислота при нарушении функции печени перорально постоянно;
- постоянное проведение ингаляционной терапии с гипертоническим раствором хлорида натрия 7 % или с гиалуронатом натрия + натрия хлоридом + дистиллированная вода;
- бронхолитическая терапия при явлениях бронхообструкции с препаратами, содержащими ипратропия бромид и фенотерол;
- ежедневные эндобронхиальные ингаляции с муколитическим препаратом дорназа альфа в дозировке 2,5 мг 1 раз в день;
- при ОРВИ назначение курсов пероральной антибактериальной терапии, продолжительностью не менее 14 дней;

- при определении в мокроте из НДП *P. aeruginosa* назначалась длительная ингаляционная терапия, которая сочетается с курсами внутривенной противосинегной антибактериальной терапии;

- при обострении воспалительных заболеваний НДП назначалась системная антибактериальная терапия, включающая не менее двух препаратов в максимальных возрастных дозах, продолжительностью не менее 2–3 недель, проводимая внутривенно.

Всем детям с МВ назначалась диета с повышением калорийности пищи на 150%, от возрастной нормы, без ограничения жиров, обильное питье и подсаливание пищи в жаркое время и при гипертермии. Также всем пациентам назначался ежедневный пероральный прием поливитаминов с микроэлементами.

Всем пациентам проводилась кинезиотерапия, которая включала дыхательную гимнастику, лечебную физкультуру, массаж, постуральный дренаж. Этот метод лечения у больных с МВ направлен на укрепление дыхательной мускулатуры, предотвращение коллапса бронхов и улучшение выведения мокроты (рисунок 5).



А



Б



В

Рисунок 5 — Демонстрация техник дренажа бронхиального дерева. А — активный дренаж с применением маски у детей до 8 лет. Б — активный дренаж с применением мундштука у детей старше 8 лет. В — массаж грудной клетки

Все родители пациентов с МВ проходили обучение с инструктором-методистом лечебной физкультуры в Центре муковисцидоза. Это позволило освоить на практике основные элементы кинезитерапии, исходя из персональных особенностей детей, чтобы иметь возможность самостоятельно продолжить занятия дома.

2.3 Оценка эффективности применения препарата дорназа альфа в виде дополнительных к эндобронхиальным ингаляциям интраназальных пульсирующих ингаляций у детей с хроническим риносинуситом при муковисцидозе

Исследование носило ретроспективный характер. Оценка эффективности препарата дорназа альфа провели у 71 пациента с МВ на основании данных амбулаторных карт и историй болезни пациентов. Включенные в исследование дети для проведения анализа были разделены на две группы. В первую группу вошло 28 (39,4%) пациентов с ХРСсНП, получавшие ингаляцию дорназа альфа только в нижние отделы дыхательных путей. Одна ингаляция препаратом дорназа альфа в дозировке 2,5 мг выполнялась через компрессорный ингалятор в нижние отделы дыхательных путей (рисунок 6).

Пациенты первой группы были разделены на две подгруппы по возрасту: в подгруппу в подгруппу IA — в возрасте 6–12 лет вошло 15 (21,1 %) человек и в подгруппу IB — детей в возрасте 13–18 лет вошло 13 (18,3%) человек. Вся клиническая информация о пациентах этой группы взята из Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации 2021 г



А



Б

Рисунок 6 — А — компрессорный ингалятор с мундштуком. Б — компрессорный ингалятор с маской

Во вторую группу было включено 43 (60,6 %) пациента с ХРСсНП, которые получали две ингаляции дорназа альфа.

Вторая ингаляция выполнялась через ингалятор с возможностью пульсирующей подачи аэрозоля Pari Sinus™ (рисунок 7).



Рисунок 7 — Компрессорный ингалятор с Pari Sinus™ с насадкой для выполнения пульсирующих ингаляций в полость носа

Конструктивной особенностью прибора является наличие двух компрессоров: для постоянной и пульсирующей подачи аэрозоля. Данный метод доставки аэрозоля обеспечивает поступление и осаждение взвеси с препаратом в полости носа и околоносовых пазух. Пациенты выполняли дополнительную к эндобронхиальной эндоназальную ингаляцию препаратом дорназа альфа по 1,25 мг в каждую половину носа.

Во вторую группу включено 43 (60,6 %) пациентов с ХРСсНП, получавшие ингаляцию дорназа альфа только в нижние отделы дыхательных путей. Пациенты, составившие данную группу, также были разделены на две подгруппы по возрасту: в подгруппу IIa в возрасте 6–12 лет вошло 23 (32,4 %) человек и в подгруппу IIб детей в возрасте 13–18 лет вошло 20 (28,2%) человек. Схема дизайна четвертой части исследования наглядно представлена на рисунке 8.

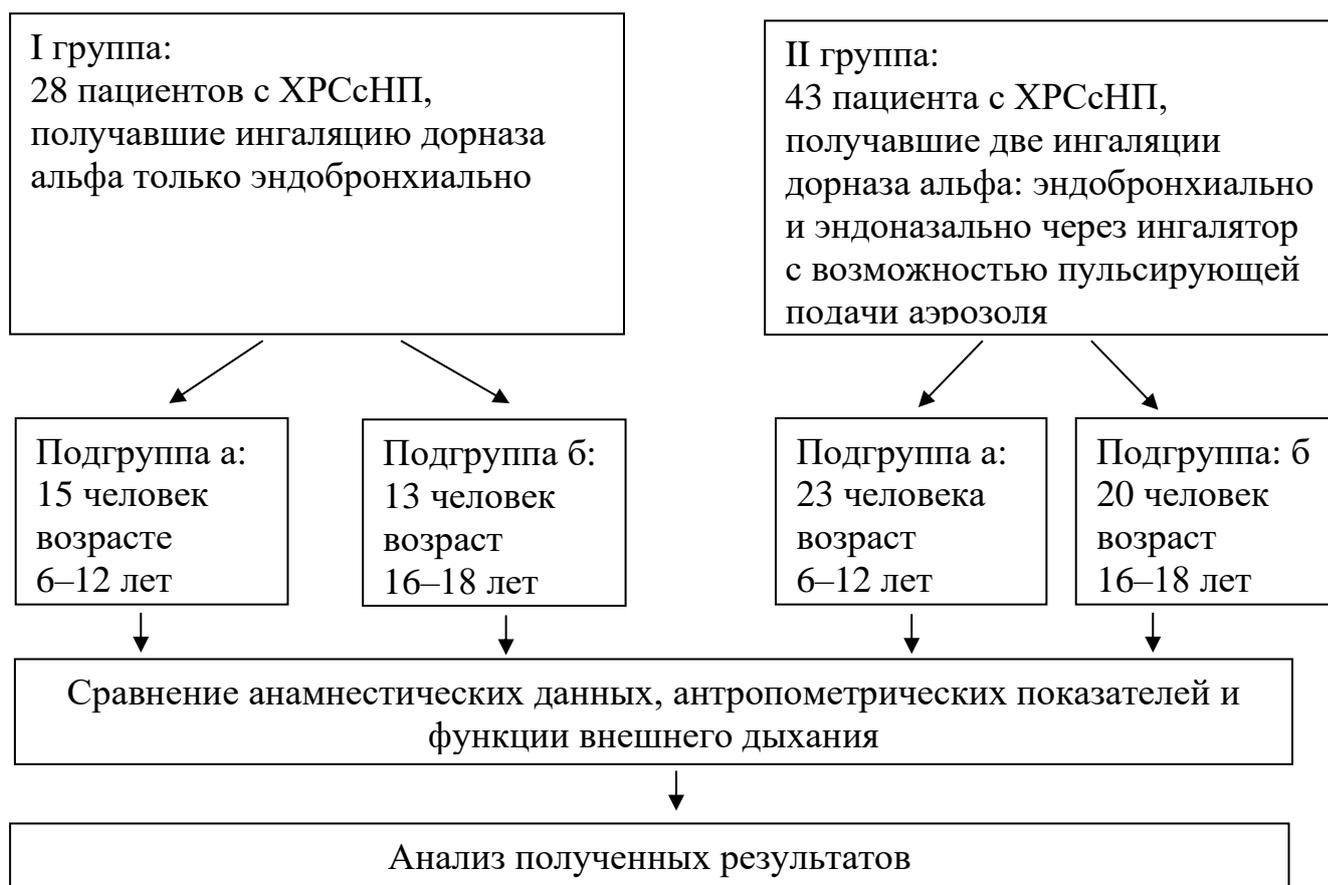


Рисунок 8 — Схема дизайна четвертого этапа исследования

При оценке соматического статуса пациентов использованы антропометрические показатели (рост, масса детей, ИМТ) и показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ).

Для оценки эффективности рассматриваемого метода терапии был проведен анализ анамнестических данных пациентов, включающий сведения о проведенном хирургическом лечении оториноларингологической патологии за предшествующие 5 лет. Также нами проведена оценка продолжительности госпитализации детей за 1 год и продолжительность внутривенной антибактериальной терапии за 1 год.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистр больных МВ в Российской Федерации ведется с 2011 г. и соответствует требованиям Европейского регистра и является его частью.

На основании изучения регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации 2018 г. было выявлено, что в регистре представлена информация только по эпидемиологии хронического риносинусита с назальным полипозом у детей, которая составила 27,03 %. В настоящее время диагноз ХРС без назальных полипов не фигурирует в Регистре больных МВ, что говорит о недооценке врачами значимости влияния хронической патологии носа и ОНП на тяжесть течения МВ у детей.

При анализе данных Регистра выявлены возрастные особенности частоты встречаемости ХРСсНП. Так, ХРСсНП по данным Регистра, практически не встречался у детей до 3 лет (от 0,0 % до 3,0 %), в возрасте от 3 до 6 лет ХРСсНП 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 находилась в границах от 31,5 % до 45,3 %. Распространенность ХРСсНП в зависимости от возраста представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Распространенность ХРСсНП в зависимости от возраста, по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Возраст, лет	Всего детей с МВ, N (%)	Дети, в отношении которых неизвестен диагноз ХРСсНП, N (%)	Дети с ХРСсНП, N, (%)
0	101 (100%)	12 (11,9%)	2 (2,0 %)
1	117 (100%)	11 (9,4%)	0 (0,0 %)
2	166 (100%)	12 (7,2%)	5 (3,0 %)
3	167 (100%)	22 (13,2%)	23 (13,8 %)
4	159 (100%)	10 (6,3%)	26 (16,4 %)
5	172 (100%)	11 (6,3%)	29 (16,9 %)

6	156 (100%)	11 (7,1%)	31 (19,9 %)
7	163 (100%)	13 (8,0%)	59 (36,2 %)
8	154 (100%)	6 (3,9%)	48 (31,2 %)
9	152 (100%)	10 (6,6%)	51 (33,6 %)
10	153 (100%)	4 (2,6%)	54 (35,3 %)
11	127 (100%)	1 (0,8%)	53 (41,7 %)
12	118 (100%)	6 (5,1%)	44 (37,3 %)
13	116 (100%)	5 (4,3%)	42 (36,2 %)
14	111 (100%)	5 (4,5%)	35 (31,5 %)
15	85 (100%)	4 (4,7%)	36 (42,4 %)
16	75 (100%)	4 (5,3%)	34 (45,3 %)
17	74 (100%)	3 (4,1%)	27 (36,5 %)
ВСЕГО	2366 (100%)	150 (6,3%)	599 (25,3 %)

Данные, представленные в таблице, отражают тенденцию увеличения с возрастом числа детей с установленным диагнозом ХРСсНП: от 0 % у детей в возрасте 1 года до 45,3 % среди пациентов в возрасте 16 лет.

Для выявления частоты встречаемости ринологической патологии у детей с муковисцидозом проведен сравнительный анализ результатов, полученных на различных этапах исследования. Проведено сравнение имеющихся данных, отраженных в Регистре больных муковисцидозом с результатами, полученными в ходе анкетирования родителей или законных представителей детей, а также данных, полученных при клиническом осмотре больных, наблюдающихся и получающих лечение в Центре муковисцидоза НИКИ Детства МЗ РФ.

3.1 Распространенность хронического риносинусита при муковисцидозе на основании данных клинического осмотра

Всем детям проведен осмотр ЛОР-органов с обязательным включением эндоскопического обследования полости носа и носоглотки.

При осмотре 245 детей с МВ в ГБУЗ МО «НИКИД МЗ МО» хронический риносинусит выявлен у 200 (81,63 %) пациентов, при этом диагноз был впервые установлен у 48 (24 %) детей. Эти данные получены в ходе третьего этапа исследования.

Структура ринологической патологии, по данным осмотра пациентов в ГБУЗ МО «НИКИД МЗ МО», представлена на рисунке 9.

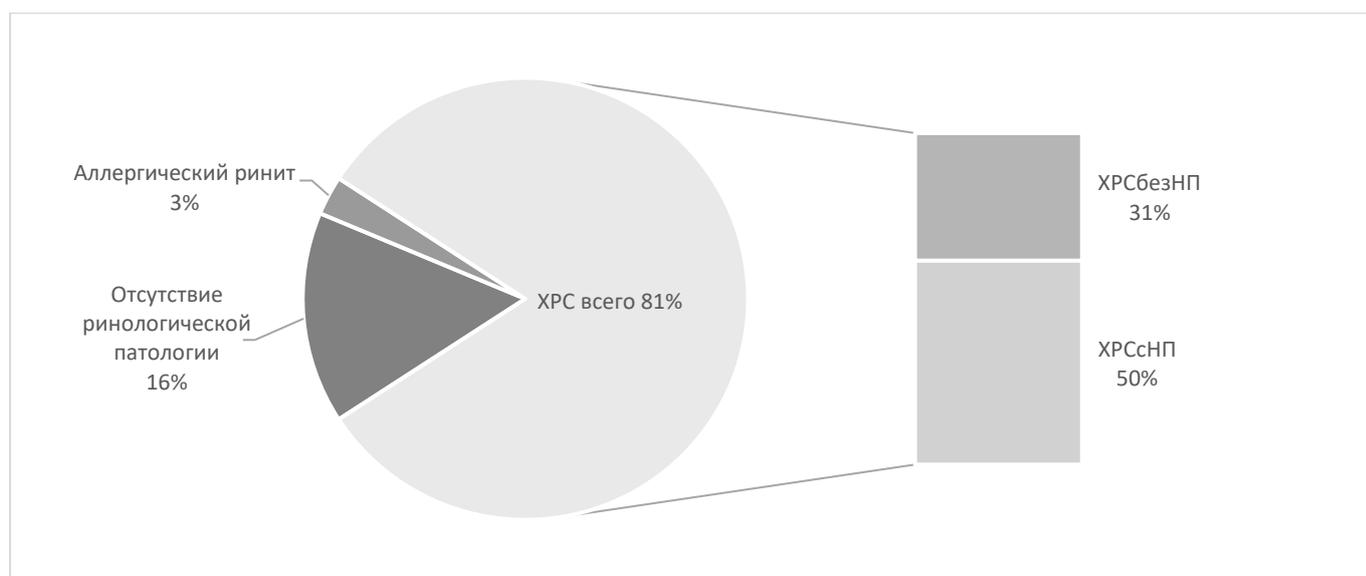


Рисунок 9 — Распространенность ринологической патологии у детей с МВ по данным осмотра

Хронический риносинусит 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.

Жалобы пациентов были характерны для риносинусита: затруднение носового дыхания, наличие отделяемого из полости носа, постназальный затек, ощущение

боли или давления в проекции ОНП (в области лба, между бровей, под глазами). Жалобы детей с МВ, выявленные в результате ЛОР-осмотра представлены на рисунке 10.

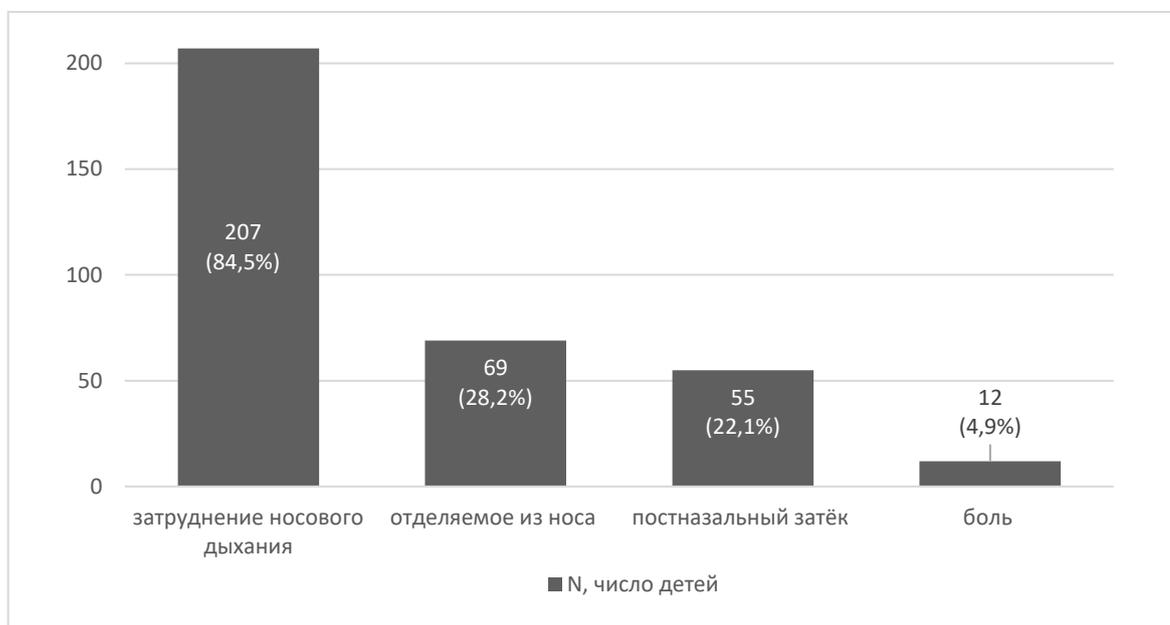


Рисунок 10 — Жалобы у детей с МВ по данным осмотра

Жалобы на затруднение носового дыхания присутствовали у 207 (84,5 %) детей с ринологической патологией. Наличие отделяемого из носа отмечалось у 69 (28,2 %) детей, постназальный затек выявлен у 55 (22,1 %) детей, на боль в проекции ОНП жаловались 12 (4,9 %) детей.

Примеры эндоскопической картины ХРСсНП различной степени представлены на рисунках 11–13.



Степень назального полипоза определялась в зависимости от степени обтурации полости носа в соответствии с классификацией Johansen, модифицированной Meltzer.

Частота случаев выявления ХРСсНП в исследуемой группе пациентов представлена на рисунке 14.

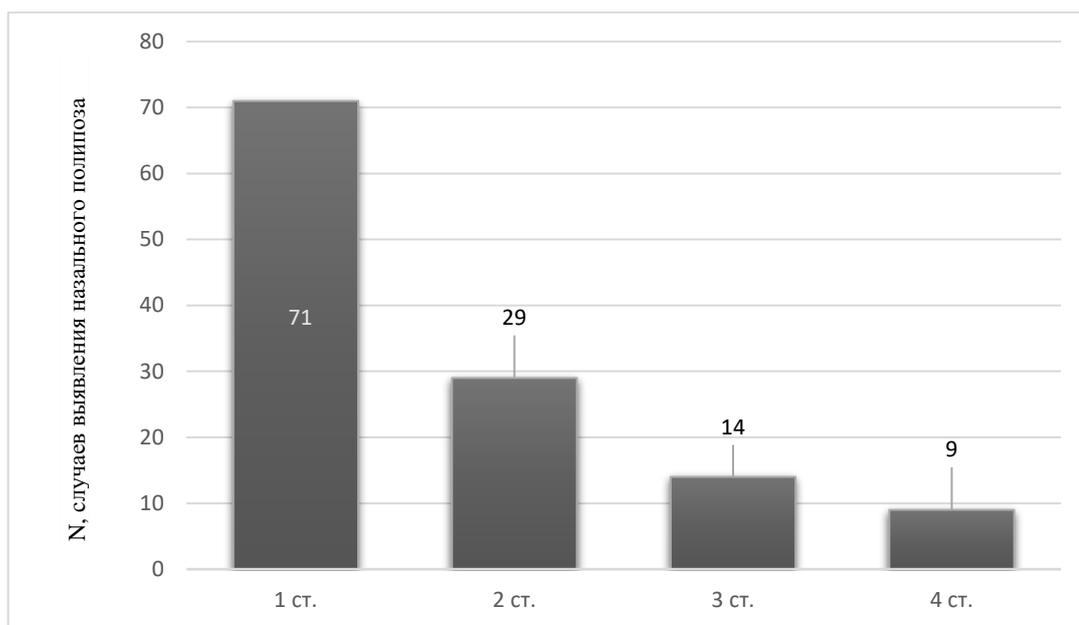


Рисунок 14 — Число выявленных случаев ХРСсНП различной степени у детей с МВ по данным клинического осмотра

Как видно из представленной диаграммы, по данным клинического осмотра назальный полипоз 1-й степени выявлен у 71 (57,7 %) ребёнка, 2-й степени диагностирован у 29 (23,6 %) детей, 3-я степень назального полипоза диагностирована у 14 (11,4 %) детей, 4-я степень – у 9 (7,3 %) детей.

По данным анамнеза, различного вида операции на ОНП перенесли 22 ребенка из 245 осмотренных, что составило 13,5 %. Повторное оперативное вмешательство проведено 5 (2,0 %) детям и 1 (0,4 %) ребенок перенес три операции.

Эндоскопические операции были выполнены в 23 (9,4 %) случаях, 2 (0,8 %) детям была выполнена петлевая полипотомия, а 3 (1,2%) детям проведено оперативное вмешательство по «открытой» методике (гайморотомия по Колдуэлл-Люку).

В результате обследования детей по созданному нами алгоритму с включением обязательного эндоскопического исследования полости носа и носоглотки, было установлено, что частота ХРСсНП составила 50,20 %. Этот показатель практически вдвое превышает данные о 27,03% детей с ХРСсНП, зафиксированные в Регистре больных МВ 2018 г. ($p < 0,001$). Всего было выявлено 81,63 % пациентов с хроническим риносинуситом у детей с МВ, а четверти осмотренных этот диагноз был установлен впервые.

Такая гиподиагностика связана с тем, что дети с муковисцидозом, у которых не было жалоб со стороны ЛОР-органов, не наблюдались врачами-оториноларингологами, так как отсутствует настороженность врачей в отношении необходимости выявления патологии полости носа и носоглотки, как патологии, негативно влияющей на течение МВ. Также большинству детей раннего возраста и пациентам без клинических признаков назального полипоза не проводилось диагностическое эндоскопическое обследование полости носа. Последнее, прежде всего связано с отсутствием в Регистре больных МВ РФ 2018 г. диагноза ХРС без назального полипоза, а данные по распространённости ХРСсНП значительно ниже реальных.

В настоящее время необходимо усиление междисциплинарного взаимодействия специалистов по МВ и врачей-оториноларингологов.

Включение обязательной консультации оториноларинголога с эндоскопическим обследованием полости носа и носоглотки в обследование всех детей с момента установления диагноза МВ, позволит обеспечить раннее выявление ринологической патологии, назначение оптимальной терапии и адекватной маршрутизации пациентов.

3.2 Распространенность хронического риносинусита на основании данных, полученных методом анкетирования у детей с муковисцидозом

В анкетировании приняло участие 389 родителей или законных представителей детей с МВ, а также врачи-оториноларингологи, которые проводили осмотр детей с МВ.

При заполнении анкет законные представители могли ответить не на все вопросы анкеты, в результате чего число ответов для каждого пункта отличается.

Число полученных ответов составляет 16,4 % от всех 2366 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, зарегистрированных в Регистре больных МВ от 2018 г. Данная выборка превысила доверительную вероятность 95 % и доверительный интервал ± 5 %, что свидетельствует о том, что выборка пациентов, включенных в анкетирование, является репрезентативной. Эти данные были получены в ходе второго этапа исследования.

Для проведения дистанционного анкетирования в электронном виде была разработана форма с использованием электронной платформы Google Forms на основании диагностических критериев Европейского общества ринологов, опубликованных в согласительном документе по ХРС (критерии EPOS 2012 / 2020) и модифицированная нами для пациентов детского возраста с МВ. Из критериев был исключен такой симптом, как кашель, так как он у пациентов с МВ может больше указывать на поражение нижних отделов дыхательных путей и негативно влиять на объективность оценки.

Данные о частоте выявления ХРС, полученные в результате дистанционного анкетирования пациентов с МВ представлены на рисунке 15.

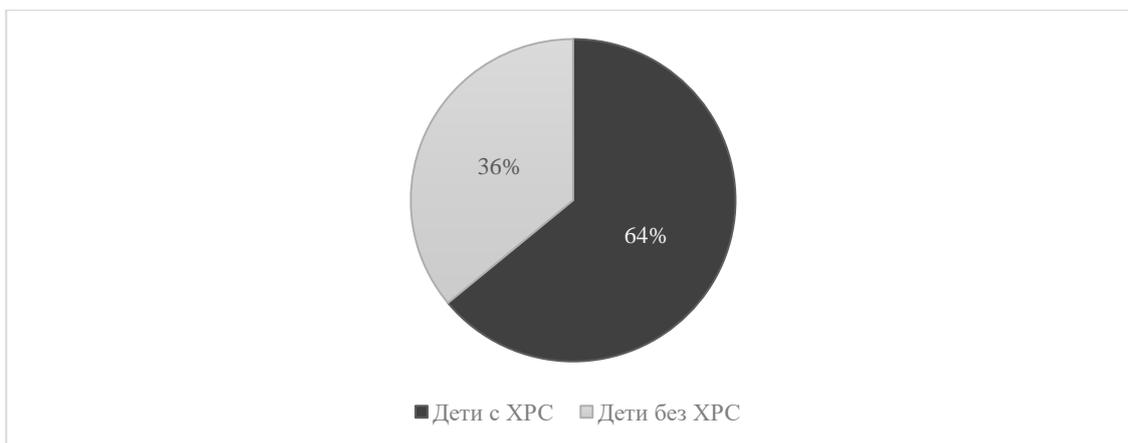


Рисунок 15 — Частота выявления ХРС у детей с МВ по данным анкетирования

Как видно из представленной диаграммы, из всех 389 опрошенных диагнозов ХРС был установлен у 249 человек, что составило 64 %, у 140 детей (36 %) диагноз ХРС отсутствовал.

При анализе данных, полученных при обследовании пациентов в Центре муковисцидоза (третий этап исследования) и на этапе анкетирования (второй этап исследования) впервые получены сведения о эпидемиологии ХРС у детей с МВ в РФ.

В Регистре больных с МВ в РФ 2018 г. отсутствует ХРС, как нозологическая форма. Данные об эпидемиологии ХРС, полученные в ходе второго и третьего этапа исследования представлены на рисунке 16.

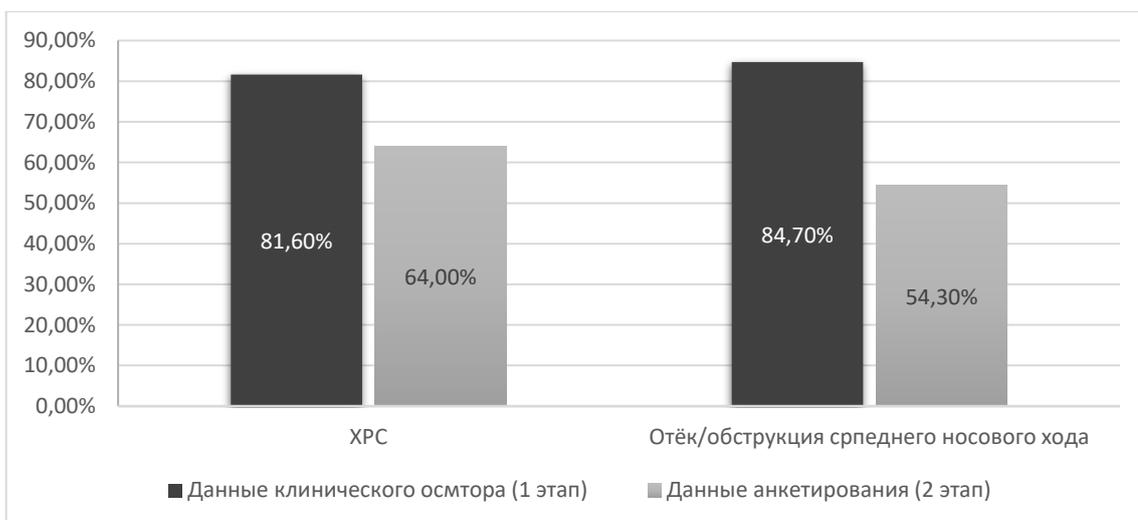


Рисунок 16 — Распространенность ХРС и его клинические проявления у детей с МВ по данным первого и второго этапа исследования

Как видно из представленной диаграммы, по результатам клинического осмотра детей ХРС выявлен у 81,63 % пациентов с МВ. По данным анкетирования, частота данной патологии была ниже и составила 64 %.

Также проявления ЛОР-патологии в виде отека или назальной обструкции выявлены у 84,70 % детей по результатам первого этапа и только в 54,30 % случаев по результатам анкетирования родителей. Последнее свидетельствует о недостаточной настороженности родителей в отношении значимости влияния ХРС на качество жизни ребёнка с МВ.

Распространенность ХРСсНП по результатам осмотра, анкетирования и данным Регистра больных МВ 2018 г. приведена на рисунке 17.

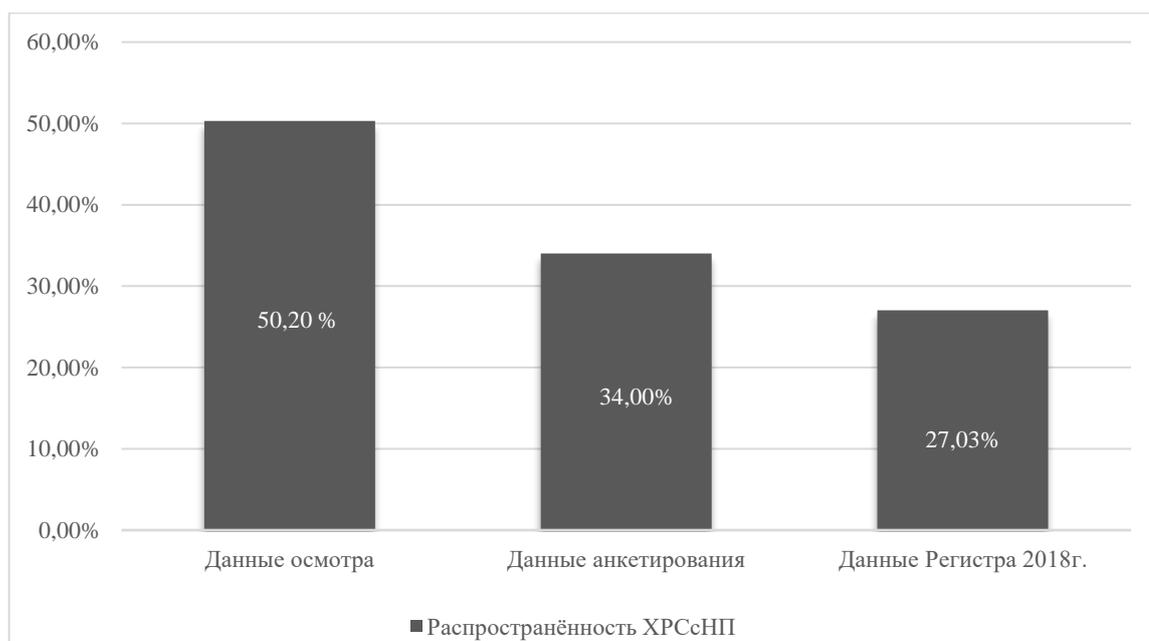


Рисунок 17 — Распространенность ХРСсНП по данным осмотра, анкетирования и данным Регистра больных МВ 2018 г.

Анализ полученных результатов показал, что ХРСсНП выявлен практически у половины 124 (50,20%) детей, осмотренных в центре МВ. Данные, полученные в ходе нашего исследования, вдвое превышают сведения о ХРСсНП, имеющиеся в Регистре больных МВ в РФ 2018г., 599 (27,03 %) детей. На этапе анкетирования о наличии хронического риносинусита с назальным полипозом сообщили 84

(34,00 %) респондентов, что на 7% больше, чем указано в Регистре больных МВ РФ 2018 года, однако остается ниже реальных показателей.

Анализируя данные, полученные в ходе первого, второго и третьего этапов исследования установлено, что в Регистре больных МВ РФ 2018г. отсутствуют сведения о ХРС. Частота выявления ХРС впервые определена в нашем исследовании и составила 64,0 % по данным анкетирования и 81,6 % по результатам клинического осмотра.

Данные в отношении ХРСсНП в регистре больных МВ РФ 2018г. составляют 599 (27,03%) человек, однако они значительно ниже реальных цифр, полученных в результате нашего исследования: по результатам анкетирования наличие ХРСсНП зарегистрировано у 84 (34 %) детей, при проведении оториноларингологического осмотра с выполнением эндоскопического исследования полости носа и носоглотки ХРСсНП выявлен у 123 (50,20 %) пациентов.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что хронический риносинусит, в том числе с назальным полипозом, до настоящего момента недостаточно диагностируется у детей с муковисцидозом в раннем возрасте, что связано с недооценкой врачами данной патологии, как фактора негативно влияющего на тяжесть течения полиорганной патологии у детей с МВ.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА С НАЗАЛЬНЫМ ПОЛИПОЗОМ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

Для оценки влияния ХРСсНП на тяжесть течения полиорганной патологии у детей с МВ проводился анализ данных, полученных на первом этапе исследования, в которое вошли 2216 детей в возрасте от 0 до 18 лет, наблюдающихся с диагнозом МВ и включенных в Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации за 2018 г.

Все дети были разделены на две группы:

I группа составила 599 человек. В нее вошли дети с установленным диагнозом «хронический риносинусит с назальным полипозом».

II группа составила 1617 детей без хронического риносинусита с назальным полипозом.

Было проведено сравнение пациентов из двух групп на основании оценки следующих показателей: генетические характеристики (распространенность «мягких» и «тяжелых» генотипов и гомозигот по F508del); микробиологический статус (интермиттирующее или персистирующее выделение *P. aeruginosa*, *S. aureus* (в том числе MRSA), *B. cepacia*, *H. influenzae*, нетуберкулезная микобактерия, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* инеферментирующая грам-отрицательная флора); распространенность осложнений (мекониальный илеус, аллергический бронхо-легочный аспергиллез, синдром дистальной интестинальной обструкции, сахарный диабет с ежедневным применением инсулина, поражение печени (в том числе цирроз), остеопороз, а также влияние на показатели бронхолегочного поражения (ОФВ1, ФЖЕЛ) и нутритивный статус (индекс массы тела). В исследовании также выполнено сравнение используемой консервативной терапии (системные антибактериальные препараты, ингаляционная терапия), потребности в госпитализации и средняя длительность пребывания в стационаре в качестве косвенного показателя тяжести бронхолегочного поражения.

Было решено не включать в анализ взаимной корреляции такие данные, которые не характеризуют клиническое течение самого заболевания, как возраст постановки диагноза, организационные особенности молекулярно-генетической диагностики и ряд других параметров.

В результате анализа Регистра 2018 г. выявлено, что средняя распространенность ХРСсНП среди детей с МВ, составила 27,03 %.

По гендерному составу различий между группами не было зафиксировано: среди всех детей с МВ, вошедших в этот этап исследования было 50,6 % мальчиков и 49,3 % девочек, среди детей с ХРСсНП было 49,6 % мальчиков и 50,4 % девочек, а без ХРСсНП было 50,5 % мальчиков и 49,5 % девочек ($p = 0,999$).

Значительная часть оцениваемых параметров, описываемых ниже, обладали достоверной корреляцией с развитием ХРСсНП.

4.1 Сравнение результатов неонатального скрининга и данных генетического обследования пациентов с муковисцидозом в зависимости от наличия или отсутствия у них хронического риносинусита с назальным полипозом

Анализ полученных данных показал значимость неонатального скрининга для детей с муковисцидозом. Неонатальный скрининг в отношении МВ введен в Российской Федерации в 2007 г. и позволяет выявить патологию на ранней стадии, начать своевременное лечение и мониторинг состояния ребенка. Однако в силу различных технических и организационных нюансов выполняется не всем детям. При изучении Регистра выявлено, что частота проведения неонатального скрининга детям, у которых впоследствии развился ХРСсНП меньше, чем у детей без него (64,19 % и 73,10 % соответственно, $p = 0,000$). На основании этих данных можно сделать заключение, что более тяжелое течение патологии ОНП и, как следствие, развитие полипоза происходит у детей, не прошедших неонатальный скрининг. Диагноз МВ этим детям был установлен в более позднем возрасте, в связи с чем, обследование и лечения было начато в более старшем возрасте.

Всем детям в Российской Федерации после установки диагноза муковисцидоз проводится генетическое обследование для определения вариантов гена CFTR. Данные из таблицы 3 показывают аллельную частоту 15 самых распространенных генетических вариантов у детей с ХРСсНП при МВ, по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Таблица 3 — Аллельная частота 15 самых частых генетических вариантов у детей с ХРСсНП при МВ, по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Мутация	Частота выявления признака	
	№, детей	%
F508del	657	56,9+
CFTRdele2,3	74	6,4
W1282X	32	2,8
E92K	30	2,6
2143delT	26	2,3
1677delTA	22	1,9
2184insA	21	1,8
N1303K	15	1,3
3849+10kbC->T	14	1,2
L138ins	14	1,2
G542X	13	1,1
394delTT	12	1,0
3821delT	7	0,6
W1310X	7	0,6
L1335P	6	0,5
Не установлена	88	7,6

Как видно из представленной таблицы, генетический вариант F508del гена CFTR является самым распространенным среди детей с хроническим риносинуситом и полипозом носа. Он составляет 56,9 % от общего числа обнаруженных мутаций у этих детей и практически в 10 раз чаще превосходит даже второй по распространенности вариант.

Наиболее распространенная мутация F508del, которая относится ко II («тяжелому») классу, в гомозиготном состоянии встречалась у 34 % детей с ХРСсНП, против 30,4 % детей без него. В гетерозиготном состоянии мутация F508del выявлена у 45,9% детей с ХРСсНП и у 45,6% детей без него, что отражает отсутствие статистически значимого различия ($p = 0,104$). Частота выявления мутации F508del представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Частота выявления мутации F508del у детей с ХРСсНП при МВ, по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Показатель	Частота выявления признака				p value
	Дети с ХРСсНП с известным генетическим диагнозом (n = 577)		Дети без ХРСсНП с известным генетическим диагнозом (n = 1524)		
	N	%	N	%	
Мутация F508del в гомозиготном состоянии	196	34	464	30,4	0,104
Мутация F508del в гетерозиготном состоянии	265	45,9	695	45,6	

Примечание: применялся метод расчета критерия корреляции критерий Пирсона χ^2

У детей с муковисцидозом не было выявлено существенных различий между распространенностью «мягких» и «тяжелых» генотипов в целом в сравниваемых группах, однако «тяжелый» генотип чаще определен у детей с ХРСсНП: «тяжелый» генотип выявлен у 72,4 % детей с ХРСсНП и у 62,9 % детей без ХРСсНП, а «мягкий» у 13,5 % детей с ХРСсНП и у 14,9 % детей без ХРСсНП ($p = 0,097$), что свидетельствует об отсутствии достоверности различий (таблица 5).

Таблица 5 — Частота выявления «тяжелого» и «мягкого» генотипа у детей с ХРСсНП при МВ, по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Показатель	Частота выявления признака				p value
	Дети с ХРСсНП с известным генетическим диагнозом (n=577)		Дети без ХРСсНП с известным генетическим диагнозом (n=1524)		
	N	%	N	%	
«Тяжелый» генотип	418	72,4	959	62,9	0,097
«Мягкий» генотип	78	13,5	227	14,9	

Примечание: применялся метод расчета критерия корреляции критерий Пирсона χ^2

При сравнении генотипа всех детей с МВ закономерно самым частым генетическим вариантом гена *CFTR* являлся F508del как у детей с ХРСсНП, так и без него. В ряде проведенных ранее исследований на малых выборках отмечалось превалирование «тяжелого» генотипа у детей с МВ и назальным полипозом, что

подтвердили данные, полученные нами в ходе исследования. В результате полученных данных можно сделать вывод о том, что все дети с МВ имеют одинаково высокий риск развития ХРСсНП. Регулярное наблюдение детей специалистами по МВ и врачами-оториноларингологами поможет предотвратить развитие осложнений и сохранить качество жизни детей с МВ.

4.2 Особенности микробиологического статуса пациентов при наличии или отсутствии хронического риносинусита с назальным полипозом при муковисцидозе

Был проведен анализ микрофлоры, полученной при посеве отделяемого НДП у всех детей, включенных в Регистр больных МВ 2018 г., среди которых 599 детей с установленным диагнозом ХРСсНП и 1617 без него. Из проведенного анализа были получены данные о достоверном различии микрофлоры НДП статуса пациентов с ХРСсНП и без него. Сравнение частоты определения патогенной микрофлоры у детей с МВ в зависимости от наличия или отсутствия ХРСсНП наглядно представлено в диаграмме 18.

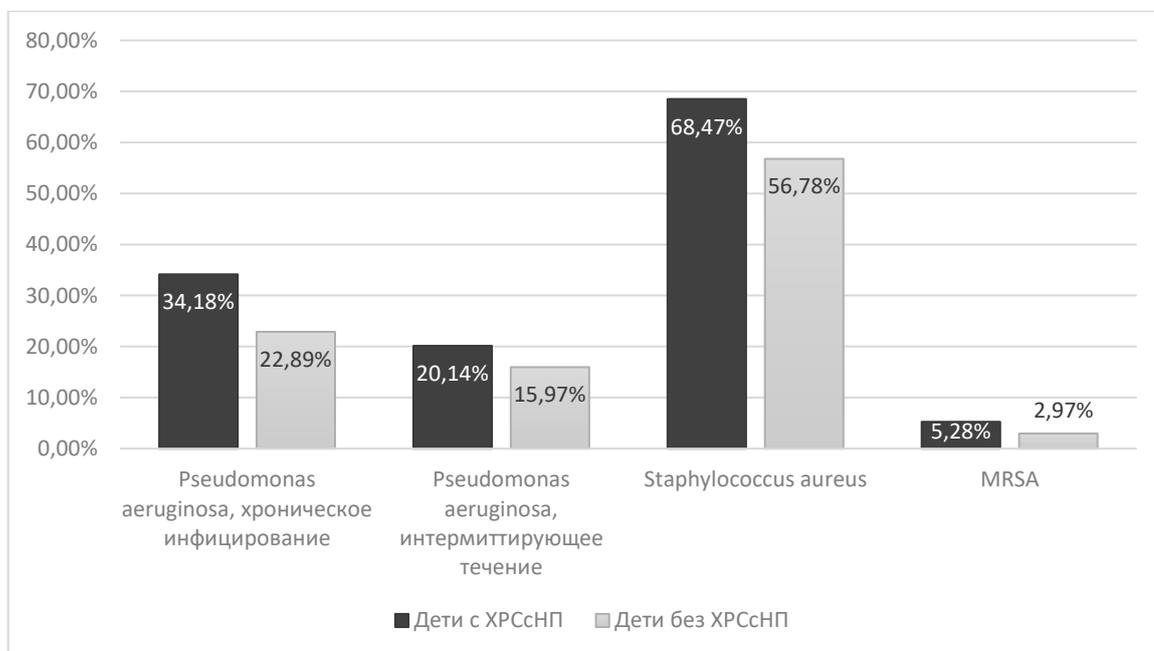


Рисунок 18 — Частота встречаемости патогенной микрофлоры у детей с ХРСсНП и без него при МВ по данным Регистра больных МВ 2018 г.

У детей с установленным диагнозом ХРСсНП чаще встречалось инфицирование *S. aureus* и составило 68,47 % хроническое инфицирование *P. aeruginosa* — 34,18 %, интермиттирующее инфицирование *P. aeruginosa* — 20,14 %, у детей с ХРСсНП. Показатели инфицирования *MRSA* составили 5,28 %. Частота выделения *B. ceracia complex* определялась на уровне 4,38 %, нетуберкулезной микобактерии — 0,59 %, *S. maltophilia* — 4,75 %, *A. xylosoxidans* — 5,91 % и неферментирующей грамм-отрицательной флоры — 17,57 % у детей с ХРСсНП при МВ (таблица 6).

Таблица 6 — Характеристика патогенной микрофлоры у детей с ХРСсНП при МВ, по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Патогенный микроорганизм	Частота выявления возбудителя у пациентов с ХРСсНП (n = 5 99)	
	абс.	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , хроническое инфицирование	203	34,18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , интермиттирующее течение	116	20,14
<i>Staphylococcus aureus</i>	406	68,47
MRSA	31	5,28
<i>Burkholderia ceracia complex</i>	26	4,38
Нетуберкулезная микобактерия	3	0,59
<i>Sternotrophomonas maltophilia</i>	28	4,75
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	35	5,91
Неферментирующая грамм-отрицательная флора	104	17,57

У детей без ХРСсНП хроническое инфицирование *P. aeruginosa* составило 22,89 %, интермиттирующее инфицирование *P. aeruginosa* составило 15,97 %, инфицирование *Staphylococcus aureus* 56,78 % и *MRSA*, показатели которого составили 2,97 % Частота выделения *B. ceracia* определялась на уровне 4,38 %, нетуберкулезной микобактерии — 0,59 %, *S. maltophilia* - 4,75 % *A. xylosoxidans* — 5,91 % и неферментирующей грамм-отрицательной флоры — 17,57 % у детей с ХРСсНП при МВ (таблица 7).

Таблица 7 — Характеристика патогенной микрофлоры у детей без ХРСсНП при МВ, по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Патогенный микроорганизм	Частота выявления возбудителя у пациентов без ХРСсНП (n = 1617)	
	абс.	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , хроническое инфицирование	364	22,89
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , интермиттирующее течение	250	15,97
<i>Staphylococcus aureus</i>	905	56,78
MRSA	47	2,97
<i>Burkholderia ceracia complex</i>	60	3,76
Нетуберкулезная микобактерия	5	0,37
<i>Sternotrophomonas maltophilia</i>	59	3,71
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	65	4,09
Неферментирующая грамм-отрицательная флора	270	17,09

На основании полученных данных выявлено, что достоверно чаще у детей с ХРСсНП, чем у детей без него определялось хроническое инфицирование *P. aeruginosa* ($p = 0,000$), интермиттирующее инфицирование *P. aeruginosa* ($p = 0,023$), *S. aureus* ($p = 0,000$), MRSA ($p = 0,010$).

При этом частота выделения *B. ceracia*, нетуберкулезной микобактерии, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* и неферментирующей грамм-отрицательной флоры у детей с ХРСсНП также во всех случаях оказалась выше, чем у пациентов без назального полипоза, однако различия не были достоверно значимыми ($p = 0,507$, $p = 0,509$, $p = 0,267$, $p = 0,071$ и $p = 0,792$ соответственно).

Таким образом, на основании изученных данных можно сделать вывод, что у пациентов с ХРСсНП чаще регистрировалась инфицирование нижних отделов дыхательных путей всеми видами патогенной инфекции, а достоверные значения отмечены для синегнойной инфекции (хроническое и интермиттирующее течение), стафилококковой инфекции, включая и резистентные штаммы.

Эти результаты оказались важными для понимания особенностей микробиологического профиля у детей с ХРСсНП и взаимосвязи между наличием хронического риносинусита с назальным полипозом и тяжестью течения заболевания со стороны нижних дыхательных путей. Своевременное начало

патогенетической терапии ХРС при МВ, основанной на определении и элиминации патогенов верхних отделов дыхательных путей, врачом-специалистом по МВ совместно с врачом-оториноларингологом позволит добиться уменьшения частоты и тяжести бронхолегочных осложнений у детей с МВ.

4.3 Корреляция частоты развития осложнений и наличия хронического риносинусита с назальным полипозом при муковисцидозе

При анализе частоты развития осложнений МВ со стороны других органов и систем было показано, что в группе пациентов с ХРСсНП достоверно чаще, чем у детей без ХРСсНП встречались муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет с потребностью в ежедневном применении инсулина 3,19 % у детей с ХРС и 0,8 % без него ($p = 0,000$).

Также достоверно чаще у детей с ХРСсНП были диагностированы поражения печени — 28,64 % против 16,05 % ($p = 0,000$), в том числе с формированием цирроза с портальной гипертензией и гиперспленизмом, выявленном у 9,05 % детей с ХРСсНП, против 5,39 % ($p = 0,002$) у детей без него.

Остеопороз был выявлен у 5,32 % детей с ХРСсНП и 2,21 % ($p = 0,001$) без такового. Данные о возникновении частоты осложнений МВ у детей в зависимости от наличия ХРСсНП отражены в таблице 8.

Таблица 8 — Частота развития осложнений в зависимости от наличия ХРСсНП у детей при МВ, по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Осложнения МВ		Частота развития осложнений				<i>p</i> value
		Дети с ХРСсНП (n = 599)		Дети без ХРСсНП (n = 1617)		
		абс.	%	абс.	%	
Поражения печени	Поражение печени	171	28,64	259	16,05	0,000
	Цирроз печени с портальной гипертензией и гиперспленизмом	54	9,05	87	5,39	0,002
	Трансплантация печени	1	0,17	4	0,25	0,723

Поражения ЖКТ	Мекониевый илеус	63	10,54	170	10,58	0,976
	Синдром дистальной интестинальной обструкции	19	3,20	32	2,00	0,097
Поражения легких	Пневмоторакс, потребовавший дренирования	2	0,34	4	0,25	0,725
	Легочное кровотечение (более 25 мл)	8	1,01	6	0,50	0,180
	АБЛА	12	2,01	24	1,49	0,392
	Трансплантация легких	1	0,17	1	0,06	0,465
Остеопороз		23	5,32	25	2,21	0,001
Сахарный диабет с ежедневным применением инсулина		19	3,19	13	0,8	0,000

Примечание: применялся метод расчета критерия корреляции r-Спирмена

При сравнении частоты других осложнений МВ, а именно мекониевого илеуса, АБЛА, синдрома дистальной интестинальной обструкции, развития пневмоторакса, который потребовал дренирования плевральной полости, развития выраженного легочного кровотечения (с объемом кровопотери более 25 мл), а также трансплантации печени и легких достоверных различий обнаружено не было как в группах детей с МВ и наличием назального полипоза, так и без него.

Полученные данные о более частом развитии осложнений, свидетельствуют об усилении тяжести течения МВ у детей с ХРСсНП и подтверждают негативное влияние ХРСсНП на течение заболевания.

На основании данных, полученных в этой части исследования, можно сделать заключение о том, что наличие у детей ХРСсНП достоверно коррелирует с более тяжелым течением МВ и достоверно более частым развитием следующих осложнений: муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет с необходимостью в ежедневном применении инсулина, формирование поражения печени с развитием цирроза с портальной гипертензией и гиперспленизмом, остеопороз.

Раннее выявление и профилактика ринологической патологии способствует улучшению течения МВ, как со стороны верхних, так и нижних дыхательных путей, а также профилактике развития системных осложнений.

4.4 Характеристика и объем терапии в зависимости от наличия хронического риносинусита с назальным полипозом при муковисцидозе

При оценке объема консервативной терапии по данным Регистра больных МВ 2018г. Выявлено, что пациенты с ХРСсНП при МВ требуют включение большего объема консервативной терапии: системной антибактериальной терапии различных способов подачи, муколитических и кортикостероидных препаратов.

Показатели частоты применения всех видов антибактериальной терапии отражены в таблице 9.

Таблица 9 — Виды системной антибактериальной терапии у детей с ХРСсНП и без ХРСсНП при МВ, по данным Регистра больных МВ 2018г.

Вид терапии	Частота назначения видов терапии в группах исследования				p value
	Дети с ХРСсНП (n = 599)		Дети без ХРСсНП (n = 1617)		
	абс.	%	абс.	%	
Внутривенная антибактериальная терапия (более 3-х месяцев)	232	39,26	455	28,21	0,000
Прием макролидов внутрь (более 3-х месяцев.)	203	34,29	464	29,05	0,018
Ингаляционные антибиотики (более 3-х месяцев)	332	55,89	618	38,36	0,000
Таблетированные антибиотики (более 3-х месяцев)	318	53,81	812	50,43	0,160

Примечание: применялся метод расчета критерия корреляции г-Спирмена

При анализе частоты назначения различных видов системной антибактериальной терапии можно отметить, что внутривенная антибактериальная терапия (более трех месяцев) назначалась у 39,26 % детей с ХРСсНП, против 28,21 % без него ($p=0,000$). Длительный пероральный прием макролидов продолжительностью более трех месяцев использовался в терапии 34,29 % с ХРСсНП и с частотой 29,05 % без него ($p=0,018$). Таблетированные антибиотики для перорального приема продолжительностью более 3-х месяцев были назначены 53,81 % детей с ХРСсНП и 50,43 % ($p=0,160$) без ХРСсНП.

Также было выявлено более частое применение всех видов ингаляционной терапии у детей с ХРСсНП при МВ (таблица 10).

Таблица 10 — Виды ингаляционной терапии у детей в зависимости от наличия ХРСсНП при МВ, по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Вид терапии	Частота назначения видов терапии в группах исследования				p value
	Дети с ХРСсНП (n = 599)		Дети без ХРСсНП (n = 1617)		
	абс.	%	абс.	%	
Ингаляции гипертонического раствора (более трех месяцев)	486	81,96	1107	69,01	0,000
Ингаляции маннитола (более трех месяцев)	15	2,54	19	1,19	0,023
Ингаляции дорназа-альфа	595	99,5	1570	97,27	0,001
Ингаляционные глюкокортикостероиды (более трех месяцев)	97	16,22	167	10,35	0,000
Ингаляционные антибиотики (более трех месяцев)	332	55,89	618	38,36	0,000

Примечание: применялся метод расчета критерия корреляции г-Спирмена

В ходе анализа полученных данных выявлена большая ингаляционная нагрузка у пациентов с ХРСсНП, чем без него. Ингаляции гипертонического солевого раствора назначались на срок более трех месяцев у 81,96 % детей с ХРСсНП и 69,01 % без него ($p = 0,000$). Ингаляционные антибиотики на срок более трех месяцев назначались у 55,89 % детей с ХРСсНП и 38,36 без него ($p = 0,000$). Ингаляции муколитического препарата дорназа-альфа использовались в терапии 99,5 % с ХРСсНП и у 97,27 % детей без него ($p = 0,001$). Маннитол в виде ингаляций с целью коррекции нарушения МЦК на срок более трех месяцев назначался 2,54 % детей с ХРСсНП и в 1,19 % без такового. ($p = 0,023$). Более длительное применение ингаляционных глюкокортикостероидов сроком более трех месяцев использовалось у 16,22 % детей с ХРСсНП и 10,35 % без него ($p = 0,000$).

Частота применения других видов консервативной терапии детей с ХРСсНП при МВ и без ХРСсНП отражена в таблице 11.

Таблица 11 — Виды дополнительной консервативной терапии у детей в зависимости от наличия ХРСсНП при МВ, по данным Регистра больных МВ РФ 2018 г.

Вид терапии	Частота назначения видов терапии в группах исследования				<i>p</i> value
	Дети с ХРСсНП (n = 599)		Дети без ХРСсНП (n = 1617)		
	абс.	%	абс.	%	
Жирорастворимые витамины	570	96,45	1480	92,45	0,010
Урходезоксихолиевая кислота	589	98,49	1501	93,00	0,000
Таблетированные стероиды	16	2,68	48	2,97	0,718
Панкреатические ферменты	570	95,48	1524	94,42	0,326
Ингибиторы протонной помпы	113	19,06	288	17,94	0,549
Бронходилататоры (более трех месяцев)	261	44,01	737	45,63	0,498
Кислородотерапия (более трех месяцев)	10	1,68	22	1,36	0,586
Кинезитерапия (более трех месяцев)	521	88,31	1382	86,70	0,320

Примечание: применялся метод расчета критерия корреляции г-Спирмена

При сравнении частоты назначения других видов консервативной терапии достоверно более часто в терапии детей с наличием ХРСсНП при МВ использовались жирорастворимые витамины (96,45 % у детей с ХРСсНП против 92,45% без него, $p = 0,010$), а также урходезоксихолиевая кислота (98,49% у детей с ХРСсНП против 92,00 % у детей без ХРСсНП, $p = 0,000$).

Исключением явилось применение таблетированных стероидов, панкреатических ферментов, ингибиторов протонной помпы, бронходилататоров, кислородотерапии, они назначались примерно с одинаковой частотой, достоверность составила $p = 0,718$, $p = 0,326$, $p = 0,549$, $p = 0,498$ $p = 0,586$ соответственно. Потребность в частоте назначения кинезиотерапии также достоверно не различалась между группами и составила 88,31 % среди пациентов с ХРСсНП и 86,70 % у пациентов без такового ($p = 0,320$).

Сравнение частоты частоты представленных выше основных видов консервативной терапии у детей с МВ в зависимости от наличия или отсутствия у них ХРСсНП, по данным Регистра больных МВ 2018 г., наглядно представлено на рисунке 19.

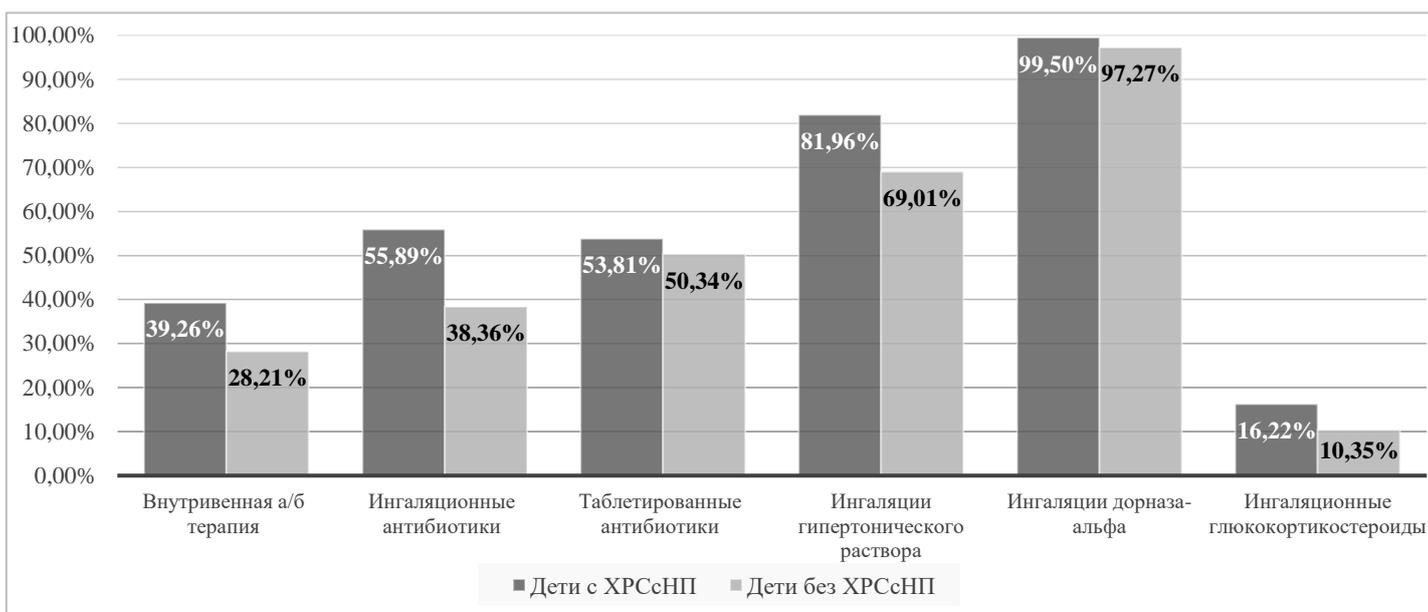


Рисунок 19 — Виды консервативной терапии у детей в зависимости от наличия ХРСсНП при МВ по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Как видно из представленной диаграммы, потребность во всех видах консервативной терапии у детей с ХРСсНП оказалась выше, чем у детей без данной патологии.

Продолжительность пребывания детей в стационаре, а также длительность проведения внутривенной антибактериальной терапии и в зависимости от наличия ХРСсНП при МВ по данным Регистра больных МВ 2018г. представлена в таблице 12.

Таблица 12 — Продолжительность системной антибактериальной терапии и пребывания в стационаре детей в зависимости от наличия ХРСсНП при МВ, по данным Регистра больных МВ 2018 г.

Показатель	Продолжительность госпитализации и антибактериальной в группах исследования		p value
	Дети с ХРСсНП n = 599 (± σ)	Дети без ХРСсНП n = 1617 (± σ)	
	дней	дней	
Длительность госпитализации	23,79 (± 20,38)	20,02 (± 20,40)	0,000
Продолжительность внутривенной антибактериальной терапии всего	21,55 (± 32,25)	18,11 (± 23,59)	0,003
Продолжительность внутривенной антибактериальной терапии в стационаре	18,46 (± 17,65)	16,36 (± 18,63)	0,000

Примечание: применялся метод расчета U-критерия Манна-Уитни

Как показано в таблице, помимо увеличения частоты назначения большинства видов консервативной терапии, у детей с ХРСсНП при МВ отмечено увеличение продолжительности назначения системной антибактериальной терапии, а также длительности пребывания детей в стационаре.

Внутривенная АБТ детей с МВ и ХРСсНП была более длительная и составила в среднем 21,55 дней, против 18,11 дней у детей без ХРСсНП ($p = 0,003$). Продолжительность парэнтеральной АБТ в условиях стационара составила в среднем 18,46 дней у детей с ХРСсНП и 16,36 дней без ХРСсНП ($p = 0,000$).

Более высокая лечебная нагрузка на детей с МВ и ХРСсНП в виде увеличения общей длительности госпитализации: $31,46 \pm 13,01$ дней у детей с ХРСсНП против $23,01 \pm 13,02$ дней у пациентов без ХРСсНП ($p = 0,000$).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что у детей с муковисцидозом и хроническим риносинуситом с назальным полипозом имеется более высокая лечебная нагрузка, включающая продолжительные курсы системной антибактериальной терапии, как внутривенной, так и парэнтеральной, увеличение продолжительности пребывания в стационаре, ухудшение соматического статуса, что подтверждает тяжелое течение заболевания.

4.5 Оценка показателей функции внешнего дыхания и антропометрических данных у пациентов с хроническим риносинуситом с назальным полипозом и без него при муковисцидозе

Сравнение полученных показателей оценки функции внешнего дыхания и антропометрических данных в зависимости от наличия или отсутствия ХРСсНП при МВ представлено в таблице 13.

Таблица 13: Показатели функции внешнего дыхания и антропометрических данных в зависимости от наличия ХРСсНП при МВ, данные Регистра больных МВ 2018г.

Показатель	Величины показателей в группах сравнения		p value
	Дети с ХРСсНП, n = 599 (± σ)	Дети без ХРСсНП n = 1617 (± σ)	
ОФВ ₁ %	87,89 (± 21,92)	83,02 (± 22,52)	0,059
ФЖЕЛ%	90,81 (± 19,85)	85,77 (± 20,07)	0,046
Масса (кг)	31,46 (± 13,01)	23,01 (± 13,02)	0,000
Масса (центили)	44,14 (± 29,44)	40,24 (± 30,25)	0,685
Рост (см)	136,18 (± 21,90)	116,17 (± 28,78)	0,000
Рост (центили)	44,06 (± 30,69)	40,15 (± 31,06)	0,893
ИМТ	16,18 (± 2,32)	15,85 (± 3,80)	0,004
ИМТ (центили)	35,45 (± 28,44)	37,56 (± 30,34)	0,284

Примечание: применялся метод расчета U-критерия Манна-Уитни

В ходе сравнительного анализа данных регистра больных МВ 2018 г. были получены следующие результаты: показатели ОФВ₁% и ФЖЕЛ% были выше у детей с МВ и ХРСсНП составили, соответственно, в среднем 87,89 % и 90,81 % ($p = 0,059$) у детей с ХРСсНП и 83,02 % и 85,77 % ($p = 0,046$) без него. При этом ввиду анатомических различий, соответствующих возрасту, сравнение объемных показателей (в мл) представлялось недостоверным.

При оценке антропометрических данных выявлено, что таковые преобладают у детей с ХРСсНП и составляют: средний показатель массы у детей с ХРСсНП 31,46 кг, против 23,01 кг без него ($p = 0,000$); средний показатель роста у детей с ХРСсНП 136,18, против 116,17 ($p = 0,000$) без такового. Также отмечено преобладание ИМТ, роста в центилях и только центильный показатель ИМТ оказался выше у детей без ХРСсНП.

Были получены данные о том, что показатели функции внешнего дыхания у пациентов с ХРСсНП оказался лучше, чем у детей без ХРСсНП.

Вероятно, это связано тем, что дети с установленным диагнозом ХРСсНП оказались старше детей без него и их средний возраст составил 10,52 (± 3,93) года, против 7,50 (± 4,74) лет. Кроме того, необходимо учитывать те факты, что дети с ХРСсНП получают более интенсивную ингаляционную терапию в виде

муколитиков (дорназа альфа), глюкокортикостероидов и антибактериальных ингаляционных препаратов, что может сказаться на антропометрических показателях. Дети с ХРСсНП в связи со стойким затруднением носового дыхания привычны к дыханию через рот, из-за этого им может быть легче выполнять спирометрическое исследование, в ходе которого дыхание выполняется через мундштук или загубник. Также формирование клинически значимой прогрессирующей дыхательной недостаточности требует определенного времени и может формироваться у значимой части пациентов после 18-летнего возраста. Влияние возрастного аспекта было учтено, и сравнение данных ФВД в четвертой части нашего исследования было выполнено с учетом возраста включенных в исследование детей.

В заключение, в ходе первого этапа исследования при оценке различных показателей 2216 детей, включенных в Регистр больных МВ РФ получены данные о негативном влиянии ХРСсНП у детей с МВ на течение заболевания и его прогноз.

Получены данные о более частом выявлении «тяжелого» генотипа; более частом инфицировании НДП *P. aeruginosa*, *S. aureus*, MRSA; о развитии таких осложнений МВ, как муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет с необходимостью в ежедневном применении инсулина, формирование поражения печени с развитием цирроза, портальной гипертензией и гиперспленизмом, остеопороз у детей с ХРСсНП, чем без него.

Несмотря на более высокие показатели ФВД у детей с ХРСсНП, можно сделать вывод о худшем прогнозе в отношении течения бронхолегочного поражения в связи преобладанием генетического варианта гена CFTR F508del в гомозиготном состоянии, относящегося к «тяжелым» мутациям, а также за счет повышения частоты контаминации *P. aeruginosa* и резистентной (MRSA) микрофлорой дыхательного тракта и вызванных ею обострений.

Было показано, что все указанные выше факторы приводят к увеличению длительности госпитализации, продолжительности и частоты назначения антибактериальной, ингаляционной, заместительной ферментной терапии.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

5.1 Характеристика пациентов, принявших участие в анкетировании

Оценка качества жизни (КЖ) детей выполнялось на основании проведенного анкетирования на втором этапе нашего исследования. Инструментом для определения КЖ детей с ХРС при МВ был выбран валидированный для оценки у детей опросник SN-5, при помощи которого можно оценить выраженность следующих проявлений ХРС у детей: признаки инфекционного процесса ОНП, заложенности носа, симптомов аллергии, эмоциональное состояние и ограничение социальной активности. Каждый признак оценивался по шкале от 1 до 7 баллов. Также оценивалось общее КЖ на основании 10-балльной визуальной аналоговой шкалы, где 0 баллов — это наилучший показатель качества жизни, а 10 баллов — наихудший показатель оценки КЖ.

Анкета была модифицирована. В анкету добавлены вопросы относительно возраста детей, данных о наличии на момент анкетирования жалоб, характерных для ринологической патологии: затруднение носового дыхания, наличие отделяемого из носа, постназального затёка, жалобы на боль или чувство дискомфорта в области проекции околоносовых пазух (лоб, щеки, между глазом и носом), снижение или отсутствие обоняния (если ребенок может понять и сформулировать).

Всего было получено 389 ответов от пациентов о качестве жизни детей от 0 до 18 лет.

Помимо критериев ХРС в разработанную нами форму были включены вопросы, касающиеся анамнестических данных, результатов выполненных ранее диагностических исследований, хирургических вмешательств.

Достоверного различия по полу детей не было, ответы получены от родителей 199 (51,2 %) девочек и 190 (48,8 %) мальчиков.

Данные об объеме антибактериальной терапии, полученные при анкетировании, представлены на рисунке 20.

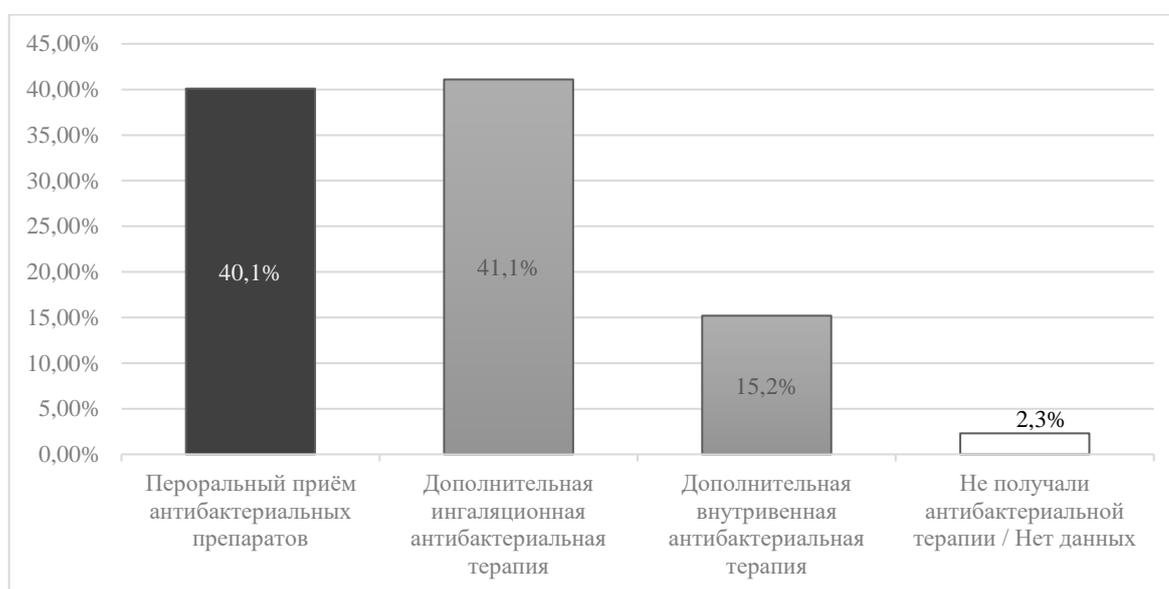


Рисунок 20 —Виды антибактериальной терапии у детей с МВ по данным анкетирования

Как видно из представленной диаграммы, большинство опрошенных нуждалось в системной или ингаляционной антибактериальной терапии: 156 (40,1 %) детям потребовалась пероральная антибактериальная терапия, 59 (15,2 %) детей дополнительно получали курсы внутривенной терапии, а 160 (41,1 %) детей также получали курсы ингаляционной антибактериальной терапии. 5 (1,2 %) детей в возрасте до 1 года не получали антибактериальной терапии. Ответ не дали 9 (2,3 %) респондентов.

Пункты анкеты, касающиеся объективного ЛОР-статуса пациентов, заполнялась врачом-оториноларингологом. ЛОР-врачом было осмотрено 232 ребёнка, участвующих в анкетировании. В этом разделе фиксировались данные осмотра ЛОР-органов детей, включая эндоскопическое обследование полости носа и носоглотки.

Данные, полученные в результате дистанционного анкетирования пациентов с МВ, заполненные законными представителями и ЛОР-врачами представлены на рисунке 21.

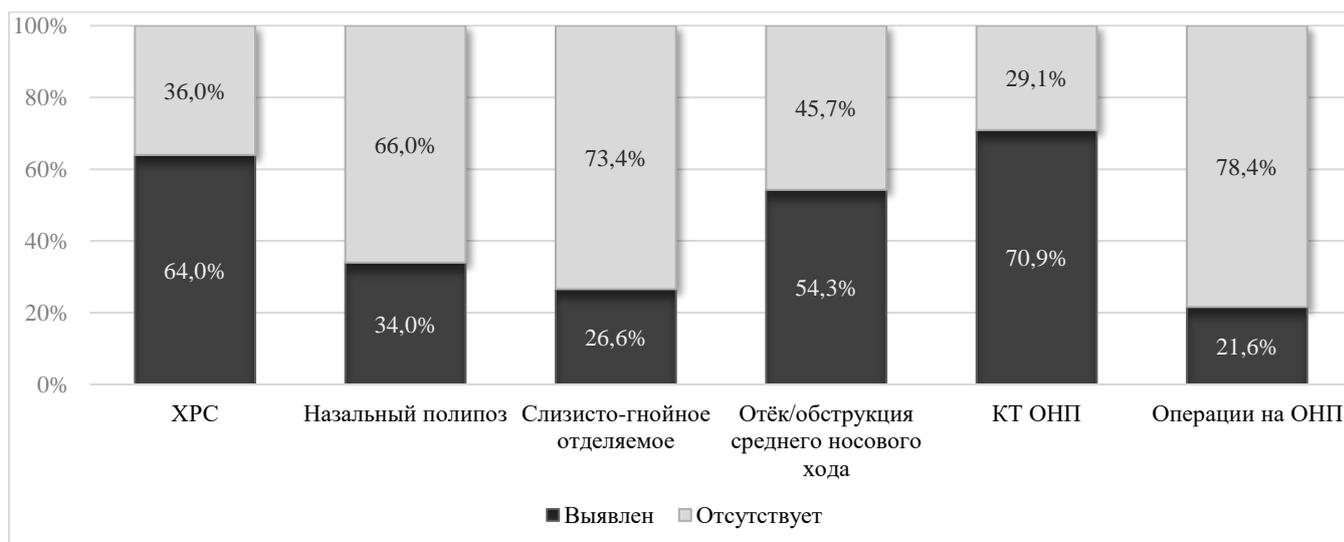


Рисунок 21 — Результаты дистанционного анкетирования пациентов с МВ

Как видно из представленной диаграммы, диагноз ХРС был установлен у 249 (64 %) детей. ХРСсНП определён у 84 (34 %) из 247 детей.

КТ исследование ОНП было выполнено у 263 детей (70,9 %), ответ получен от 371 респондента. КТ признаки риносинусита выявлены у 223 (59,7%) пациентов. Хирургическое вмешательство на ОНП выполнено 81 ребёнку (21,6 %), по результатам заполненного пункта анкеты.

При осмотре врачом-оториноларингологом наличие отделяемого в полости носа слизисто-гнойного характера выявлено у 61 (26,3 %) ребёнка, отека и / или обструкции преимущественно области среднего носового хода определялось в 126 (54,3 %) случаях.

Операции с применением эндоскопического контроля были проведены 73 детям (19,5 %), а 8 детей (2,1 %) перенесли радикальную гайморотомию по Колдуэлл-Люку.

5.2 Оценка качества жизни пациентов с хроническим риносинуситом при муковисцидозе

В зависимости от наличия ХРС пациенты были разделены на две группы для сравнения.

Данные, характеризующие качество жизни детей с ХРС при МВ, на основании опросника SN-5, представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Показатели качества жизни детей с МВ при наличии ХРС в баллах на основании опросника SN-5

Показатель	Среднее значение (M)	Среднее квадратичное отклонение ($\pm \sigma$)	Стандартное отклонение средней арифметической (m)
Признаки инфекционного процесса	4,29	1,61	0,10
Признаки назальной обструкции	4,27	1,68	0,10
Признаки аллергии	2,66	1,63	0,11
Эмоциональные переживания	2,99	1,74	0,11
Ограничение активности	2,61	1,64	0,11
Качество жизни (ВАШ)	4,81	2,39	0,15

Примечание: применялся метод расчета t-критерия Стьюдента

В группе детей с ХРС при МВ, по данным анкетирования, были выявлены следующие показатели качества жизни, выраженные в баллах: наличие инфекционного процесса — 4,29 ($\pm 1,61$) балла; назальная обструкция составила 4,27 ($\pm 1,68$) балла, признаки аллергии составили 2,66 ($\pm 1,63$) балла; ухудшение эмоционального состояния составило 2,99 ($\pm 1,74$) балла, ограничение активности — 2,61 ($\pm 1,64$) балла.

Качество жизни детей по ВАШ в связи с наличием хронической ринологической патологии у детей при МВ соответствовало 4,81 ($\pm 2,39$) баллам.

Сведения, характеризующие выраженность проявлений ринологической патологии у детей с МВ без ХРС и показателей, характеризующих качество жизни, представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Показатели качества жизни детей с МВ без ХРС в баллах на основании опросника SN-5

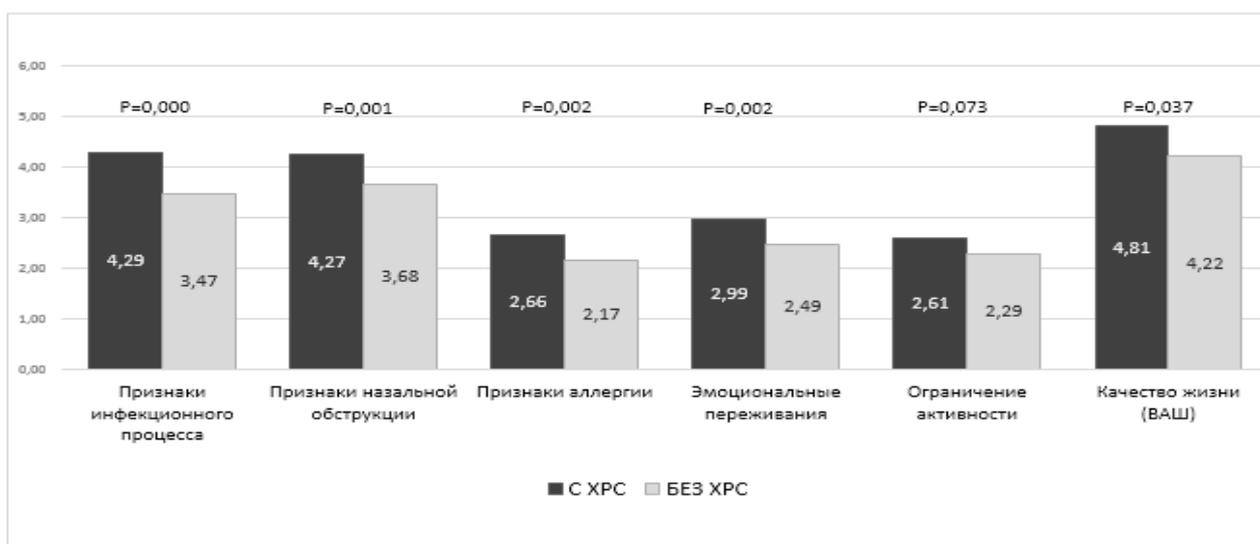
Показатель	Среднее значение (M)	Среднее квадратичное отклонение ($\pm \sigma$)	Стандартное отклонение средней арифметической (m)
Признаки инфекционного процесса	3.47	1.60	0.14
Признаки назальной обструкции	3.68	1.69	0.15
Признаки аллергии	2.17	1.21	0.11
Эмоциональные переживания	2.49	1.41	0.12
Ограничение активности	2.29	1.54	0.14
Качество жизни (ВАШ)	4.22	2.70	0.24

Примечание: применялся метод расчета t-критерия Стьюдента

При сравнении данных статистически достоверно хуже были показатели в группе детей с ХРС: показатели признаков инфекционного процесса составили – 4,29 балла у детей с ХРС и 3,74 балла у детей без ХРС ($p=0,000$); назальной обструкции – 4,27 балла у детей с ХРС и 3,68 балла у детей без ХРС ($p=0,001$); аллергии – 2,66 балла у детей с ХРС и 1,21 балла у детей без ХРС ($p=0,002$); выраженности эмоциональных переживаний – 2,99 балла у детей с ХРС и 1,41 балла у детей без ХРС ($p=0,002$). Ограничение активности было более характерно для детей с ХРС и составило 2,61 балла, против 2,29 балла у детей без ХРС, однако в данной выборке данный показатель не достиг статистической значимости ($p=0,073$).

При наличии ХРС отмечалось большее снижение оценки качества жизни по ВАШ шкале у детей с ХРС – 4,81 балла, чем у детей без ХРС – 2,70 балла ($p=0,037$).

Сравнение признаков ринологической патологии по данным опросника, SN-5 и качества жизни по ВАШ в зависимости от наличия ХРС у детей с МВ представлено на рисунке 22.



Примечание: применялся метод расчета t-критерия Стьюдента

Рисунок 22 — Признаки ринологической патологии и качества жизни у детей с МВ при ХРС и без него результатам анкетирования

На основе анализа проведенного анкетирования можно сделать вывод о негативном влиянии ХРС на качество жизни детей с МВ, о чем свидетельствует увеличение баллов в отношении всех исследуемых показателей, которые оценивались в опроснике SN-5.

Также было установлено, что каждому пятому ребенку 81 (21,6 %) с МВ из 375 опрошенных в ходе третьего этапа исследования было выполнено хирургическое вмешательство по поводу ринологической патологии. В большинстве случаев 73 (19,5 %) были проведены щадящие вмешательства под эндоскопическим контролем, что в данный момент является «золотым стандартом» хирургических вмешательств полости носа, носоглотки и ОНП у пациентов с МВ. В настоящее время отмечается позитивная тенденция в вопросе оказания хирургической оториноларингологической помощи детям с МВ. Еще 10–15 лет назад подавляющее большинство операций на ОНП при МВ выполнялись «открытым» доступом (также известным как Колдуэлл-Люк антростомия или радикальная антростомия).

Известно, что несмотря на успешно проведенное хирургическое вмешательство, ХРСсНП у детей с МВ имеет тенденцию к рецидивирующему течению, что требует динамического наблюдения пациента оториноларингологом.

В связи с этим для выбора адекватной тактики лечения в клиничко-диагностический алгоритм ведения пациентов с МВ включен динамический осмотр пациента врачом оториноларингологом. В зависимости от степени выраженности полипозного риносинусита врач-оториноларинголог определяет показания для проведения хирургического лечения пациенту с ХРСсНП при МВ как первичного, так и повторного.

Врачами междисциплинарной бригады коллегиально должен решаться вопрос определения тактики ведения, динамического наблюдения пациента и оценка эффективности проводимой терапии. Тесное междисциплинарное взаимодействие оториноларингологов, педиатров со специалистами по МВ, применение современных методов диагностически и хирургии позволяет добиться увеличения межрецидивного промежутка течения МВ, снижения частоты проведения хирургического лечения, улучшения качества жизни пациентов.

В результате сравнительной оценки данных, полученных на втором этапе исследования, в ходе проведённого анкетирования, выявлено негативное влияние ХРС на течение муковисцидоза и качество жизни детей с муковисцидозом:

- усиление таких клинических признаков, как ринорея, постназальный затёк, назальная обструкция, кашель в дневное время, головная боль, болезненность в области пазух;
- увеличение выраженности затруднения носового дыхания: «заложенность» носа, затруднение носового дыхания, снижение обоняния, дыхание через рот;
- усиление признаков аллергии: чихания, зуда, раздражения носа / глаз, слезотечения;
- ухудшение эмоционального статуса, проявляющегося в виде раздражительности, фрустрации, тоски, беспокойства, проблем со сном вследствие затруднения носового дыхания;
- ограничение социальной активности: пропуск занятий в школе или посещения детского сада, невозможность игры с друзьями или занятий интересными делами.

Таким образом, нами показано, что у детей с МВ ХРС является частой патологией, выявлена в 81,63% по данным осмотра и у 64% респондентов анкетирования. Наличие ХРС у детей с МВ негативно влияющая на качество жизни этих тяжелых пациентов. У детей с ХРС или ХРСсНП при МВ возникает ухудшение как физического, так и эмоционального состояния. Дети с МВ могут испытывать эмоциональные трудности как в связи тяжестью заболевания, так и с необходимостью выполнения многочисленных терапевтических процедур с целью лечения ХРС.

Использование валидированного опросника для оценки качества жизни пациентов с МВ может быть полезным для принятия решений относительно тактики ведения пациентов.

Для улучшения качества жизни детей с МВ необходимо привлечение к ведению и лечению пациентов специалистов, имеющих опыт работы с детьми с муковисцидозом.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МУКОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДОРНАЗА АЛЬФА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ С НАЗАЛЬНЫМ ПОЛИПОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

В ходе четвертого этапа исследования была проведена оценка клинической эффективности предложенного метода лечения 71 ребёнка с хроническим риносинуситом и назальным полипозом при муковисцидозе с применением препарата муколитического действия дорназа альфа в виде дополнительной к эндобронхиальной эндоназальной пульсирующей ингаляции.

Четвертый этап исследования носил ретроспективный характер. Информация о пациентах с МВ и ХРСсНП была взята из Регистра больных МВ РФ, а также из историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ФГБУ НМИЦО ФМБА России.

Данные о детях, получавших одну дозу препарата дорназа альфа эндобронхиально, взяты из Регистра больных МВ РФ 2016 г. Информация о пациентах, которые получали дополнительную интраназальную ингаляцию дорназа альфа взяты из Регистра больных МВ в РФ 2021 г., поскольку только с 2017 г. в некоторых регионах РФ детям с ХРСсНП при МВ в комплексное лечение были включены дополнительные интраназальные ингаляции препарата дорназа альфа.

Данных об истинном количестве пациентов с ХРС при МВ в Регистре больных МВ в РФ не было до начала нашего исследования и пациентам без ХРСсНП практически не назначались интраназальная ингаляционная терапия.

Всем пациентам с МВ проводилась коррекция питания, включающая диету с повышением калорийности пищи на 150 %, от возрастной нормы, без ограничения жиров, обильное питье и подсаливание пищи в жаркое время и при гипертермии, а также ежедневный пероральный прием поливитаминов с микроэлементами.

Всем детям с МВ проводилась базисная терапия по основному заболеванию. Медикаментозная терапия включала, в зависимости от показаний, прием урсодезоксихолевой кислоты при нарушении функции печени; постоянное

проведение ингаляционной терапии с гипертоническим раствором хлорида натрия 7 % или с гиалуронатом натрия; бронхолитическую терапию при явлениях бронхообструкции; эндобронхиальные ингаляции с препаратом дорназа альфа. В случае развития ОРВИ всем детям с МВ назначался пероральный прием антибактериальных препаратов продолжительностью не менее 14 дней. При определении в мокроте из НДП *P. aeruginosa* проводилась длительная ингаляционная антибактериальная терапия, при необходимости в сочетании с курсами внутривенной противосинегной антибактериальной терапии. При обострении воспалительных заболеваний НДП дети получали системную антибактериальную терапию продолжительностью не менее 2–3 недель.

Пациенты (71), включенные в четвертый этап исследования, были разделены на две группы в зависимости от объема терапии.

В группу I вошли 28 (39,4%) детей с ХРСсНП, получавшие терапию препарата дорназа альфа в виде ингаляций в нижние отделы дыхательных путей по 2,5 мг.

В группу II было включено 43 (60,6%) ребенка с ХРСсНП, которые получали лечение по предложенному нами методу: пациенты получали дополнительные пульсирующие ингаляции через аппарат Pari sinus™ по 2,5 мг (по 1,25 мг в каждую половину носа), обеспечивающие поступление препарата в полость носа и ОНП дополнительно к ингаляциям в нижние отделы дыхательных путей.

Пациенты I группы были разделены на две подгруппы в зависимости от возраста: в подгруппу Ia вошло 15 (21,1%) детей в возрасте от 6 до 12 лет, подгруппа Ib представлена 13 (18,3%) детьми в возрасте от 13 до 18 лет.

Во II группе также были выделены две подгруппы на основании возраста исследуемых: подгруппа IIa включала 23 (32,4%) ребенка в возрасте от 6 до 12 лет, а подгруппа IIб представлена 20 (28,2%) детьми в возрасте от 13 до 18 лет.

Дети до 6 лет не включены в исследование, поскольку в этом возрасте невозможно объективно оценить функцию внешнего дыхания в связи со сложностью выполнения спирометрии.

Клиническая эффективность предложенного нами способа терапии пациентов оценивалась на основании критериев оценки соматического статуса российских и

европейских регистров больных МВ. Показатели, которые были использованы для оценки эффективности предложенного нами способа, включали в себя: данные о росте и индексе массы тела (ИМТ), как показателя нутритивного статуса больных МВ; форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_{1%}) как показатель оценки дыхательной функции.

Эти критерии были выбраны как наиболее объективные для оценки респираторной функции и соматического статуса с учетом ретроспективного характера исследования.

6.1 Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания и антропометрических данных у пациентов в группе I и группе II

Проведенный анализ данных пациентов подгруппы Ia выявил, что масса тела составила в среднем 28,02 кг, рост в среднем 133,57 см. При оценке результатов спирометрического исследования получены следующие данные: показатель ОФВ 1 % составил 88,36 %, показатель ФЖЕЛ% составил 89,40 %. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 — Антропометрические данные и показатели функции внешнего дыхания у пациентов в подгруппе Ia

Показатель	Среднее значение (M)	Среднее квадратичное отклонение ($\pm \sigma$)	Стандартное отклонение средней арифметической (m)
Масса тела (кг)	28,02	5,82	1,5
Рост (см)	133,57	12,21	3,15
ОФВ 1%	88,36	14,19	4,13
ФЖЕЛ%	89,40	16,38	2,28

Примечание: применялся метод расчета t-критерия Стьюдента

У пациентов из подгруппы IIa, куда вошли дети более старшего возраста (13 – 18 лет) показатели были выше, чем в группе Ia: масса тела составила в среднем 30,47кг, рост в среднем 138,44 см, ОФВ 1 —97,89 %, ФЖЕЛ% —95,90 %, по

данным, полученным при осмотре детей в течение 2021 г., а также данным Регистра больных муковисцидозом 2021 г. (таблица 17).

Таблица 17 — Антропометрические данные и показатели функции внешнего дыхания у пациентов в подгруппе Па

Показатель	Среднее значение (М)	Среднее квадратичное отклонение ($\pm \sigma$)	Стандартное отклонение средней арифметической (m)
Масса тела (кг)	30,47	8,95	1,87
Рост (см)	138,44	12,4	2,59
ОФВ ₁ %	97,89	11,63	2,24
ФЖЕЛ%	95,90	14,10	2,04

Примечание: применялся метод расчета t-критерия Стьюдента

У детей из группы Па показатели были выше, чем в группе Ia: масса тела составила в среднем 48,23кг, рост в среднем 162,46 см, ОФВ₁ —74,92 %, ФЖЕЛ% —84,54 %, по данным, полученным при анализе Регистра больных муковисцидозом 2016г. (таблица 18).

Таблица 18 — Антропометрические данные и показатели функции внешнего дыхания у пациентов в подгруппе Ib

Показатель	Среднее значение (М)	Среднее квадратичное отклонение ($\pm \sigma$)	Стандартное отклонение средней арифметической (m)
Масса тела (кг)	48,23	9,27	2,68
Рост (см)	162,46	9,91	2,86
ОФВ ₁ %	74,92	21,07	4,02
ФЖЕЛ%	84,54	16,43	2,14

Примечание: применялся метод расчета t-критерия Стьюдента

У детей из группы Ib показатели были выше, чем в группе Ib: масса тела составила в среднем 48,23кг, рост в среднем 162,46 см, ОФВ₁ % — 74,92%, ФЖЕЛ% — 84,54 %, по данным, полученным при осмотре детей в течении 2021 г., а также данным Регистра больных муковисцидозом 2021 г. (таблица 19).

Таблица 19 — Антропометрические данные и показатели функции внешнего дыхания у пациентов в подгруппе IIб

Показатель	Среднее значение (M)	Среднее квадратичное отклонение ($\pm \sigma$)	Стандартное отклонение средней арифметической (m)
Масса тела (кг)	51,76	8,84	1,98
Рост (см)	165,73	8,2	1,83
ОФВ ₁ %	85,22	16,13	3,03
ФЖЕЛ%	91,20	11,76	2,22

Примечание: применялся метод расчета t-критерия Стьюдента

В результате анализа данных, полученных при сравнении антропометрических показателей у детей в I и II группах, выявлены лучшие показатели в группе II. Масса тела у пациентов подгруппы IIа составила 30,47 кг, а у пациентов подгруппы IIа составила 28,02 кг, что на 8,7 % больше ($p=0,230$). У детей из подгруппы IIб показатель массы тела составил 51,76 кг, а в подгруппе IIб — 48,23 кг, что на 7,3 % больше ($p=0,297$). Данные представлены на рисунке 23.

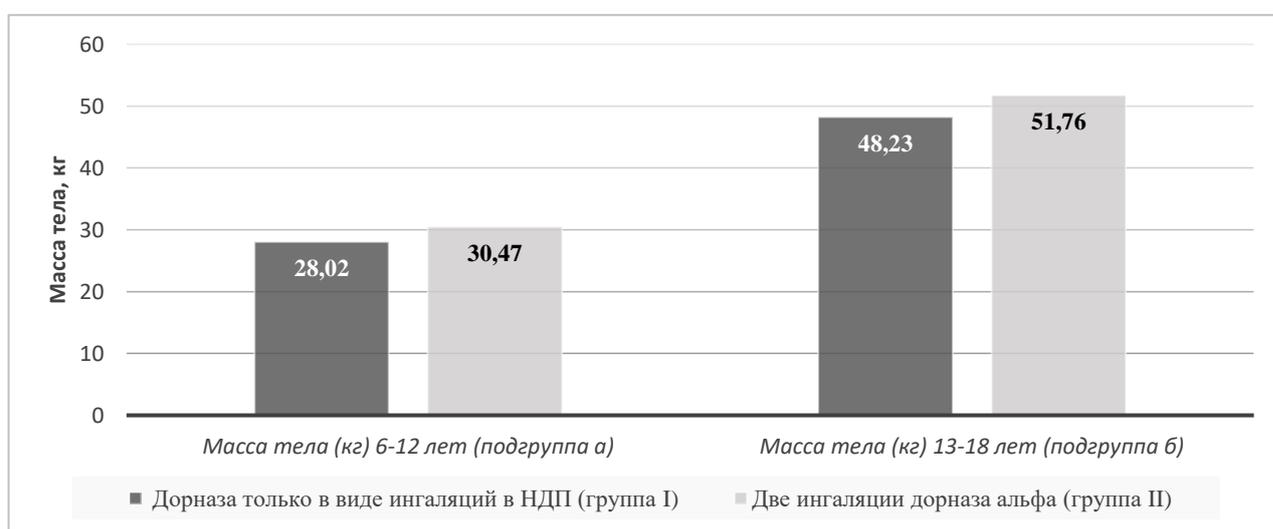


Рисунок 23 — Показатели массы тела у детей с ХРСсНП группы I и группы II в зависимости от вида терапии

Рост у детей, включенных в подгруппу IIa оказался больше, чем у пациентов подгруппы Ia на 3,6 % (138,44 см против 133,57 см, $p = 0,240$), а у детей из подгруппы IIб данный показатель больше, чем в подгруппе Ib на 2 % (165,73 см против 162,46 см, $p = 0,342$). Данные представлены на рисунке 24.

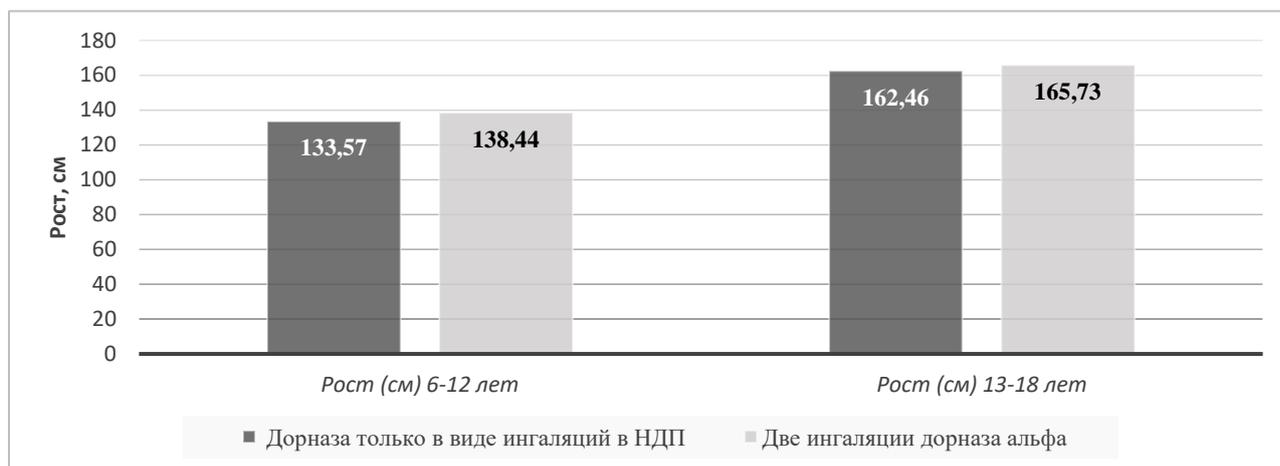


Рисунок 24 — Показатели роста у детей с ХРСсНП группы I и группы II в зависимости от вида терапии

Сравнение данных, полученных при анализе показателей ФВД групп I и II представлены на рисунке 25.

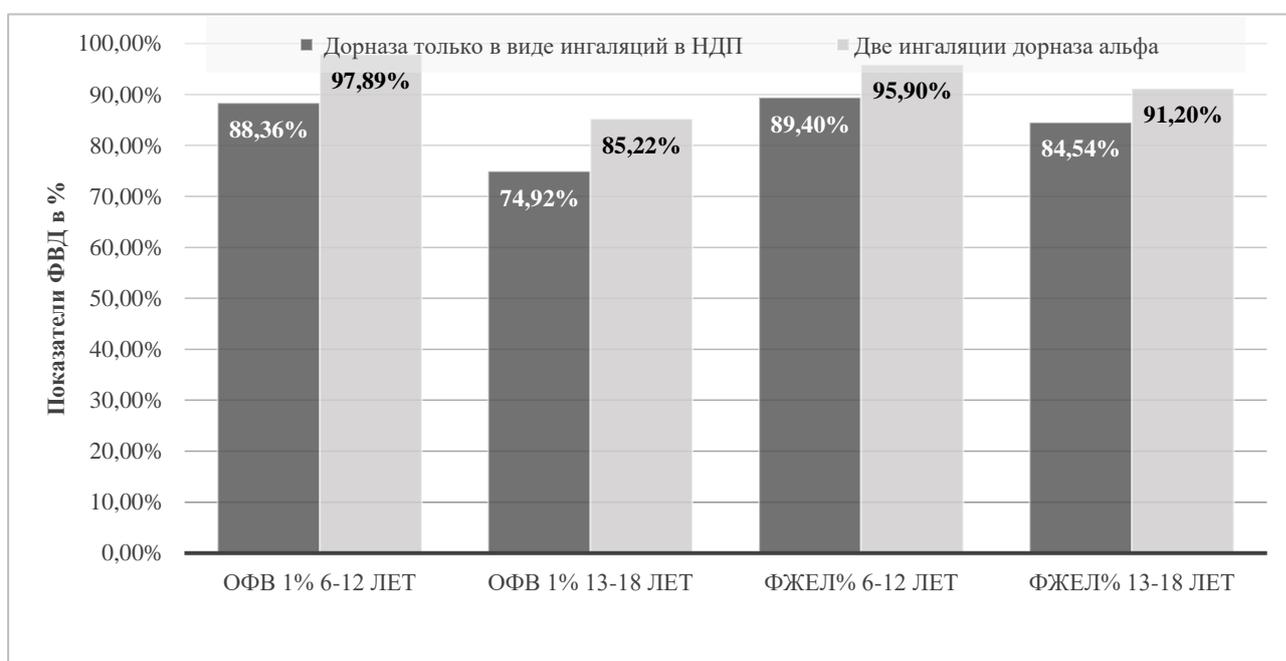


Рисунок 25 — Показатели функции внешнего дыхания у детей с ХРСсНП группы I и группы II в зависимости от вида терапии

В результате анализа данных, полученных при оценке функции внешнего дыхания в процентах от должствующего, выявлено, что объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха у пациентов, включенных в подгруппу IIa больше, чем у пациентов подгруппы Ia на 9,53 % (97,89 % против 88,36 %, $p = 0,048$), а у пациентов, составивших подгруппу IIб данный показатель больше, чем в подгруппе Ib на 10,30 % (85,22 % против 74,92, $p = 0,049$). Также показатели форсированной жизненной емкости легких у детей, включенных в подгруппу IIa выше, чем у пациентов подгруппы Ia 6,50 % (95,90 % против 89,40 %, $p = 0,041$), а у детей, составивших подгруппу IIб данный показатель больше, чем в подгруппе Ib 6,66 % (91,20 % против 84,54 %, $p = 0,038$).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что увеличение показателей ФВД в процентах от должного значения у пациентов группы II, которые получали два вида ингаляционного введения муколитического препарата дорназа альфа: эндобронхиальный и интраназальный, говорит о достоверном лучшем клиническом эффекте при применении предложенной схемы лечения.

6.2 Катамнестические данные пациентов группы I и группы II

Была проведена оценка клинической эффективности предложенного метода лечения пациентов с МВ, включающего дополнительную к эндобронхиальной ингаляции с топическим муколитическим препаратом дорназа альфа интраназальную пульсирующую ингаляцию с доставкой препарата в область околоносовых пазух, в течение пятилетнего наблюдения за пациентами I и II группы.

Оценивались следующие показатели: частота проведения пациенту хирургического лечения, потребность и продолжительность внутривенной антибактериальной терапии; частота и продолжительность госпитализации (таблица 20).

Таблица 20 — Катамнестические данные детей группы I и группы II за пять лет

Катамнестические данные	Количественные показатели в группах сравнения				<i>p</i> value
	Группа I (n = 28)		Группа II (n = 43)		
	Подгруппа а (n = 15)	Подгруппа б (n = 13)	Подгруппа а (n = 23)	Подгруппа б (n = 20)	
Число операций на ОНП	2	2	0	1	<i>p</i> = 0,048
Продолжительность в/в а/б терапии в днях (в подгруппе/на 1 человека)	147 / 9,8	125 / 9,6	212 / 9,2	97 / 4,85	<i>p</i> = 0,008
Продолжительность госпитализаций в койко-днях (в подгруппе / на 1 человека)	120 / 8,0	80 / 6,1	177 / 7,6	67 / 3,4	<i>p</i> = 0,046

Примечание: применялся метод расчета критерия корреляции г-Спирмена и χ^2

За 5 лет наблюдений в группе I хирургическое лечение потребовалось 4 детям, а в группе II за тот же срок был прооперирован 1 ребенок ($p=0,048$), что позволяет говорить о эффективности предложенного метода консервативной терапии.

При оценке данных, полученных при анализе в группах I и II, достоверно меньше была продолжительность госпитализаций детей и количества курсов внутривенной антибактериальной терапии в группе II.

Уменьшилась продолжительность назначения внутривенной антибактериальной терапии у детей в группе II, получавших две ингаляции. Так, длительность внутривенной антибактериальной терапии составила: в подгруппе Ia — 9,8 дней за год на 1 человека и 9,2 дня за год на 1 человека — в подгруппе IIa; и 9,6 дней на 1 человека — в подгруппе Ib, против 4,85 дней за год на человека — в подгруппе IIб ($p = 0,008$).

Продолжительность госпитализации у детей из группы II была достоверно меньше ($p = 0,048$) и составила: в подгруппе Ia — 120 койко-дней (8 койко-дней на человека) в год против 177 (7,6 койко-дней на человека) в подгруппе IIa; в подгруппе Ib — 80 дней всего (6,1 койко-дней на человека) против 67 (3,4 койко-дней на человека) в подгруппе IIб.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие заключения: применение дополнительной к эндобронхиальной интраназальной

ингаляции муколитика дорназа альфа при с подачей препарата по 1,25 мг в каждую половину носа у детей с ХРСсНП привело к улучшению функции внешнего дыхания, позволило добиться снижения частоты необходимости назначения внутривенной антибактериальной терапии у детей из II группы, продолжительности сроков нахождения детей на стационарном лечении. Также у пациентов группы II уменьшилось число хирургических вмешательств в полости носа и ОНП. Кроме того, отмечено улучшение показателей массы тела, роста, у пациентов группы II, получавших дополнительные интраназальные ингаляции, однако выявленная разница не достигла достоверных значений.

На основании сравнения полученных данных рекомендация назначения второй дозы препарата дорназа альфа в виде пульсирующих интраназальных ингаляций детям с ХРСсНП при МВ является целесообразной, клинически эффективной, позволяющей действующему веществу достигать ОНП, при условии отсутствия высокой степени полипоза носа и блока остеомеатального комплекса.

6.3 Алгоритм ведения пациентов с муковисцидозом

На основании результатов исследования, был разработан клинко-диагностический алгоритм междисциплинарного ведения пациентов с муковисцидозом, позволяющий своевременно выявить патологию полости носа и околоносовых пазух, определить адекватную тактику лечения, способствующую ослаблению тяжести течения муковисцидоза как полиорганной патологии и улучшению качества жизни пациентов. Схема алгоритма амбулаторного сопровождения детей с хроническим риносинуситом при муковисцидозе представлена в приложении 3.

При установлении диагноза муковисцидоз врачом педиатром или пульмонологом и после его подтверждения на основе выполнения потового теста и определения мутации гена *CFTR*, ребёнок направляется в Центр муковисцидоза для диспансерного наблюдения.

В Центре муковисцидоза ребёнок осматривается врачом-специалистом по муковисцидозу, который направляет пациента в зависимости от показаний к специалисту по кинезиотерапии, медицинскому психологу, гастроэнтерологу, врачу-генетику, диетологу, кардиологу, эндокринологу, оториноларингологу, офтальмологу, врачу по лечебной физической культуре.

Врач-специалист по муковисцидозу, должен направить ребёнка на консультацию к врачу-оториноларингологу. При сборе жалоб и выяснении анамнеза пациента с МВ врачу-оториноларингологу консультанту Центра муковисцидоза целесообразно применять разработанную анкету на основании валидированного опросника для постановки диагноза ХРС у детей (SN-5), а также использовать визуально-аналоговую шкалу для оценки качества жизни.

Выполнение эндоскопического осмотра полости носа и носоглотки является обязательным при каждом осмотре ребёнка с МВ ЛОР-врачом.

Частота амбулаторного наблюдения пациентов с ХРС при МВ должна составлять 1 посещение в 6 месяцев или чаще, при наличии обострений ХРС.

При отсутствии признаков риносинусита лечение пациента с МВ проводится на основании рекомендаций врача-специалиста по МВ.

При выявлении признаков хронического риносинусита без назального полипоза или ХРСсНП и отсутствием выраженной обтурации остиомеатального комплекса полипно измененной слизистой оболочкой (1-2 ст. назального полипоза) совместно с лечащим врачом пульмонологом проводится подбор консервативной терапии. Помимо базисной терапии, медикаментозное лечение должно включать регулярную ирригационно-элиминационную терапию солевыми растворами. По показаниям назначается топическая и/или системная антибактериальная терапия с учетом результатов микробиологического исследования патологического отделяемого из верхних и нижних отделов дыхательных путей с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, а также с учетом ранее проводимых курсов системной антибактериальной терапии. Необходимо назначение ИнГКС с противовоспалительной и противоотёчной целью.

В схему лечения детей должны быть включены ингаляции с муколитическим препаратом дорназа альфа как для терапии нижних отделов дыхательных путей, так и пульсирующие интраназальные ингаляции для доставки лекарственного препарата в полость носа и околоносовые пазухи.

При наличии назального полипоза 3 степени и более, с выраженным блоком остиомеатального комплекса и неэффективности применения топических интраназальных ингаляций с муколитическими и антибактериальными препаратами необходимо назначение КТ исследование ОНП, по результатам которого определяется дальнейшая лечебная тактика.

При наличии показаний к оперативному лечению предоперационная подготовка и подбор предоперационного и послеоперационного курса системной антибактериальной терапии проводится оториноларингологом совместно с врачом-пульмонологом, специалистом по муковисцидозу. Чрезвычайно важным в плане предоперационной подготовки пациента является купирование обострений легочной патологии.

Терапия пациента, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде должна выполняться в рамках регулярного амбулаторного наблюдения врачом-оториноларингологом совместно с пульмонологом.

Врач-оториноларинголог на амбулаторном приёме должен проводить ирригационно-элиминационную терапию и ЛОР-манипуляции, включающие, как промывание полости носа методом перемещения, так и промывание околоносовых пазух после функциональной ринохирургии через искусственно созданные соустья с введением в полость околоносовых пазух лекарственных препаратов.

После проведённого хирургического вмешательства назначаются промывание полости носа большим объёмом изотонического солевого раствора, которые выполняются пациентами и\или законными представителями. После проведения хирургического вмешательства пациентам требуется регулярное амбулаторное наблюдение оториноларинголога с периодичностью раз в шесть месяцев или чаще, при наличии жалоб, для оценки состояния полости носа и ОНП и коррекции лечения.

Подбор антибактериальной терапии выполняется с учетом результатов проведенного микробиологического исследования патологического отделяемого нижних отделов дыхательных путей и интраоперационно полученного отделяемого околоносовых пазух на флору и чувствительности к антибактериальным препаратам.

Таким образом ведение пациента, подбор и коррекция терапии, в том числе и после проведенного хирургического вмешательства, должны осуществляться совместно врачом-специалистом по муковисцидозу и врачом-оториноларингологом.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический пример № 1

Пациентка Г. девочка, 2010 года рождения. В московском центре муковисцидоза наблюдается с 23.09.2014.

Клинический диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма средней тяжести. Хронический обструктивный гнойный бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический риносинусит с назальным полипозом.

Сопутствующий диагноз: Врожденный гипотиреоз.

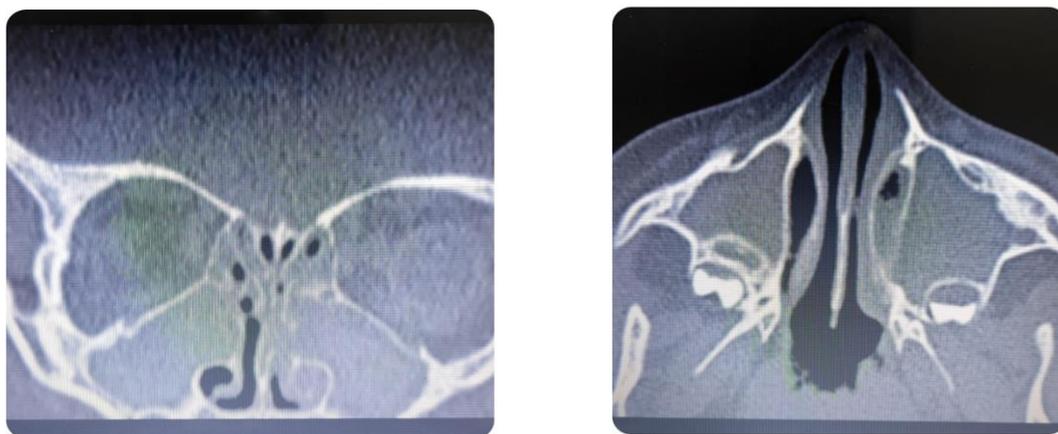
Микробиологический статус: Хроническая стафилококковая инфекция. Интермитирующий высев *P. aeruginosa* (в анамнезе до 2015 г.).

Генетический диагноз: F508 del\F508 del

Данные анамнеза: диагноз Муковисцидоз установлен в возрасте 4-х месяцев на основании положительного результата потовой пробы и клинической картины: наличие кишечного синдрома, недостаточная прибавка в массе тела, рецидивы обструктивного бронхита. В возрасте 7 месяцев при микробиологическом исследовании мокроты обнаружена *P. aeruginosa*. Ребёнку с возраста 7 месяцев до пяти лет проводились курсы антибактериальной терапии, включающие (многократные курсы ингаляционной и системной антибактериальной терапии): колистиметат натрия ингаляционно, два курса внутривенной терапии ципрофлоксацином и четыре курса пероральной терапии препаратом азитромицин. В июне 2014 г. была госпитализирована с диагнозом «Инвагинация кишечника». С 2014 г. в связи Гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью длительно получала омепразол.

В 2014 г. девочка поставлена на учет в центр муковисцидоза. При исследовании отделяемого из бронхов выявлена *P. aeruginosa* 10*4 КОЕ. При проведении КТ исследования ОГК определялись участки локального фиброза лёгочной ткани. На консультацию к оториноларингологу ребенок направлен не был, компьютерная томография ОНП не была назначена.

На следующий приём в Центр МВ ребёнок обратился в 2016 году. Лечащим врачом-педиатром пациент был направлен на КТ исследование ОНП, по результатам которого выявлены признаки хронического полисинусита с обтурацией остиомеатального комплекса и признаками назального полипоза слева. Оценка результатов КТ исследования ОНП соответствует 13 баллам по шкале Lund-Mackay (рисунок 26).



А

Б

Рисунок 26 — КТ исследование ОНП пациентки Г от 2015 г.: А — коронарная проекция, — аксиальная проекция

Была назначена комплексная терапия, включающая ингаляционную подачу колистиметата натрия длительностью 6 месяцев; внутривенное введение ципрофлоксацина длительностью на 14 дней. Кolistиметат натрия и тобрамицин в виде ингаляций был назначен курсами до 28 дней регулярно до 2017 г. Назначены эндобронхиальные ингаляции препарата дорназа альфа в дозировке 2,5 мг 1 раз в день постоянно. Рекомендовано наблюдение ЛОР-врача по месту жительства.

Девочка была впервые направлена на консультацию оториноларинголога педиатром по месту жительства в связи с резким затруднением носового дыхания в 2016 году. Ребёнок предъявлял жалобы на: затруднение носового дыхания более 1 года, кашель, наличие отделяемого из носа, стекающего по задней стенке глотки.

При ЛОР-осмотре отмечался отек слизистой оболочки носовых раковин, больше слева, наличие полипозной ткани в области средней носовой раковины, обтурирующей остиомеатальный комплекс с двух сторон. Слизисто-гнойное отделяемое в общих и средних носовых ходах, больше справа.

Клинический диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма средней тяжести. Хронический обструктивный гнойный бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический риносинусит с назальным полипозом.

Диагноз: Хронический риносинусит с назальным полипозом был установлен впервые.

ЛОР-врачом по месту жительства пациентке была рекомендована консервативная терапия:

- Беклометазон интраназально по 1 дозе в каждую половину носа на 1 месяц;
- Дексаметазон + неомицин + полимиксин В + фенилэфрин интраназально по 1 впрыску 3 раза в день на 14 дней;
- ежедневная ирригационно-элиминационная терапия с изотоническим раствором хлорида натрия не менее 20 мл в каждую половину носа с последующей аспирацией.

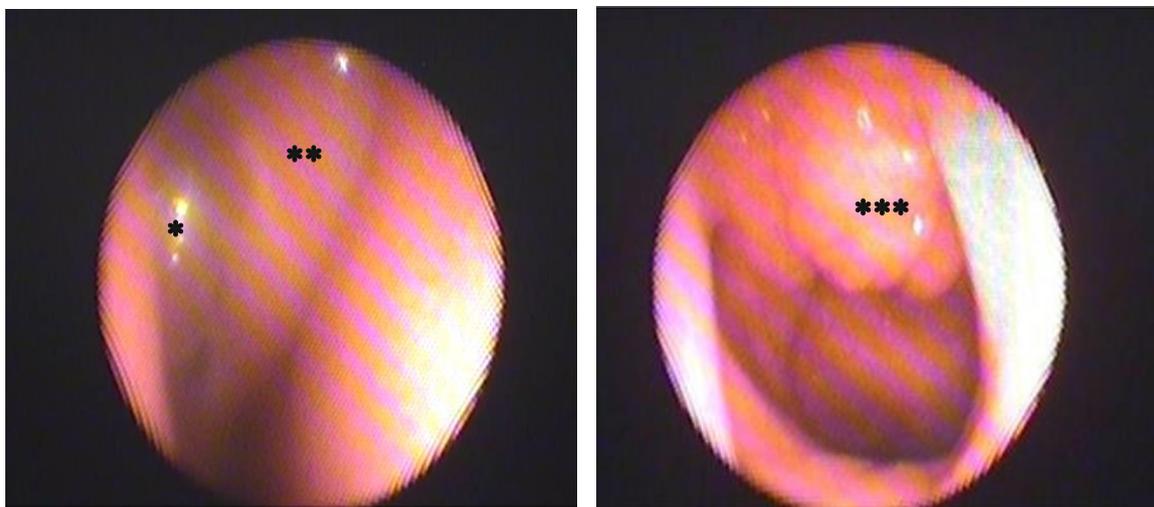
Динамического наблюдения и лечения у оториноларинголога рекомендовано не было.

На следующую консультацию в Центр МВ ребёнок поступил спустя два года в 2018 году. Ребёнок был направлен на консультацию врача-оториноларинголога в Центре муковисцидоза для проведения эндоскопического исследования полости носа и носоглотки.

При осмотре пациентка предъявляла жалобы пациентки на выраженное затруднение носового дыхания. За последние 12 месяцев у пациентки 6 эпизодов обострения риносинусита. По результатам микробиологического исследования в отделяемом из бронхов выделена флора: *S. aureus* 10*5, а по результатам посева отделяемого из полости носа *S. aureus* 10*5.

При объективном осмотре ЛОР-органов определяется отек слизистой оболочки средних и нижних носовых раковин, слизисто-гнойное отделяемое, преимущественно в области среднего носового хода. После анемизации и промывания полости носа методом перемещения по Proetz проведено эндоскопическое обследование полости носа, носоглотки. В полости носа выявлена полипозная ткань, обтурирующая средний носовой ход, но не пролабирующая в

общий носовой ход, что соответствует I степени назального полипоза слева и справа по L.V. Johansen. В носоглотке визуализирована ткань аденоидов, которая перекрывает просвет хоан на 1/3 и не пролабирует в хоаны (рисунок 27).



А

Б

Рисунок 27 — Эндоскопическая картина полости носа и носоглотки пациентки Г от 2018 г.: А — область остиомеатального комплекса, Б — носоглотка

* — назальный полип, ** — средняя носовая раковина, *** — глоточная миндалина

В Центре муковисцидоза ребёнку проведено определение ФВД, в результате чего выявлено снижение показателей ФВД по обструктивному типу средней степени тяжести, проба с бронхолитиком положительная (рисунок 28).

Спирометрия + проба

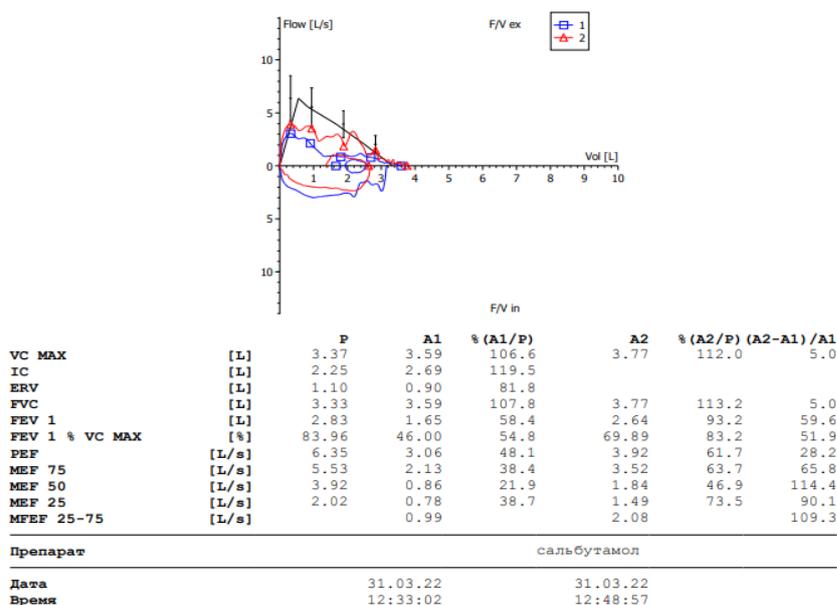


Рисунок 28 — Определение ФВД пациентки Г от 30.09.2018

Установлен диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма средней тяжести. Хронический обструктивный гнойный бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический полипозный риносинусит, обострение, Гипертрофия аденоидов 1 ст.

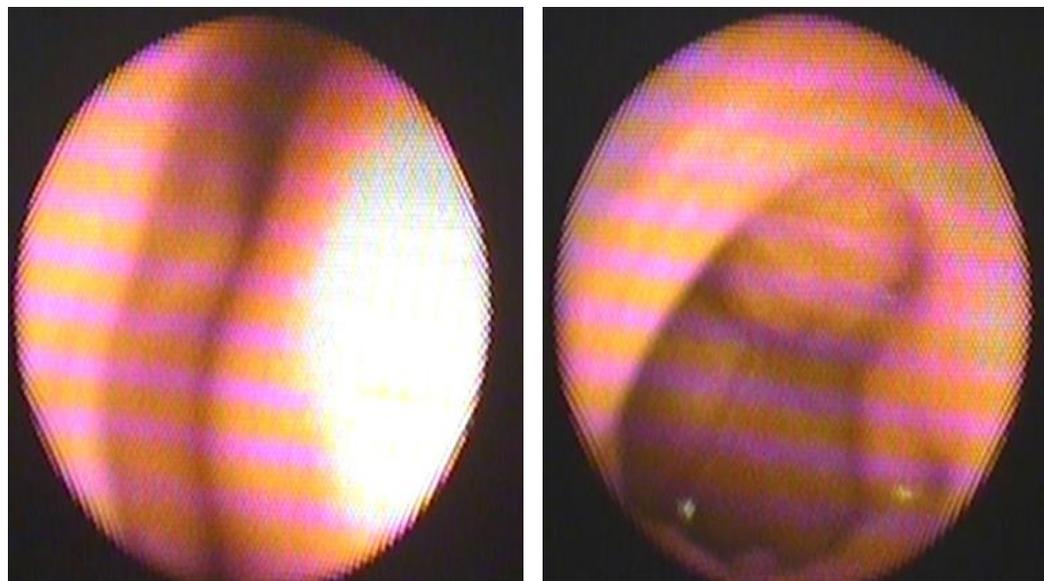
Рекомендовано лечение, включающее:

- Ежедневные объемные промывания носа с изотоническим раствором NaCl объемом не менее 200 мл постоянно
- Фрамицетин интраназально по 1 дозе 3 раза в день на 14 дней
- Мометазона фуруат интраназально по 1 дозе 2 раза в день длительно
- Ингаляции с тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом по 250 мг через Pari sinus™ 2 раза в день на 6 дней, Фрамицетин интраназально по 1 дозе 3 раза в день на 14 дней
- Впервые назначен препарат дорназа альфа по 1,25 мг в каждую половину носа в виде интраназальных ингаляций через Pari sinus™ 1 раз в день до повторного осмотра. Рекомендовано продолжить базисную терапию, назначенную врачом — специалистом по муковисцидозу в полном объеме, в том числе продолжить выполнение эндобронхиальных ингаляций с препаратом дорназа альфа.

Повторный осмотр ребёнка врачом-оториноларингологом в Центре МВ состоялся спустя год в 2019 г. На фоне назначенной терапии отмечалась положительная динамика. На момент осмотра жалобы на умеренное периодическое затруднение носового дыхания. За последний год отмечено 2 эпизода обострения риносинусита. При микробиологическом исследовании бронхиального секрета определяется *S. aureus* 10*4, в отделяемом из полости носа — *S. aureus* 10*5. Таким образом, с 2018 года отмечается элиминация *P. aeruginosa*.

При ЛОР-осмотре: носовое дыхание не затруднено, определяется умеренный отек нижних носовых раковин, полипозно изменённая слизистая оболочка полости носа не определяется, что соответствует 0 степень по L. V. Johansen, умеренное количество слизистого отделяемого в полости носа в общих и средних носовых ходах. В носоглотке ткань аденоидов перекрывает ее просвет на 1/5 — 1/4, не пролабирует в хоаны (рисунок 29).

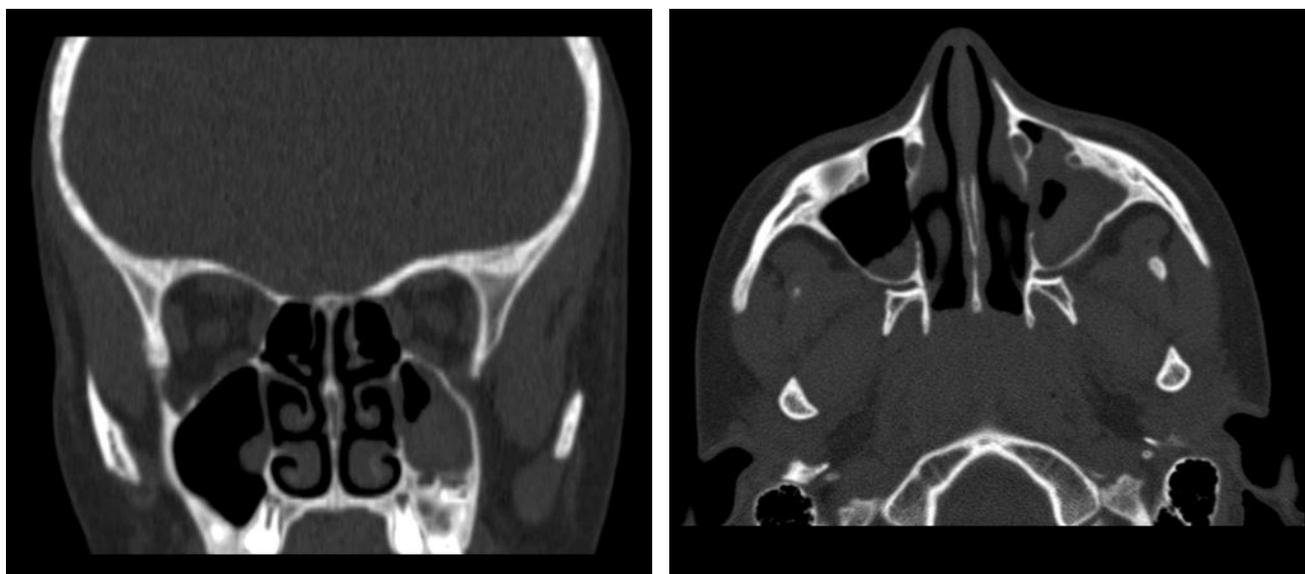
На КТ ОНП от 2019 г. отмечается положительная динамика в сравнении с исследованием 2015 г. По результатам оценки КТ исследования ОНП по шкале Lund-Mackay 5 баллов (рисунок 30).



А

Б

Рисунок 29 — Эндоскопическая картина пациентки Г от 2019 г.: А — область остиомеатального комплекса (полипозно измененная слизистая оболочка не определяется), Б — носоглотка



А

Б

Рисунок 30 — КТ исследование ОНП пациентки Г от 2019 г.: А — в коронарной проекции, Б — аксиальной проекции

По результатам определения ФВД отмечается положительная динамика: нарушения бронхиальной проходимости по обструктивному типу. ОЕЛ, ЖЕЛ в

пределах нормы. Проба с сальбутамолом 400 мкг — отрицательная. В динамике — существенный прирост ОФВ₁% (рисунок 31).

Бодиплетизмография

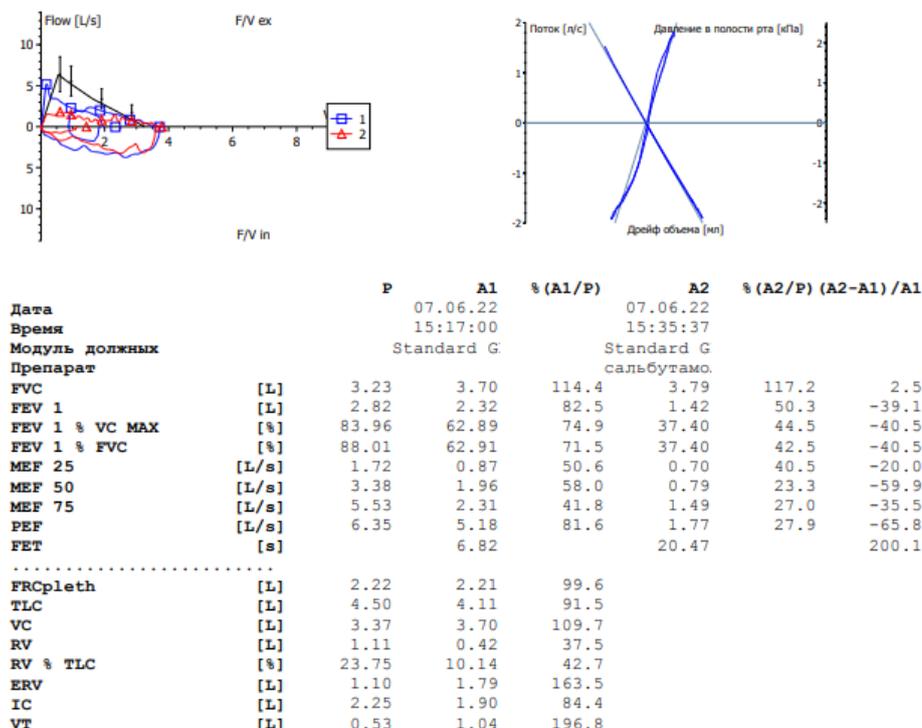


Рисунок 31 — Определение ФВД пациентки Г от 30.09.2019

Диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма средней тяжести. Хронический обструктивный гнойный бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Хронический риносинусит.

Рекомендовано:

- ежедневные объемные промывания носа с изотоническим раствором NaCl объемом не менее 200 мл постоянно;
- Мометазона фураат интраназально по 1 дозе 2 раза в день длительно;
- Дорназа альфа по 1,25 мг в каждую половину носа интраназальные ингаляции через Pari sinus™ 1 раз в день длительно;
- при обострении — ингаляции с тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом через Pari sinus™ на 6 дней, Фрамицетин интраназально по 1 дозе 3 раза в день на 14 дней.

Анализируя представленный клинический случай, нужно отметить, что несмотря на наличие жалоб у ребёнка на затруднение носового дыхания, ринорею, пациент не был своевременно направлен лечащим врачом на консультацию к оториноларингологу, не была проведена адекватная диагностика патологии ЛОР – органов у пациента с МВ. В течение более, чем 4-х лет ребёнок не получал лечения по поводу хронического полипозного риносинусита, что, несомненно, отрицательно влияло на течение МВ и качество жизни ребёнка. Комплексное лечение, включающее сочетание интраназальной и эндобронхиальной муколитической терапии с базисной терапией муковисцидоза привело к улучшению носового дыхания, уменьшению частоты рецидивов ХРС и увеличению межрецидивного периода, улучшению показателей функции внешнего дыхания, а также позволило добиться эрадикации *P. aeruginosa*.

Этот пример показывает необходимость своевременного направления пациента с МВ к врачу-оториноларингологу, междисциплинарного взаимодействия лечащих врачей-специалистов по муковисцидозу с оториноларингологами и врачами смежных специальностей, что позволит обеспечить стабильно хороший результат лечения, а зачастую избежать хирургического вмешательства

Клинический пример № 2

Пациент К. мальчик, 2008 год рождения. В московском центре муковисцидоза наблюдается с 23.09.2018.

Клинический диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение. Хронический гнойно-обструктивный бронхит. ДН 0 степени. Пневмофиброз. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Хронический полипозный синусит с назальным полипозом 3–4 ст.

Микробиологический диагноз: интермиттирующий высев синегнойной палочки, однократный высев *B. ceracia complex*.

Генетический диагноз: F508 del\ F508 del

Из анамнеза известно, что диагноз «Муковисцидоз» установлен в возрасте 2 месяцев на основании положительного результата неонатального скрининга на

муковисцидоз, положительного результата потового теста. В течение первого года жизни перенес пневмонию, синдром псевдо Барттера. До 10 лет наблюдался по месту жительства. Прогрессирующее затруднение носового дыхания беспокоит с 5 лет, наблюдался у оториноларинголога по месту жительства не регулярно. Диагноз хронический риносинусит с назальным полипозом выставлен в возрасте 7 лет, по этому поводу получал периодическое местное лечение препаратом Мометазона фураат курсами по 1 месяцу 1–2 раза в год без существенной положительной динамики.

Наблюдается в центре муковисцидоза не постоянно. На консультации в Центре муковисцидоза был в 2018 году и в сентябре 2020 г. С 2018г. по 2020г. по результатам микробиологического исследования определялся высев синегнойной палочки, получал ингаляции колестиметата натрия по 1 млн в течение 8 мес., с декабря по август 2020 г. С 2018 г. ребёнок постоянно получал вторую дозу препарата дорназа альфа в виде интраназальной ингаляции по 1,25 мг в каждую половину носа. Препарат был назначен педиатром, без рекомендаций осмотра ЛОР-врачом.

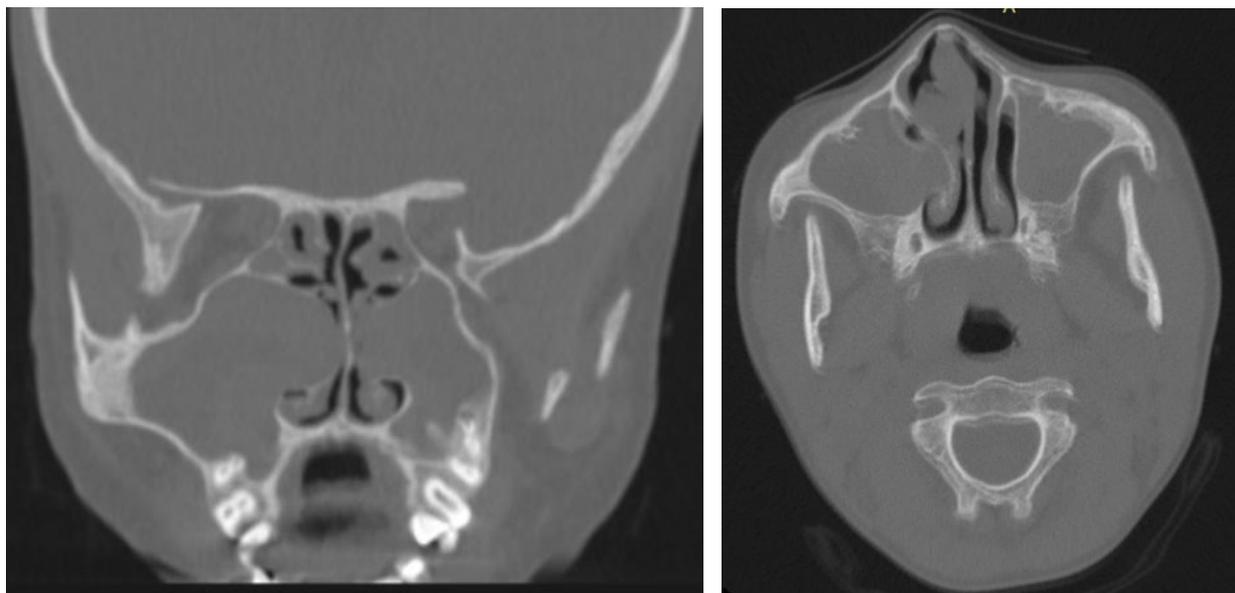
В течение 2020 г. несколько раз болел ОРВИ, без обострения хронического бронхолегочного процесса. С начала сентября 2020 года родители отмечают усиление кашля, постоянное слизисто-гнойное отделяемое из носа, увеличение объема мокроты. Получал курсы системной антибактериальной терапии. В посеве отделяемого нижних дыхательных путей от 27.11.2020 получен рост *V. serasia complex*. На фоне антибактериальной терапии в последующих посевах роста *V. serasia complex* не получено. В посеве отделяемого нижних дыхательных путей от 30.03.2021 отмечается рост *P. Aeruginosa* 10*6.

До 2021 года наблюдался у ЛОР-врача по месту жительства, диагностическая эндоскопия полости носа и носоглотки не проводилась, на проведение КТ-исследования ОНП пациент не направлялся. Впервые осмотрен врачом-оториноларингологом в Центре МВ в марте 2021 г.

На момент оториноларингологического осмотра ребёнок предъявлял жалобы на резкое затруднение носового дыхания. При объективном осмотре с проведением

эндоскопии полости носа и носоглотки: носовое дыхание резко затруднено, носовые ходы сужены, определяется отек нижних носовых раковин, назальный полипоз слева 3, справа 4 степень по L. V. Johansen, умеренное количество слизисто-гнойного отделяемого. В носоглотке ткань аденоидов атрофична.

На КТ ОНП — признаки хронического полисинусита, назального полипоза, деструкции медиальных стенок верхнечелюстных пазух с обеих сторон. По результатам оценки КТ исследования ОНП по шкале Lund-Mackay 16 баллов (рисунок 32).



А Б
Рисунок 32 — КТ исследование ОНП пациента К от 2021 г.: А — в коронарной проекции, Б — аксиальной проекции

При выполнении ФВД получены следующие данные, отражающие бронхолегочную патологию: ФЖЕЛ% — 95 %, ОФВ₁% — 83 %, нарушения бронхиальной проходимости по обструктивному типу. По результатам микробиологического исследования от 10.03.2021 в бронхиальном отделяемом определяется *Candida spp.*, *V. ceracia complex* 10*5, *P.aeruginosa* 10*6. При посеве отделяемого из полости носа отмечен рост *P.aeruginosa* 10*5.

Ребёнку установлен диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение. Хронический гнойно-обструктивный бронхит. ДН 0 степени. Пневмофиброз. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Хронический риносинусит с назальным полипозом 3–4 ст.

Была рекомендована следующая терапия:

- ежедневные объемные промывания носа с изотоническим раствором NaCl объемом не менее 200 мл постоянно;
- Мометазона фуроат интраназально по 1 дозе 2 раза в день длительно;
- при обострении риносинусита: ингаляции с тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом через Pari sinus™ на 6 дней, Фрамицетин интраназально по 1 дозе 3 раза в день на 14 дней.
- Дорназа альфа по 1,25 мг в каждую половину носа интраназальные ингаляции через Pari sinus™ 1 раз в день длительно. Назначенную лечащим врачом педиатром Центра муковисцидоза базисную терапию рекомендовано выполнять в полном объеме, в том числе продолжить выполнение эндобронхиальных ингаляций с препаратом дорназа альфа.

На повторный осмотр оториноларинголога в Центре МВ ребёнок поступил через 7 месяцев, в октябре 2021 г.

На фоне проводимой терапии состояние ребёнка без существенной динамики. На момент осмотра отмечаются жалобы на резкое затруднение носового дыхания, слизисто-гнойное отделяемое в полости носа. По результатам микробиологического исследования от 10.03.2021 в бронхиальном секрете определяется *S. aureus* 10*4, *P.aeruginosa* 10*6, в отделяемом из полости носа отмечен рост *S. aureus* 10*5.

При объективном оториноларингологическом осмотре с проведением эндоскопического осмотра полости носа и носоглотки отмечено резкое затруднение носового дыхания, умеренный отек нижних носовых раковин, сужение носовых ходов, назальный полипоз слева — 3, справа — 4 степень по L. V. Johansen, умеренное количество слизисто-гнойного отделяемого. В носоглотке ткань аденоидов атрофична (рисунок 33).

Сохраняется резкое затруднение носового дыхания, нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу. Ребенок направлен на оперативное лечение в ФГБУ НМИЦО ФМБА России.



А



Б

Рисунок 33 — Эндоскопическая картина полости носа пациента К от 2021 г.: А — Преддверие полости носа слева, назальный полипоз 3 степени, Б — Область остиомеатального комплекса справа, назальный полипоз 4 степени

* — назальный полип, ** — средняя носовая раковина

По результатам проведенной спирометрии сохраняется нарушение дыхательной функции: ФЖЕЛ% — 94 %, ОФВ1% — 76 %, нарушения бронхиальной проходимости по обструктивному типу (рисунок 34).

Параметр	Должны	НГН	Лучшая	Попытка 2	Попытка 1	Попытка	%
ФЖЕЛ [L]	3,39	2,86	3,17	3,17	3,12	3,12	94
ОФВ1 [L]	2,88	2,39	2,18*	2,16*	2,18*	2,22*	76
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,845	0,769	0,686*	0,682*	0,699*	0,710*	81
СОС25-75% [L/s]	3,57	2,69	1,01*	1,01*	1,48*	1,51*	28
PEF [L/s]	6,46	4,92	5,76	5,76	5,20	5,53	89
ВФвд [s]	-	-	6,2	6,2	7,1	7,2	-
ОФвд [L]	3,39	2,86	1,68*	1,68*	0,44*	1,92*	50
PIF [L/s]	-	-	2,86	2,86	0,91	2,98	-

Качество Сессии До С (ОФВ1 Var=0,01L (0,6%); ФЖЕЛ Var=0,06L (1,9%))
 Интерпретация системы До Умеренная обструкция
 * Указывает на значение вне нормального диапазона или на существенное последующее изменение.

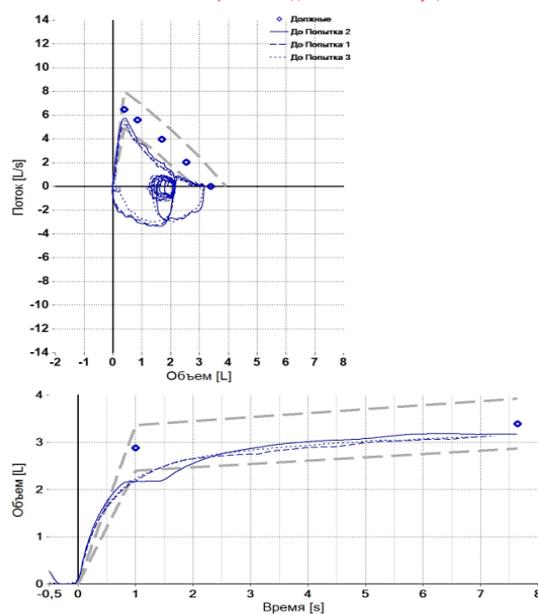


Рисунок 34 — Определение ФВД пациента К от 14.10.2021

Клинический диагноз: Муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение. Хронический гнойно-обструктивный бронхит. ДН 0 степени. Пневмофиброз. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Хронический полипозный синусит с назальным полипозом 3–4 ст.

Сохранялось резкое затруднение носового дыхания, нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу. Ребенок направлен на оперативное лечение в ФГБУ НМИЦО ФМБА России.

В декабре 2021 года в НМИЦО ФМБА проведено хирургическое лечение в объеме: полипотомия, полисинусотомия.

В послеоперационном периоде ребёнок в течении первого месяца наблюдался врачом-оториноларингологом в Центре муковисцидоза с проведением saniрующих процедур полости носа и околоносовых пазух: аспирационный туалет полости носа и околоносовых пазух, введение лекарственных препаратов. Проводилось обучение родителей выполнять ирригационно-элиминационную терапию полости носа и ОНП. Ребёнок получал базисную терапию МВ.

Затем каждые шесть месяцев в течении двух лет пациент приглашался на приём ЛОР-врача в центр муковисцидоза для динамического наблюдения и коррекции консервативной терапии. За время наблюдения отмечался один эпизод обострения ХРС, купированный при назначении системной и топической антибактериальной терапии.

Анализируя данный клинический случай, необходимо отметить ошибки маршрутизации и лечения пациента. Пациент не был своевременно направлен на консультацию к оториноларингологу. Только в возрасте 5-ти лет был осмотрен оториноларингологом, но не проведена диагностическая эндоскопия полости носа и носоглотки, были назначены только интраназальные кортикостероидные препараты, что не являлось адекватной терапией для пациента с МВ и ХРСсНП. Только в возрасте 13-ти лет ребенок был консультирован оториноларингологом с проведением диагностической эндоскопии, КТ исследованием ОНП, назначена адекватная интраназальная терапия. Однако, назначение интраназальной и эндобронхиальной ингаляционной муколитической терапии в комбинации с базисной терапией МВ, но на фоне назального полипоза 3–4 степени не привело к клиническому улучшению.

Было проведено хирургическое лечение по поводу хронического полипозного риносинусита с последующей поддерживающей комбинированной интраназальной и эндобронхиальной ингаляционной муколитической терапией препаратом дорназа альфа. Постоянное наблюдение ребёнка у оториноларинголога как в раннем послеоперационном периоде, так и в динамике, проведение ирригационно-элиминационных манипуляций, коррекция терапии совместно с лечащим врачом позволили добиться стойкой улучшения течения муковисцидоза и улучшение качества жизни пациента.

Анализ двух клинических случаев показывает отсутствия междисциплинарного взаимодействия врачей, занимающихся лечением пациентов с МВ, с оториноларингологами. Существует недооценка врачами негативного влияния хронического риносинусита на течение такого тяжелого заболевания, как муковисцидоз. Именно поэтому, пациенты своевременно не направляются на

консультацию к оториноларингологу и долгие годы не получают необходимого лечения, что ещё больше ухудшает качество жизни детей с муковисцидозом.

Можно отметить большую эффективность комплексной терапии риносинусита у детей с МВ с включением двух ингаляций препарата дорназа альфа в виде интраназальных и эндобронхиальных ингаляций и базисной терапии муковисцидоза на ранних стадиях заболевания ОНП. Данная терапия эффективна в случае отсутствия значительной обтурации области остиомеатального комплекса, которая препятствует доставке муколитических, топических антибактериальных и интраназальных глюкокортикостероидных препаратов в полость околоносовых пазух.

Пациенты, постоянно наблюдающиеся с раннего возраста не только лечащим врачом-педиатром, но и оториноларингологом в Центре муковисцидоза с проведением регулярного эндоскопического осмотра полости носа и носоглотки, получают полноценное комплексное лечение патологии верхних и нижних дыхательных путей, а также сопутствующей соматической патологии. Это свидетельствует о необходимости междисциплинарного подхода к лечению пациентов с МВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большие успехи в лечении муковисцидоза за последние годы привели к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов с этой тяжелой полиорганной патологией. Поражение околоносовых пазух проявляется в форме хронического риносинусита, который может протекать также в виде хронического риносинусита с назальным полипозом. Хронический риносинусит является одним из самых частых проявлений муковисцидоза, значительно ухудшающее течение основного заболевания и качество жизни пациентов.

Хронический риносинусит у детей при муковисцидозе возникает в раннем возрасте и имеет тенденцию к усугублению тяжести течения с возрастом. ХРС у взрослых пациентов с муковисцидозом диагностируется практически в 100 % случаев. На основании проведенного анализа литературы выявлена значительная гиподиагностика ЛОР-патологии у детей с МВ. Более того, в Регистре больных МВ в Российской Федерации за 2018 г. отсутствуют эпидемиологические данные по распространенности ХРС. В Регистр больных муковисцидозом внесены только данные, касающиеся распространенности хронического риносинусита с назальным полипозом, частота выявления которого составила 27,03 %. Последнее связано с отсутствием междисциплинарного взаимодействия и настороженности врачей в отношении значимости наличия патологии полости носа и околоносовых пазуху у пациентов с МВ в усугублении тяжести течения муковисцидоза, что способствует несвоевременному выявлению ринологической патологии и назначению адекватной терапии. Несомненно, раннее выявление и своевременное начало лечения детей с хроническим риносинуситом на фоне МВ является чрезвычайно важной задачей, способствующей улучшению качества жизни пациентов с этой тяжёлой патологией.

Целью проведённого исследования явилось 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.

Диссертационная работа выполнена на трёх клинических базах: на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», ГБУЗ МО Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области, ФГБНУ «Медико-генетического научного центра им. академика Н. П. Бочкова».

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер, было разделено на 4 этапа, в ходе которых были решены поставленные задачи.

Было проведено сравнение данных о распространенности патологии полости носа и околоносовых пазух у детей на самой большой на данный момент выборке пациентов детского возраста, проживающих в различных регионах Российской Федерации.

На первом этапе было выполнено ретроспективное исследование на основании данных национального Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации за 2018г. В этой части исследования проведен анализ данных 2216 пациентов, включённых в Регистр в возрасте от 0 до 18 лет для выявления распространённости хронического риносинусита у детей с муковисцидозом и определения влияния хронического риносинусита с назальным полипозом на тяжесть течения муковисцидоза как полиорганной патологии. Оценка соматического статуса и определение влияния ХРСсНП на тяжесть течения муковисцидоза у детей и усугубление течения полиорганной патологии проводилась в 2 группах пациентов: в I группу вошло 599 детей с ХРСсНП, во II группу включено 1617 детей без ХРСсНП

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, в региональных центрах муковисцидоза для оценки влияния хронического риносинусита на качество жизни детей с муковисцидозом.

На третьем этапе проведено одномоментное проспективное исследование, в рамках которого было осмотрено 245 детей с выполнением эндоскопического обследования, наблюдающихся в центре муковисцидоза ГБУЗ МО НИКИ Детства МЗ МО, а также поступивших на хирургическое лечение в отделение детской оториноларингологии и медицинской реабилитации ФГБУ НМИЦО ФМБА России для выявления распространённости хронического риносинусита у детей с муковисцидозом в Российской Федерации.

На четвертом этапе, который выполнен в виде одномоментного ретроспективного когортного исследования, проведена оценка эффективности сочетания эндобронхиального метода подачи препарата дорназа альфа и интраназальных пульсирующих ингаляций у 71 ребёнка с ХРСсНП при МВ для проведения оценки клинической эффективности 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.

В рамках исследования была впервые определена частота выявления ХРС у детей с МВ в Российской Федерации, которая составила 64,0 % по данным анкетирования и 81,6 % по результатам клинического осмотра.

Определена частота встречаемости ХРСсНП на основании анкетирования законных представителей детей с МВ, которая составила 34%, что в 1,3 раза больше сведений, представленных в Регистре больных муковисцидозом в Российской Федерации 2018 г.

При оториноларингологическом осмотре с выполнением эндоскопического обследования полости носа и носоглотки ХРСсНП был диагностирован у 123 (50,20 %) пациентов, что вдвое превышает данные, указанные в Регистре больных МВ в РФ 2018г. У 71 (57,7 %) ребенка диагностирована 1 степень назального

полипоза, 2 степень назального полипоза определена у 29 (23,6 %) детей, 3 степень назального полипоза выявлена у 14 (11,4%) детей, а 4 степень назального полипоза — у 9 (7,3 %) детей.

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

Гиподиагностика ХРС также связана с тем, что дети с муковисцидозом, у которых не отмечается жалоб со стороны ЛОР-органов, не наблюдаются оториноларингологом, им не проводится диагностическое эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки и своевременная терапия.

Результаты, полученные в ходе нашего исследования при изучении данных 2216 детей, включенных в Регистр больных МВ РФ 2018г., достоверно показали негативное влияние хронического риносинусита с назальным полипозом на тяжесть течения муковисцидоза как полиорганной патологии и прогноз заболевания. Все дети были разделены на две группы: I группа составила 599 пациентов с установленным диагнозом «хронический риносинусит с назальным полипозом»; II группа составила 1617 детей без хронического риносинусита с назальным полипозом.

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 на основании выделения патогенной микрофлоры из нижних отделов

респираторного тракта. У детей с МВ и установленным диагнозом ХРСсНП достоверно чаще, чем без назального полипоза выявлялось хроническое и интермиттирующее инфицирование *P. aeruginosa* ($p < 0,01$ и $p = 0,023$ соответственно), а также *S. aureus*, в том числе метициллин резистентный *S. aureus* (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 отсутствии назального полипоза, 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 ($p < 0,01$). Преобладание в группе пациентов с ХРСсНП таких осложнений МВ, как поражение печени, в том числе с развитием цирроза, развитие остеопороза и муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета на первый взгляд не находит патогенетического обоснования. Однако преобладание среди детей с ХРСсНП гомозигот по варианту F508del в гене *CFTR* может приводить к увеличению частоты возникновения данных осложнений. Нельзя исключить, что наличие ХРСсНП может являться провоцирующим фактором для возникновения выше указанных осложнений.

При сравнении схем лечения пациентов с ХРСсНП при МВ выявлено более частое применение продолжительных (более 3 месяцев) курсов внутривенных ($p < 0,01$) и ингаляционных ($p < 0,01$) антибактериальных препаратов, чем у пациентов без ХРСсНП, а также более частое назначения субингибирующих доз системных антибактериальных препаратов группы макролидов ($p=0,02$). 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 ($p < 0,01$).

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. Полученные данные подтверждают связь инфекционно-воспалительного процесса в верхних и нижних отделах дыхательных путей, что позволяет рассматривать ОНП как резервуар патогенной флоры и источник нисходящей контаминации.

Оценка качества жизни детей с муковисцидозом и ХРС в Российской Федерации была проведена на основе анкетирования родителей и законных представителей 389 детей с муковисцидозом. В результате сравнительной оценки данных, полученных в ходе проведенного анкетирования, становится очевидным негативное влияние ХРС на клинический статус, а также качество жизни детей с муковисцидозом. 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. 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.

У пациентов с ХРС при МВ выявлено более выраженное усиление клинических признаков патологии полости носа и ОНП, чем без ХРС, таких как: ринорея, постназальный затёк, назальная обструкция, кашель в дневное время, головная боль, болезненность в области пазух на 19,11% ($p=0,000$); увеличение выраженности затруднения носового дыхания на 13,81% ($p=0,001$); усиление проявлений аллергии (чихания, зуда, раздражения носа / глаз, слезотечения) на 18,42% ($p=0,002$).

Показано, что у пациентов с ХРС при МВ значительно ухудшается эмоциональный статус, проявляющийся в виде раздражительности, фрустрации, тоски, беспокойства или проблем со сном вследствие затруднения носового дыхания на 16,72% ($p=0,002$), чем у пациентов без ХРС. У детей с ХРС при МВ отмечается ограничение 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 качества жизни по шкале ВАШ также была ниже у пациентов с ХРС, чем у пациентов без ХРС на 12,27% ($p=0,037$).

Операции на околоносовых пазухах были выполнены у 22 (13,5 %) детей из 245 осмотренных и у 81 ребенка из 375 (21,6 %) по результатам анкетирования. 8 (2,1 %) детям была выполнена операция на верхнечелюстной пазухе «открытым» способом по Колдуэл-Люку, а 73 (19,5 %) пациентам проведено оперативное лечение с использованием эндоскопического контроля, что говорит о положительных тенденциях в отношении хирургических подходов к лечению пациентов с ХРС.

По данным, полученным при анкетировании родителей, выявлено, что КТ исследование ОНП было выполнено лишь у 71 % детей, а патология ОНП на основании данного метода обследования выявлена у 59,7 % респондентов.

Наше исследование показало, что использование валидированного опросника для определения влияния ХРС на качество жизни может быть полезным для принятия решений относительно тактики лечения пациентов с МВ.

Для решения четвертой задачи нашего исследования была проведена оценка клинической эффективности предложенного нами метода лечения детей с муковисцидозом с включением дополнительных к эндобронхиальным ингаляциям интраназальных пульсирующих ингаляций с топическим муколитическим препаратом дорназа альфа. Проведено сравнение результатов, полученных при обследовании 71 пациента с МВ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от полученной терапии. В группу I включено 28 детей с ХРСсНП при МВ, которые получали в 2016 г. одну ингаляцию дорназы альфа через мундштук для доставки муколитического препарата в нижние отделы дыхательных путей. В группу II вошло 43 ребенка, которые в 2021 г. получали две ингаляции дорназа альфа: и интраназальную и эндобронхиальную. Обе группы были разделены на подгруппы в зависимости от возраста: подгруппа (а) в возрасте от 6 до 12 и подгруппа (б) в возрасте от 13 до 18 лет.

В оценку соматического статуса пациентов были включены следующие показатели: антропометрические показатели (рост, масса детей, ИМТ); показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ); наличие осложнений; объем консервативной терапии; продолжительность госпитализации; частота необходимости выполнения оперативных вмешательств на ОНП.

Показатель массы тела в подгруппе IIa (23 пациента), получавших дополнительную к эндобронхиальным интраназальную ингаляцию был достоверно выше на 8,7 % ($p = 0,230$), чем в подгруппе Ia (15 детей), получавших только эндобронхиальную ингаляцию. В подгруппе IIa (20 детей) показатель массы тела был выше на 7,3% ($p = 0,297$), чем в подгруппе Ib (13 детей).

При сравнении показателей роста у детей также была выявлена положительная динамика при назначении дополнительной ингаляции. В подгруппе IIa, получавших две ингаляции, рост оказался больше на 3,6 %, чем в подгруппе Ia ($p = 0,240$), а у детей подгруппы Ib на 2% больше, чем в подгруппе IIb ($p = 0,342$).

Показатели ФВД, в процентах от должных значений также были лучше при назначении дополнительной интраназальной пульсирующей ингаляции (группа II): ОФВ₁% у детей из подгруппы IIa больше на 9,53 % ($p=0,048$), чем из подгруппы Ia, а у детей, составивших подгруппу IIб, данный показатель больше на 10,30%, чем в подгруппе Ib ($p = 0,049$). Показатель ФЖЕЛ% у детей, включенных в подгруппу IIa выше, чем у пациентов подгруппы Ia на 6,50% ($p=0,041$), а у детей составивших подгруппу IIб данный показатель больше, чем в подгруппе Ib на 6,66% ($p=0,038$).

За 5 лет наблюдений в группе I хирургическое лечение потребовалось 4 детям, а в группе II за тот же срок был прооперирован 1 ребенок ($p=0,048$).

Уменьшилась продолжительность назначения внутривенной антибактериальной терапии у детей в группе II, получавших две ингаляции. Так, длительность внутривенной антибактериальной терапии составила: в подгруппе Ia — 9,8 дней за год на 1 человека и 9,2 дня за год на 1 человека — в подгруппе IIa; и 9,6 дней на 1 человека — в подгруппе Ib, против 4,85 дней за год на человека — в подгруппе IIб ($p=0,008$).

Продолжительность госпитализации у детей из группы II была достоверно меньше ($p=0,048$) и составила: в подгруппе Ia — 120 койко-дней (8 койко-дней на человека) в год против 177 (7,6 койко-дней на человека) в подгруппе IIa; в подгруппе Ib — 80 дней всего (6,1 койко-дней на человека) против 67 (3,4 койко-дней на человека) в подгруппе IIб.

Достоверное повышение показателей спирометрии, тенденция к увеличению антропометрических показателей, снижение частоты назначения антибактериальной терапии, снижение продолжительности госпитализации, уменьшение частоты проведённых хирургических вмешательств на ОНП у детей двух возрастных групп, в которых применялся предложенный нами метод консервативной терапии с включением дополнительной к эндобронхиальным интраназальной пульсирующей ингаляции с муколитическим препаратом дорназа альфа говорит о клинической эффективности примененного вида терапии.

На основании результатов исследования, был разработан клинико-диагностический алгоритм междисциплинарного ведения пациентов с

муковисцидозом, позволяющий своевременно выявить патологию полости носа и околоносовых пазух, определить адекватную тактику лечения, способствующую ослаблению тяжести течения муковисцидоза как полиорганной патологии и улучшению качества жизни пациентов.

При выявлении диагноза муковисцидоз пациент направляется в Центр муковисцидоза для дальнейшего наблюдения и лечения специалистами междисциплинарной бригады. После осмотра ребенка лечащим врачом-педиатром или пульмонологом, пациент должен быть направлен на консультацию к оториноларингологу. При каждом осмотре пациента оториноларингологом выполнение эндоскопического исследования полости носа и носоглотки является обязательным. Частота амбулаторного наблюдения должна составлять 1 посещение раз в 6 месяцев или чаще, при наличии обострений ХРС.

При выявлении признаков риносинусита и отсутствии выраженной обтурации остиомеатального комплекса полипозно измененной слизистой оболочкой оториноларингологом совместно с лечащим врачом пульмонологом разрабатывается тактика ведения пациента с выбором объёма консервативной терапии. Помимо базисной терапии МВ в схему лечения должны быть включены ингаляции с муколитическим препаратом дорназа альфа как для терапии нижнего отдела дыхательных путей, так и пульсирующие интраназальные ингаляции для доставки препарата в полость носа и околоносовых пазух.

При отсутствии положительной клинической динамики от проводимой консервативной терапии у пациентов с ХРСсНП при МВ необходимо выполнить КТ исследование ОНП, по результатам которого определяется дальнейшая лечебная тактика. Врачами междисциплинарной бригады решается вопрос эффективности проводимой терапии, дальнейшей тактике ведения и динамическом наблюдении пациента.

Тесное междисциплинарное взаимодействие оториноларингологов с врачами-педиатрами специалистами по МВ, применение современных диагностических и хирургических технологий позволяет добиться уменьшения частоты рецидивов

полиорганной патологии у больных МВ, снижения частоты необходимости проведения хирургического лечения и улучшения качества жизни пациентов.

При наличии показаний к оперативному лечению пульмонологом и оториноларингологом разрабатывается схема предоперационного и послеоперационного ведения пациента, включающая подбор системной антибактериальной терапии. Чрезвычайно важным в плане предоперационной подготовки пациента является профилактика обострений легочной патологии.

Известно, что несмотря на успешно проведенное хирургическое вмешательство, ХРСсНП у детей с МВ имеет тенденцию к рецидивирующему течению, что требует динамического наблюдения пациента оториноларингологом. В связи с этим для выбора адекватной тактики лечения в клинико-диагностический алгоритм ведения пациентов с МВ включен динамический осмотр пациента врачом оториноларингологом.

В послеоперационном периоде назначается консервативная терапия, включающая: регулярные объемные промывания полости носа солевыми растворами; применение топических и/или системных антибактериальных препараты. Подбор антибактериальной терапии выполняется с учетом результатов микробиологического исследования патологического отделяемого нижних отделов дыхательных путей и материала, полученного интраоперационно. Назначаются интраназальные глюкокортикостероидные препараты, муколитические препараты, в том числе в виде пульсирующих интраназальных ингаляций.

После проведенного хирургического вмешательства необходимо амбулаторное наблюдение пациента оториноларингологом для проведения различных ЛОР-манипуляций по ирригационно-элиминационной терапии полости носа и околоносовых пазух, включая промывания околоносовых пазух через послеоперационные соустья.

Помимо наблюдения в раннем послеоперационном периоде, требуется регулярное амбулаторное наблюдение оториноларинголога. Консультация оториноларинголога с обязательным эндоскопическим исследованием полости носа и носоглотки должна проводиться с периодичностью раз в шесть месяцев или

чаще (при наличии жалоб) для оценки состояния полости носа, предотвращения рецидивов развития хронического риносинусита и коррекции терапии.

Подводя итог выполненной работы, можно констатировать, что проведённый нами клинический анализ позволил комплексно оценить состояние проблемы ХРС у детей с МВ в РФ. Наше исследование показало, что в настоящее время отсутствует междисциплинарный подход в ведении пациентов с МВ, существует недооценка врачами значимости влияния патологии околоносовых пазух на качество жизни детей с МВ и, как следствие, наличие гиподиагностики ХРС и несвоевременное оказание адекватной лечебной помощи. Для решения данной проблемы необходимо усилить междисциплинарное взаимодействие специалистов по МВ и врачей-оториноларингологов.

В результате проведённого исследования доказано, что хронический риносинусит с назальным полипозом оказывает негативное влияние на тяжесть полиорганной патологии у пациентов с муковисцидозом, что проявляется увеличением числа внелегочных осложнений муковисцидоза, усилением контаминации нижних отделов дыхательных путей бактериальной флорой; увеличение лекарственной нагрузки на пациента и продолжительности госпитализации.

Показано, что у детей с ХРС или ХРСсНП при МВ возникает ухудшение как физического, так и эмоционального состояния. Дети с МВ могут испытывать эмоциональные трудности как в связи с тяжестью заболевания, так и с необходимостью выполнения многочисленных терапевтических процедур с целью лечения полиорганной патологии.

Предложенный метод лечения пациентов с хроническим риносинуситом при муковисцидозе с включением дополнительно к эндобронхиальным ингаляциям интраназальных пульсирующих ингаляций с муколитическим препаратом дорназа альфа показал свою клиническую эффективность, выраженную в улучшении показатели функции внешнего дыхания, уменьшении потребности в назначении курсов внутривенной антибактериальной терапии и снижении частоты хирургических вмешательств у детей.

Для решения проблемы междисциплинарного взаимодействия врачей в ведении детей с МВ нами был разработан клинико-диагностический алгоритм, способствующий адекватной маршрутизации пациентов, раннему выявлению хронической патологии носа и околоносовых пазух. Предложенная клинико-диагностическая модель лечебной помощи детям является важной мерой профилактики рецидивов полиорганной патологии и улучшения качества жизни пациентов 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 показателя 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 клинико-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 1,25 мг 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелина, Е. Л. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год / Е. Л. Амелина ; под ред. Е.Л. Амелина [и др.]. — Москва : МЕДПРАКТИКА-М, 2020. — 68 с.
2. Баранов, А. А. Современные представления о диагностике и лечении детей с муковисцидозом / А. А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2015. — № 5 (12). — 589 с.
3. Барияк, В. В. Состояние слуха у детей с муковисцидозом : дис. ... канд. мед. наук / В. В. Барияк. — Москва, 2012. — С. 106.
4. Воронкова, А. Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа лечения хронического бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом : автореф. дис.. канд. мед. наук / А. Ю. Воронкова. — Москва, 2004. — 24 с.
5. Воронкова, А. Ю. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом / А. Ю. Воронкова [и др.] // Педиатрия. — 2019. — № 6 (98). — С. 111–117.
6. Капранов, Н. И. Системные и ингаляционные кортикостероиды в комплексном лечении бронхолегочных поражений у детей с муковисцидозом / Н. И. Капранов [и др.] // «Педиатрия» имени Г. Н. Сперанского. — 2009. № 1. — С. 60–68.
7. Капранов, Н. И. Муковисцидоз / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская ; под ред. Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская. — Москва : МЕДПРАКТИКА-М, 2014. — 672 с.
8. Каширская, Н. Ю. МУКОВИСЦИДОЗ. Издание 2-е., переработанное и дополненное / Каширская Н. Ю., под ред. Н.Ю.Каширской, Н.И.Капранова, Е.И.Кондратьевой, МЕДПРАКТИКА-М, 2021. 680 с.
9. Каширская, Н. Ю. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год / Н. Ю. Каширская ; под ред. Н. Ю. Каширской [и др.]. — Москва, 2019. — 68 с.

10. Каширская, Н. Ю. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год / Н. Ю. Каширская ; под ред. Н. Ю. Каширской [и др.]. — Москва : МЕДПРАКТИКА-М, 2021. — 68 с.

11. Кондратьева, Е. И. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / Е. И. Кондратьева ; под ред. Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова. — Москва : ООО «Компания БОРГЕС», 2016. — 205 с.

12. Кондратьева, Е. И. Генетические и иммунологические маркеры воспалительного процесса при муковисцидозе у детей / Е. И. Кондратьева [и др.] // Лечащий врач. — 2008. № 6. — С. 78–80.

13. Кондратьева, Е. И. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия / Е. И. Кондратьева, Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов ; под ред. Е. И. Кондратьева, Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов. — Москва, 2016. — 206 с.

14. Кондратьева, Е. И. Роль цитокинов семейства интерлейкина 1в формировании муковисцидоза и его осложнений / Е. И. Кондратьева, Г. Н. Янкина, Е. В. Лошкова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — № 6. — С. 77–82.

15. Пискунов, Г. З. Функциональная хирургия риносинусита : учебно-методическое пособие / Г. З. Пискунов. — Москва : ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», 2013. — 163 с.

16. Поляков, Д. П. Хирургическое лечение хронических полипозно - гнойных риносинуситов у детей с муковисцидозом / Д. П. Поляков, О. В. Карнеева, П. И. Белавина // Вестник клинической больницы № 51. — 2017. — Т. 5. — S1. — С. 35.

17. Поляков, Д. П. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков / Д. П. Поляков // Consilium Medicum. — 2015. — № 11 (17). — С. 94–98.

18. Поляков, Д. П. Риносинусохирургия у детей с муковисцидозом / Д. П. Поляков [и др.] // Голова и шея. — 2021. — Т. 9 (1). — С. 35–44.

19. Пухальский, А. Л. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом / А. Л. Пухальский, Г. В. Шмарина, Д. Д. Пухальская // Пульмонология (приложение по муковисцидозу). — 2006. — Прил. — С. 81–83.

20. Сагателян, М. О. Патология околоносовых пазух при муковисцидозе у детей : дис. ... канд. мед. наук / М. О. Сагателян. — Москва, 2010. — 134 с.
21. Ушакова, С. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом / С. Ушакова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2010. — № 5 (9). — С. 72–79.
22. Чернуха, М. Ю. Применение системы MALDI Biotyper и алгоритма микробиологической диагностики для идентификации неферментирующих микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей у больных муковисцидозом / М. Ю. Чернуха [и др.] // Клиническая микробиология и микробная химиотерапия. — 2017. — № 4 (19). — С. 327–334.
23. Чучалин, А. Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина // Пульмонология. — 2014. — № 6. — С. 11–23.
24. Aanaes, K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis / K. Aanaes // Journal of Cystic Fibrosis. — 2013. — № 12. — P. S1–S20.
25. Aanaes, K. Cystic Fibrosis and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management Cham / K. Aanaes. — Springer International Publishing, 2020. — P. 127–139.
26. Adjemian, J. Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Sputum Positivity in Patients with Cystic Fibrosis in the United States, 2010–2014 / J. Adjemian, K. N. Olivier, D. R. Prevots // Annals of the American Thoracic Society. — 2018. — № 7 (15). — P. 817–826.
27. Anamika, A. Atopy and Quality of Life in Pediatric Chronic Rhinosinusitis / A. Anamika, A. Chakravarti, R. Kumar // American Journal of Rhinology & Allergy. — 2019. — № 5 (33). — P. 586–590.
28. Anat, S. Management of recurrent sinus disease in children with cystic fibrosis: A combined approach / S. Anat // Otolaryngology — Head and Neck Surgery. — 2006. — № 2 (135). — P. 248–252.

29. Andersen, D. H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease / D. H. Andersen // *American Journal of Diseases of Children*. — 1938. — № 2 (56). — P. 344.
30. Andersen, D. H. DI Idiopathic celiac disease. I. Mode of onset and diagnosis / D. H. Andersen, P. A. Sant'Agnes // *Pediatrics*. — 1953. — № 3 (11). — P. 207–23.
31. Babinski, D. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: Not a simple story / D. Babinski, M. Trawinska-Bartnicka // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. — 2008. — № 5 (72). — P. 619–624.
32. Banoub, R. G. Depressed Mood Modulates Impact of Chronic Rhinosinusitis Symptoms on Quality of Life / R. G. Banoub [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. — 2018. — № 6 (6). — P. 2098–2105.
33. Beer, H. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis / H. Beer, K. W. Southern, A. C. Swift // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2015. — № 6. — CD008253.
34. Berkhout, M. C. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: A correlation between genotype and phenotype? / M. C. Berkhout [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2014. — № 4 (13). — P. 442–448.
35. Beswick, D. M. Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapy on Chronic Rhinosinusitis and Health Status: Deep Learning CT Analysis and Patient-reported Outcomes / D. M. Beswick [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. — 2022. — № 1 (19). — P. 12–19.
36. Beswick, D. M. Olfactory dysfunction in cystic fibrosis: Impact of CFTR modulator therapy / D. M. Beswick [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2022. — № 2 (21). — P. e141–e147.
37. Bruce, Marshall. Patient registry 2020 annual data report / Bruce Marshall, Albert Faro, Whitney Brown, Alexander Elbert, Aliza Fink [et al.]. — Bethesda : Cystic Fibrosis Foundation, 2021. — 96 p.
38. Buranawuti, K. Variants in mannose-binding lectin and tumour necrosis factor affect survival in cystic fibrosis / K. Buranawuti [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. — 2006. — № 3 (44). — P. 209–214.

39. Burgel, P.-R. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries / P.-R. Burgel [et al.] // *European Respiratory Journal*. — 2015. — № 1 (46). — P. 133–141.
40. Carlton, D. A. Topical antibiotic therapy in chronic rhinosinusitis: an update / D. A. Carlton, D. D. Beahm, A. G. Chiu // *International Forum of Allergy & Rhinology*. — 2019. — № S1 (9). — P. S27–S31.
41. Castellani, C. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision / C. Castellani [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2018. — № 2 (17). — P. 153–178.
42. Caverly, L. J. Cystic fibrosis lung microbiome: Opportunities to reconsider management of airway infection / L. J. Caverly, J. Zhao, J. J. LiPuma // *Pediatric Pulmonology*. — 2015. — № S40 (50). — P. S31–S38.
43. / Chaaban, M. Cystic Fibrosis Chronic Rhinosinusitis: A Comprehensive Review / Chaaban M. R. [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. — 2013. — № 5 (27). — P. 387–395.
44. Chan, D. K. Sinonasal Quality of Life in Children With Cystic Fibrosis / D. K. Chan [et al.] // *JAMA otolaryngology — head & neck surgery*. — 2016. — № 8 (142). — P. 743–9.
45. Chandy, Z. Clinical Guidelines on Chronic Rhinosinusitis in Children / Z. Chandy, E. Ference, J. T. Lee // *Current Allergy and Asthma Reports*. — 2019. — № 2 (19). — P. 14.
46. Chang, E. H. Medical reversal of chronic sinusitis in a cystic fibrosis patient with ivacaftor / E. H. Chang [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. — 2015. — № 2 (5). — P. 178–181.
47. Chmielik, L. P. Health-Related Quality of Life Assessed in Children with Chronic Rhinitis and Sinusitis / L. P. Chmielik [et al.] // *Children*. — 2021. — № 12 (8). — P. 1133.
48. Cho, S. H. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis / S. H. Cho [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. — 2020. — № 5 (8). — P. 1505–1511.

49. Chur, V. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children / V. Chur [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. — 2013. — № 1 (24). — P. 33–38.

50. Crosby, D. L. What is the optimal management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis? / D. L. Crosby, N. D. Adappa // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. — 2014. — № 1 (22). — P. 42–46.

51. Crossle Jeanette, R. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn / R. Crossle Jeanette, R. B. Elliot, A. Smith Patricia // *The Lancet*. — 1979. — № 8114 (313). — P. 472–474.

52. Dakin, C. J. Inflammation, Infection, and Pulmonary Function in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis / C. J. Dakin [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2002. — № 7 (165). — P. 904–910.

53. Davidson, T. M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis / T. M. Davidson [et al.] // *The Laryngoscope*. — 1995. — № 4 (105). — P. 354–358.

54. Debska, G. CFQoL questionnaire as an assessment tool of quality of life in patients with cystic fibrosis / G. Debska, H. Mazurek // *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. — 2007. — № 134 (23). — P. 137–40.

55. Delemarre, T. Rethinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis / T. Delemarre [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2021. — № 2 (148). — P. 327–335.

56. Di Mango E. Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis / Di Mango E. [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2021. — № 3 (20). — P. 460–463.

57. Douglas J. E. [и др.]. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2021. № 2 (11). С. 201–203.

58. Farrell, P. M. The Impact of the CFTR Gene Discovery on Cystic Fibrosis Diagnosis, Counseling, and Preventive Therapy / P. M. Farrell, M. J. Rock, M. W. Baker // *Genes*. — 2020. — № 11 (4). — P. 401.

59. Ferguson, B. J. Categorization of Nasal Polyps: pathogenesis, medical and surgical treatment / B. J. Ferguson [et al.]. — Springer Berlin Heidelberg, 2010. — P. 103–110.
60. Fokkens, W. J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W. J. Fokkens [et al.] // *Rhinology journal*. — 2020. — № 0 (0). — P. 1–464.
61. Fokkens, W. J. Executive Summary of EPOS 2020 Including Integrated Care Pathways / W. J. Fokkens [et al.] // *Rhinology journal*. — 2020. — № 2 (58). — P. 82–111.
62. Forrest, O. A. Frontline Science: Pathological conditioning of human neutrophils recruited to the airway milieu in cystic fibrosis / O. A. Forrest [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology*. — 2018. — № 4 (104). — P. 665–675.
63. Friedman, E. M. An Assessment of Sinus Quality of Life and Pulmonary Function in Children with Cystic Fibrosis / E. M. Friedman, M. Stewart // *American Journal of Rhinology*. — 2006. — № 6 (20). — P. 568–572.
64. Fuchs, H. J. Effect of Aerosolized Recombinant Human DNase on Exacerbations of Respiratory Symptoms and on Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis / H. J. Fuchs [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 1994. — № 10 (331). — P. 637–642.
65. Goldman, M. J. Human β -Defensin-1 Is a Salt-Sensitive Antibiotic in Lung That Is Inactivated in Cystic Fibrosis / M. J. Goldman [et al.] // *Cell*. — 1997. — № 4 (88). — P. 553–560.
66. Graham, B. L. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / B. L. Graham [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2019. — № 8 (200). — P. e70–e88.
67. Grayson, J. W. Topical corticosteroid irrigations in chronic rhinosinusitis / J. W. Grayson, R. J. Harvey // *International Forum of Allergy & Rhinology*. — 2019. — № S1 (9). — P. S9–S15.
68. Gupta, P. Biofilm, pathogenesis and prevention — a journey to break the wall: a review / P. Gupta [et al.] // *Archives of Microbiology*. — 2016. — № 1 (198). — P. 1–15.

69. Habib, A.-R. R. A Systematic Review of Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis / A.-R. R. Habib [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. — 2015. — № 3 (12). — P. 420–428.
70. Hadfield, P. J. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis / P. J. Hadfield, J. M. Rowe-Jones, I. S. Mackay // *Rhinology*. — 2000. — № 2 (38). — P. 63–65.
71. Hassanzad, M. Evaluation of Quality of Life in Terms of Sinonasal Symptoms in Children with Cystic Fibrosis / M. Hassanzad [et al.] // *Biomolecular Concepts*. — 2019. — № 1 (10). — P. 91–98.
72. Helmen, Z. M. Utility of Second-Look Endoscopy with Debridement After Pediatric Functional Endoscopic Sinus Surgery in Patients with Cystic Fibrosis / Z. M. Helmen, R. E. Little, T. Robey // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. — 2020. — № 12 (129). — P. 1153–1162.
73. Jayawardena A. D. L. Working towards consensus in the management of pediatric chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis / A. D. L. Jayawardena [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. — 2020. — № 135. — P. 110047.
74. Johansen, H. K. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response / H. K. Johansen [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2012. — № 6 (11). — P. 525–531.
75. Johansen, L. V. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps / L. V. Johansen [et al.] // *Clinical Otolaryngology*. — 1993. — № 6 (18). — P. 524–527.
76. Johnson, B. J. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis — Current management and new treatments / B. J. Johnson, G. W. Choby, E. K. O'Brien // *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. — 2020. — № 3 (5). — P. 368–374.
77. Kang, S. H. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment / S. H. Kang [et al.] // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. — 2015. — № 1 (41). — P. 65–76.

78. Kang, S. H. Sinonasal characteristics and quality of life by SNOT-22 in adult patients with cystic fibrosis / S. H. Kang [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. — 2017. — № 4 (274). — P. 1873–1882.

79. Kapiszewska-Dzedzej, D. Paranasal sinuses CT scans analysis of patients with cystic fibrosis / D. Kapiszewska-Dzedzej [et al.] // *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*. — 2001. — № 4 (55). — P. 383–8.

80. Kay, D. J. Quality of Life for Children with Persistent Sinonasal Symptoms / D. J. Kay, R. M. Rosenfeld // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. — 2003. — № 1 (128). — P. 17–26.

81. Kaźmierska, K. Anthropometric measurements, nutritional status and body composition in children with cystic fibrosis – the prospective study / K. Kaźmierska [et al.] // *European Journal of Translational and Clinical Medicine*. — 2020. — № 1 (3). — P. 34–42.

82. Keating D. VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles / D. Keating [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2018. — № 17 (379). — P. 1612–1620.

83. Keck, T. Medium-Term Symptom Outcomes After Paranasal Sinus Surgery in Children and Young Adults With Cystic Fibrosis / T. Keck, A. Rozsasi // *The Laryngoscope*. — 2007. — № 3 (117). — P. 475–479.

84. Kerem, B.-S. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis / B.-S. Kerem [et al.] // *Science*. — 1989. — № 4922 (245). — P. 1073–1080.

85. Kerem, E. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus / E. Kerem [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. — 2005. — № 1 (4). — P. 7–26.

86. Kessler, W. R. Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions / W. R. Kessler, D. H. Andersen // *Pediatrics*. — 1951. — № 5 (8). — P. 648–56.

87. Khan, M. A. Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease from Childhood to Adulthood: Neutrophils, Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation, and NET Degradation / M. A. Khan [et al.] // *Genes*. — 2019. — № 3 (10). — P. 183.

88. Khatiyawittayakun, L. Effects of decongestant addition to intranasal corticosteroid for chronic rhinitis: a systematic review and meta-analysis /

L. Khattiyawittayakun [et al.] // International Forum of Allergy & Rhinology. — 2018. — № 12 (8). — P. 1445–1453.

89. Knapp, E. A. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Design and Methods of a National Observational Disease Registry / E. A. Knapp [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. — 2016. — № 7 (13). — P. 1173–1179.

90. Knowles, M. Increased Bioelectric Potential Difference across Respiratory Epithelia in Cystic Fibrosis / M. Knowles, J. Gatzky, R. Boucher // New England Journal of Medicine. — 1981. — № 25 (305). — P. 1489–1495.

91. Krajewska, J. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options / J. Krajewska [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. — 2022. — № 1 (279). — P. 1–24.

92. Lavin, J. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis / J. Lavin, B. Bhushan, J. W. Schroeder // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. — 2013. — № 5 (77). — P. 686–689.

93. Lee, S. E. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Review for the Otolaryngologist / S. E. Lee [et al.] // American Journal of Rhinology & Allergy. — 2020. — № 4 (34). — P. 573–580.

94. Leung, M.-K. Effects of Sinus Surgery on lung Transplantation Outcomes in Cystic Fibrosis / M.-K. Leung [et al.] // American Journal of Rhinology. — 2008. — № 2 (22). — P. 192–196.

95. Lewiston, N. Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus antrostomy and repeated sinus lavage / N. Lewiston [et al.] // Transplantation proceedings. — 1991. — № 1 Pt 2 (23). — P. 1207–8.

96. Liu, L. Efficacy of nasal irrigation with hypertonic saline on chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis / L. Liu [et al.] // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. — 2020. — № 5 (86). — P. 639–646.

97. Lullo, A. M. di. Cystic Fibrosis: The Sense of Smell / A. M. di Lullo [et al.] // American Journal of Rhinology & Allergy. — 2020. — № 1 (34). — P. 35–42.

98. Lund-Palau, H. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches / H. Lund-Palau [et al.] // Expert Review of Respiratory Medicine. — 2016. — № 6 (10). — P. 685–697.
99. Luparello, P. Outcomes of endoscopic sinus surgery in adult lung transplant patients with cystic fibrosis / P. Luparello [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. — 2019. — № 5 (276). — P. 1341–1347.
100. Lurie, M. H. XXXV Cystic Fibrosis of the Pancreas and Nasal Mucosa / M. H. Lurie // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. — 1959. — № 2 (68). — P. 478–486.
101. Mainz, J. G. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway Pseudomonas aeruginosa colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study / J. G. Mainz [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. — 2014. — № 8. — P. 209–217.
102. Mainz, J. G. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: A double-blind placebo-controlled cross-over trial / J. G. Mainz [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2014. — № 4 (13). — P. 461–470.
103. Mainz, J. G. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis / J. G. Mainz, A. Koitschev // Current allergy and asthma reports. — 2012. — № 2 (12). — P. 163–174.
104. Makary, C. A. The role of sinus surgery in children / C. A. Makary, H. H. Ramadan // The Laryngoscope. — 2013. — № 6 (123). — P. 1348–1352.
105. McAllister, F. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 Receptor in Regulating Growth-Related Oncogene- α and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Bronchial Epithelium: Implications for Airway Inflammation in Cystic Fibrosis / F. McAllister [et al.] // The Journal of Immunology. — 2005. — № 1 (175). — P. 404–412.
106. McCormick, J. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients / J. McCormick [et al.] // International Forum of Allergy & Rhinology. — 2019. — № 3 (9). — P. 292–297.

107. McMurphy, A. B. The Usefulness of Computed Tomography Scans in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Sinusitis / A. B. McMurphy [et al.] // *American Journal of Rhinology*. — 2007. — № 6 (21). — P. 706–710.

108. Meltzer, E. O. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials / E. O. Meltzer [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2006. — № 5 (118). — P. S17–S61.

109. Mogayzel, P. J. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines / P. J. Mogayzel [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2013. — № 7 (187). — P. 680–689.

110. Mohd Slim, M. A. Paediatric nasal polyps in cystic fibrosis / M. A. Mohd Slim [et al.] // *BMJ Case Reports*. — 2016. — P. bcr2016214467.

111. Möller, W. Topical Drug Delivery in Chronic Rhinosinusitis Patients before and after Sinus Surgery Using Pulsating Aerosols / W. Möller [et al.] // *PLoS ONE*. — 2013. — № 9 (8). — P. e74991.

112. Moss, R. B. Management of Sinusitis in Cystic Fibrosis by Endoscopic Surgery and Serial Antimicrobial Lavage: Reduction in Recurrence Requiring Surgery / R. B. Moss, V. v. King // *Archives of Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. — 1995. — № 5 (121). — P. 566–572.

113. Mozzillo, E. Diabetes and Prediabetes in Children With Cystic Fibrosis: A Systematic Review of the Literature and Recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED) / E. Mozzillo [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. — 2021. — № 12. — P. 673539.

114. Mulimani, P. Ergonomic interventions for preventing musculoskeletal disorders in dental care practitioners / P. Mulimani [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2014. — № 10 (10). — P. CD011261.

115. Navarro, S. Historical compilation of cystic fibrosis / S. Navarro // *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. — 2016. — № 1 (39). — P. 36–42.

116. Ni, J. S. The Sinus and Nasal Quality of Life Survey (SN-5) in the Management of Pediatric Chronic Rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis / J. S. Ni [et

al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. — 2018. — № 111. — P. 162–169.

117. Passali, D. [Mometasone furoate nasal spray: a systematic review / D. Passali [et al.] // Multidisciplinary respiratory medicine. — 2016. — № 11. — P. 18.

118. Philip, M. Farrell. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation / Philip M. Farrell [et al.] // The Journal of pediatrics. — 2017. — № 184. — P. 4–15.

119. Pukhalsky, A. HPA axis exhaustion and regulatory T cell accumulation in patients with a functional somatic syndrome: Recent view on the problem of Gulf War veterans / A. Pukhalsky [et al.] // Journal of Neuroimmunology. — 2008. — № 1–2 (196). — P. 133–138.

120. Ramadan, H. H. Chronic rhinosinusitis and biofilms / H. H. Ramadan, J. A. Sanclement, J. G. Thomas // Otolaryngology — Head and Neck Surgery. — 2005. — № 3 (132). — P. 414–417.

121. Ramsey, B. W. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis / B. W. Ramsey [et al.] // New England Journal of Medicine. — 1999. — № 1 (340). — P. 23–30.

122. Regnis, J. A. Mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis and in normal subjects / J. A. Regnis [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1994. — № 1 (150). — P. 66–71.

123. Rimmer, J. European position paper on diagnostic tools in rhinology / J. Rimmer [et al.] // Rhinology journal. — 2019. — № S28 (57). — P. 1–41.

124. Riordan, J. R. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and Characterization of Complementary DNA / J. R. Riordan [et al.] // Science. — 1989. — № 4922 (245). — P. 1066–1073.

125. Roesch, E. A. Inflammation in cystic fibrosis: An update / E. A. Roesch, D. P. Nichols, J. F. Chmiel // Pediatric Pulmonology. — 2018. — № S3 (53). — P. S30–S50.

126. Rommens, J. M. Physical localization of two DNA markers closely linked to the cystic fibrosis locus by pulsed-field gel electrophoresis / J. M. Rommens [et al.] // American journal of human genetics. — 1989. — № 6 (45). — P. 932–41.

127. Rowe, S. M. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis / S. M. Rowe [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2017. — № 21 (377). — P. 2024–2035.

128. Safi, C. Sinonasal quality-of-life declines in cystic fibrosis patients with pulmonary exacerbations / C. Safi [et al.] // International forum of allergy & rhinology. — 2020. — № 2 (10). — P. 194–198.

129. Sakano, E. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis / E. Sakano [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. — 2007. — № 1 (71). — P. 41–50.

130. Schmitt-Grohé, S. TNF- α Promoter Polymorphism in Relation to TNF- α Production and Clinical Status in Cystic Fibrosis / S. Schmitt-Grohé [et al.] // Lung. — 2006. — № 2 (184). — P. 99–104.

131. Schraven, S. P. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis / S. P. Schraven [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2011. — № 3 (10). — P. 181–186.

132. Shmarina, G. TNF gene polymorphisms in cystic fibrosis patients: contribution to the disease progression / G. Shmarina [et al.] // Journal of Translational Medicine. — 2013. — № 1 (11). — P. 19.

133. Shwachman, H. Long-Term Study of One Hundred Five Patients with Cystic Fibrosis / H. Shwachman // A.M.A. Journal of Diseases of Children. — 1958. — № 1 (96). — P. 6.

134. Shwachman, H. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis / H. Shwachman [et al.] // Pediatrics. — 1962. — № 30. — C. 389–401.

135. Sinaasappel, M. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus / M. Sinaasappel [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2002. — № 2 (1). — P. 51–75.

136. Smith, D. F. Chronic Rhinosinusitis in Children / D. F. Smith [et al.] // *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. — 2013. — № 4 (149). — P. 639–644.
137. Soudry, E. Safety analysis of long-term budesonide nasal irrigations in patients with chronic rhinosinusitis post endoscopic sinus surgery / E. Soudry [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. — 2016. — № 6 (6). — P. 568–572.
138. Southern, K. W. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del) / K. W. Southern [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2020. — № 12 (12). — P. CD010966.
139. Steffen, L. M. Upper Airway Findings and Markers of Lung Disease Progression in Patients with Cystic Fibrosis / L. M. Steffen [et al.] // *International Archives of Otorhinolaryngology*. — 2020. — № 04 (24). — P. e434–e437.
140. Steinke, J. W. Etiology of Nasal Polyps in Cystic Fibrosis: Not a Unimodal Disease / J. W. Steinke [et al.] // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. — 2012. — № 9 (121). — P. 579–586.
141. Tai, J. Current Perspective on Nasal Delivery Systems for Chronic Rhinosinusitis / J. Tai, K. Lee, T. H. Kim // *Pharmaceutics*. — 2021. — № 2 (13). — P. 246.
142. Tait, S. Effect of Budesonide Added to Large-Volume, Low-pressure Saline Sinus Irrigation for Chronic Rhinosinusitis / S. Tait [et al.] // *JAMA Otolaryngology — Head & Neck Surgery*. — 2018. — № 7 (144). — P. 605.
143. Taylor-Cousar, J. L. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del / J. L. Taylor-Cousar [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2017. — № 21 (377). — P. 2013–2023.
144. Thamboo, A. Use of the SNOT-22 and UPSIT to Appropriately Select Pediatric Patients With Cystic Fibrosis Who Should Be Referred to an Otolaryngologist / A. Thamboo [et al.] // *JAMA Otolaryngology — Head & Neck Surgery*. — 2014. — № 10 (140). — P. 934.
145. Thompson, H. M. Antibiotic eluting sinus stents / H. M. Thompson [et al.] // *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. — 2020. — № 4 (5). — P. 598–607.

146. Tipirneni, K. E. Woodworth B. A. Medical and Surgical Advancements in the Management of Cystic Fibrosis Chronic Rhinosinusitis / K. E. Tipirneni // Current Otorhinolaryngology Reports. — 2017. — № 1 (5). — P. 24–34.
147. Turck, D. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis / D. Turck [et al.] // Clinical Nutrition. — 2016. — № 3 (35). — P. 557–577.
148. Virgin, F. W. Clinical chronic rhinosinusitis outcomes in pediatric patients with cystic fibrosis / F. W. Virgin // Laryngoscope investigative otolaryngology. — 2017. — № 5 (2). — P. 276–280.
149. Vital, D. Posttransplant sinus surgery in lung transplant recipients with cystic fibrosis: a single institutional experience / D. Vital // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. — 2013. — № 1 (270). — P. 135–139.
150. Vreede, C. L. Ivacaftor and sinonasal pathology in a cystic fibrosis patient with genotype deltaF508/S1215N / C. L. Vreede [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2015. — № 3 (14). — P. 412–413.
151. Wainwright, C. E. Lumacaftor — Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR* / C. E. Wainwright [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2015. — № 3 (373). — P. 220–231.
152. Welsh, M. J. Cystic Fibrosis. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease / M. J. Welsh [et al.] ; ed. D. L. Valle [et al.]. — N. Y. : McGraw-Hill Education, 2019.
153. Xie, D. X. Evaluating the sinus and Nasal Quality of Life Survey in the pediatric cystic fibrosis patient population / D. X. Xie [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. — 2017. — № 102. — P. 133–137.
154. Yang, C. Dornase alfa for cystic fibrosis / C. Yang, M. Montgomery // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2021. — № 3. — P. CD001127.
155. Zheng, Z. Surgical Management of Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis / Z. Zheng, C. Safi, D. Gudis // Medical Sciences. — 2019. — № 4 (7). — P. 57.

156. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при кистозном фиброзе (муковисцидозе) : приказ Минздрава России от 28.12.2012 № 1605н // Российская газета. — 2013. — 24 июня. (Документ утратил силу.)

157. Клинические рекомендации Кистозный фиброз (муковисцидоз) 2020 // Разработчик клинической рекомендации: Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество // Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом : сайт. — URL: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (дата обращения: 13.04.2022).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

МНН, возраст начала применения	Торговое наименование	Регистрация РФ	Регистрация ЕС/США	Наличие в ЖНВЛП	Наличие в отечественных КР	Наличие в зарубежных КР
ивакафтор + лумакафтор (с 1-го года)	Оркамби®	ДА (с 2020 г., с 2-х лет)	ДА (с 2015 г.)	ДА	ДА*	ДА
элексакафтор / ивакафтор / тезакафтор (с 6 лет)	Трикафта®	ДА (с 2023 г, с 6 лет)	ДА (с 2019 г.)	НЕТ	НЕТ	НЕТ
ивакафтор (с 4 месяцев)	Калидеко®	НЕТ	ДА (с 2012г.)	НЕТ	НЕТ	ДА
ивакафтор + тезакафтор (с 6 лет)	Симдеко®	НЕТ	ДА (с 2018г.)	НЕТ	НЕТ	ДА

***Примечание:** Клинические рекомендации — Кистозный фиброз (муковисцидоз) — (24.09.2021); Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оркамби (ивакафтор / лумакафтор) ЛП-006652 от 02.12.2020; Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оркамби (ивакафтор / лумакафтор) ЛП-007000 от 12.05.2021.

**Анкета для оценки качества жизни и проявлений ЛОР-патологии
у детей с муковисцидозом**

ФИО ребенка _____

Дата рождения _____

Полных лет _____

Пол _____

Дата приема _____

Место жительства (Республика, область, город) _____

Присутствуют ли указанные жалобы?

Затруднение носового дыхания:

- ДА
 НЕТ

Отделяемое из носа (или стекание отделяемого по задней стенке глотки)

- ДА
 НЕТ

**Жалобы на боль или чувство дискомфорта в области проекции
околоносовых пазух (лоб, щеки, между глазом и носом)**

- ДА
 НЕТ

**Снижение или отсутствие обоняния (если ребенок может понять и
сформулировать):**

- ДА
 НЕТ
 Ребенок не может дать ответа

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 |
-

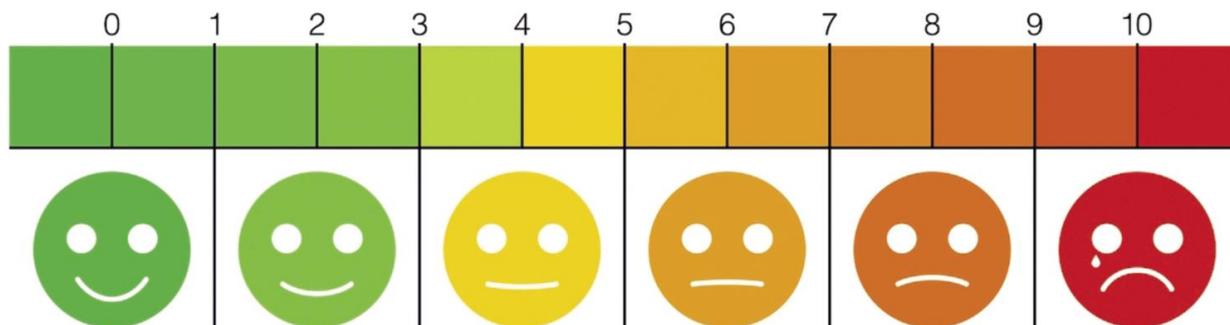
Эмоциональные переживания, стресс: Раздражительность, разочарованность (фрустрация), тоска, беспокойство или проблемы со сном. Как часто эти проблемы возникали у вашего ребенка за 1 месяц из-за затруднения носового дыхания или боли вследствие риносинусита?

- | | | |
|----------------------------------|--|--|
| <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.



Установлен ли ранее Вашему ребенку диагноз «Хронический риносинусит» (гнойное поражение околоносовых пазух и / или полипы)?

ДА, если помните, то когда впервые (Синусит — _____ г. Полипы в полости носа — _____ г.)

НЕТ

Выполнялись ли Вашему ребенку операции по поводу хронического риносинусита?

ДА (подчеркнуть верное — Эндоскопически «через нос» ИЛИ по Колдуэлл-Люку «под губой»)

НЕТ

Если да, то сколько раз и когда (если помните)? _____ раз

1. «__» _____ 20__ г.

2. «__» _____ 20__ г.

3. «__» _____ 20__ г.

4. «__» _____ 20__ г.

5. «__» _____ 20__ г.

Компьютерная томография

Выполнялась ли ребенку КТ околоносовых пазух?

ДА

НЕТ

Укажите микробный патоген верхних дыхательных путей

ПАТОГЕН	ГОД ВЫДЕЛЕНИЯ	НА МОМЕНТ ЗАПОЛНЕНИЯ АНКЕТЫ
<i>S. aureus</i>		
MRSA		
<i>P. aeruginosa</i> хроническая		
<i>P. aeruginosa</i> интермиттирующая		
<i>B.ceracia complex</i>		
<i>Achromobacter</i> spp.		
<i>S.maltophilia</i>		
Прочее — (указать) _____		

**ДАЛЕЕ ЗАПОЛНЯЕТСЯ ЛЕЧАЩИМ ВРАЧОМ
ПРИ НАЛИЧИИ ИНФОРМАЦИИ:**

Эндоскопические / риноскопические признаки:

Назальный полипоз

- ДА
- НЕТ
- Риноскопия / эндоскопия полости носа не проводились

Слизисто-гнойное отделяемое преимущественно из среднего носового хода

- ДА
- НЕТ
- Риноскопия / эндоскопия полости носа не проводились

Отек / обструкция преимущественно области среднего носового хода

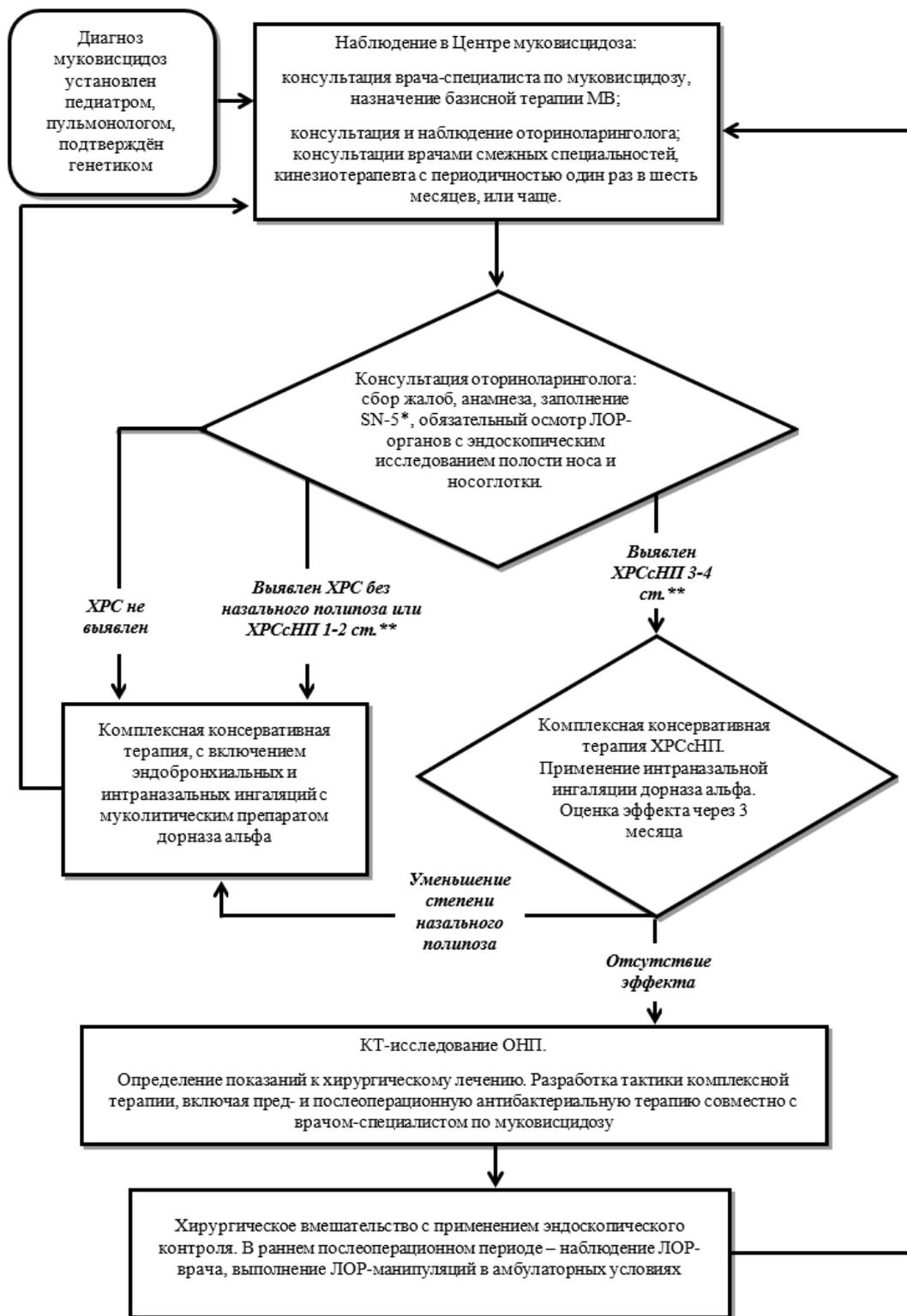
- ДА
- НЕТ
- Риноскопия / эндоскопия полости носа не проводились

Компьютерная томография:

КТ-изменения слизистой оболочки остиомеатального комплекса и / или околоносовых пазух

- ДА
- НЕТ
- КТ околоносовых пазух не выполнялось

Алгоритм междисциплинарного амбулаторного наблюдения детей с муковисцидозом



* — Sinonasal 5 (SN5) является валидированным опросником для оценки качества жизни у детей с у детей с персистирующими симптомами заболеваний придаточных пазух носа

** — Степень назального полипоза определялась в зависимости от степени обтурации полости носа в соответствии с классификацией Johansen, модифицированной Meltzer