

Поляков Дмитрий Петрович

**ПОРАЖЕНИЕ ЛОР-ОРГАНОВ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ:  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.3. – Оториноларингология

3.1.21. – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

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

Научные консультанты:

**Дайхес Николай Аркадьевич** – член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»

**Кондратьева Елена Ивановна** – профессор, доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

**Официальные оппоненты:**

**Ивойлов Алексей Юрьевич** – доктор медицинских наук, заведующий оториноларингологическим отделением «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ», профессор Кафедры оториноларингологии ИХ ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, главный научный сотрудник ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ

**Овчинников Андрей Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Бакрадзе Майя Джемаловна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета 68.1.006.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 123182, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» и на сайте <http://www.otolar-centre.ru>.

Автореферат размещён на сайте: <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

А.С. Коробкин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Муковисцидоз (МВ) (или кистозный фиброз) – самое распространенное наследственное заболевание, как среди европейцев, так и в России. Оно характеризуется моногенным аутосомно-рецессивным типом наследования и обусловлено мутациями гена *CFTR*, которые приводят к прекращению или нарушению работы трансмембранного хлорного канала апикальной поверхности большинства эпителиальных клеток организма и, как следствие, сгущению секрета слизистых оболочек и экзокринных желез, мультисистемному поражению с внешнесекреторной недостаточностью и тяжелому инфекционно-воспалительному процессу [Каширская Н.Ю. с соавт., 2021].

Значительный прогресс в лечении МВ за последние десятилетия существенно увеличил продолжительность и качество жизни пациентов. Тяжелые поражения верхних дыхательных путей, особенно рефрактерный к стандартному лечению хронический риносинусит (ХРС), актуализировали роль оториноларингологов, однако профессиональное сообщество было не готово к этому в связи с дефицитом информации и трудностями междисциплинарного взаимодействия.

Создание региональных Центров муковисцидоза и Регистра пациентов позволило систематизировать информацию с педиатрической и пульмонологической точек зрения, но оториноларингологический аспект долгое время оставался неизученным.

За всю историю изучения заболевания в России было выполнено 5 диссертационных работ, затрагивающих отдельные проблемы ЛОР-патологии при МВ [Сагателян М.О., 2010; Мартынова И.В., 2012; Бариляк В.В., 2012; Шумкова Г.Л., 2020; Петров А.С., 2025]. Однако крупные работы, изучающие механизмы формирования ХРС и объединяющие все направления оториноларингологической помощи пациентам с МВ, к настоящему времени отсутствовали. Зарубежные исследования в данной области неполностью применимы к российской когорте пациентов вследствие гетерогенности спектра мутаций, характерного для разных географических зон и этнических групп: частота генетического варианта F508del в России составляет только 52,6% (против 85,8% в США), распространены эндемичные «славянские», «чувашские», «кавказские», «еврейские» и другие генетические варианты, крайне редко встречающиеся за рубежом и поэтому не включаемые в исследуемые выборки в других странах [Knapp E et al., 2016; Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации, 2023]. Национальные и региональные особенности касаются также видового разнообразия и антибиотикорезистентности бактериальной флоры, которая оказывает первостепенное влияние на продолжительность жизни пациентов и напрямую связана с состоянием как нижних, так и верхних дыхательных путей. Это приобретает особое

значение в связи с рассмотрением околоносовых пазух (ОНП) как резервуара микробных патогенов для последующего нисходящего инфицирования легких.

Очевидна нерешенность многих вопросов:

- эпидемиология поражения полости носа и ОНП при МВ: большинство источников, руководствуясь разными критериями, приводит разброс данных от 63 до 100% [Berkhout MC et al., 2014; Шумкова Г.Л., 2020];

- показания и объем хирургического лечения ХРС ввиду отсутствия какого-либо системного подхода к отбору пациентов: в США риносинусохирургии подвергается от 1 до 24% пациентов в зависимости от конкретного госпиталя [Virgin FW et al, 2015];

- патоморфологические изменения слизистой оболочки ОНП на фоне МВ изучены лишь в единичных зарубежных работах с ограниченными выборками [Rowe-Jones et al., 1997; Kim RJ et al., 2015];

- микробиологическая характеристика ХРС в сравнении с другими локусами респираторного тракта у детей с МВ;

- состояние слуха: пациенты с МВ имеют потенциальный риск развития как кондуктивной, так и сенсоневральной тугоухости (СНТ) на фоне применения аминогликозидов;

- эффективность терапии CFTR-модуляторами в отношении муковисцидоз-ассоциированного ХРС (МВ-ХРС): большинство исследований сосредоточены на регрессе «ключевых» патологических изменений (поражение легких), оставляя неизученной динамику нелетальных проявлений со стороны ОНП [Clancy JP et al., 2019; Stapleton AL et al., 2022].

Ожидаемое увеличение продолжительности жизни и общей выживаемости пациентов с МВ на фоне внедрения таргетной терапии в краткосрочной перспективе требует определенного уровня готовности в т.ч. оториноларингологической службы к оказанию стандартизированной качественной медицинской помощи пациентам с МВ, расширения знаний врачей о патологии ЛОР-органов при МВ, что обосновывает актуальность и своевременность исследования.

Отсутствие понимания состояния системы оказания оториноларингологической помощи пациентам с МВ в России, необходимых знаний о механизмах поражения верхних дыхательных путей и их патоморфологии на фоне заболевания, единых подходов к эпидемиологическому учету патологии ЛОР-органов, четких показаний к хирургии ОНП и обоснования объема оперативного вмешательства, актуальной микробиологической характеристики синоназальной области, прогнозирования эффектов терапии CFTR-модуляторами на течение ХРС и другие пробелы в современных знаниях оториноларингологов о МВ явились предпосылками для планирования и выполнения данной исследовательской работы.

### **Цель исследования**

Разработать систему диагностики, лечения и профилактики хронического риносинусита и поражения органа слуха у детей с муковисцидозом на основании всестороннего изучения механизмов их развития и состояния ЛОР-органов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту поражения ЛОР-органов (хронический риносинусит, тугоухость) при муковисцидозе у детей в Российской Федерации.
2. Оценить состояние и систему оказания оториноларингологической помощи детям с муковисцидозом в Российской Федерации на настоящем этапе.
3. Провести анализ взаимного влияния хронического риносинусита и поражения других органов и систем при муковисцидозе у детей.
4. Охарактеризовать лучевую семиотику поражения околоносовых пазух в российской когорте детей с муковисцидозом и на основании результатов компьютерной томографии выявить возможные генотип-фенотипические корреляции.
5. Выявить специфические патоморфологические характеристики слизистой оболочки и полипозной ткани околоносовых пазух при муковисцидозе.
6. Оценить микробиологический статус околоносовых пазух в сравнении с другими локусами респираторного тракта у детей с муковисцидозом и разработать оптимальный способ забора биологического материала.
7. Усовершенствовать хирургическое лечение хронического риносинусита у детей с муковисцидозом на основании патоморфологических изменений слизистой оболочки и сформулировать показания к нему.
8. Изучить эффективность CFTR-модуляторов в отношении хронического риносинусита у детей с муковисцидозом.
9. Оценить генетические факторы риска развития сенсоневральной тугоухости у детей с муковисцидозом.

### **Научная новизна**

1. Впервые в России и в мире получена репрезентативная картина состояния оториноларингологической помощи детям с муковисцидозом в масштабе государства.
2. Впервые произведен многоцентровой анализ основных характеристик течения муковисцидоза как мультисистемного заболевания, в зависимости от формы и тяжести поражения околоносовых пазух.

3. Впервые показана роль околоносовых пазух как источника «аутореинфицирования» нижних дыхательных путей после достижения эрадикации патогенной бактериальной флоры из бронхолегочного сегмента.

4. Впервые выполнен многогранный анализ большого архива компьютерных томограмм околоносовых пазух в российской когорте детей с муковисцидозом, который позволил выявить ряд генотип-фенотипических корреляций в течении муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита. Впервые в мире оценены рентгенологические характеристики явления «естественного контрастирования» мягкотканного субстрата в околоносовых пазухах у детей с муковисцидозом.

5. Впервые описаны этапы прогрессирования муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита.

6. Впервые сформулированы показания к хирургическому лечению муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита.

7. Впервые в мире выявлены свойственные муковисцидоз-ассоциированному хроническому риносинуситу патоморфологические особенности полипозно измененной слизистой оболочки и продемонстрирована высокая специфичность некоторых из них.

8. На основании результатов фундаментальных патоморфологических исследований и изучения долгосрочных исходов хирургического лечения впервые в мире обоснован и разработан стандартизированный для детей с муковисцидозом протокол модифицированной эндоскопической медиальной максиллэктомии с удалением всей слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи для пациентов, не получающих терапию CFTR-модуляторами или при ее неэффективности. Впервые в мире предложено разделение субфенотипов муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита с целью планирования хирургического лечения.

9. Впервые в мире установлена вовлеченность в патологический процесс верхнего сегмента вертикального отдела слезных путей на фоне муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита за счет ремоделирования передних клеток решетчатого лабиринта и обоснована возможность одномоментного с эндоскопической полисинусотомией выполнения дакриоцисторинотомии.

10. Впервые в России оценена эффективность двух CFTR-модуляторов в отношении течения муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита в пролонгированном исследовании.

11. Впервые в России установлена низкая аллельная частота генетического варианта c.35delG в гене *GJB2* (13 хромосома, ядерная ДНК) и варианта A1555G в гене *12S rRNA* (митохондриальная ДНК) у детей с муковисцидозом, что определяет риски сенсоневральной

тугоухости. Впервые в российской когорте пациентов на основании анализа базы КТ височных костей продемонстрирована интактность полостей среднего уха у детей с муковисцидозом.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты работы позволили:

- выявить ряд закономерностей развития ХРС на фоне МВ и обосновать его принадлежность к особому фенотипу патологии околоносовых пазух;
- определить место поражения верхних дыхательных путей в структуре полиорганных проявлений МВ у детей;
- обосновать обязательное участие врачей-оториноларингологов в мультидисциплинарной команде специалистов, осуществляющих лечебно-диагностическую помощь детям с МВ;
- повысить эффективность и безопасность хирургического лечения МВ-ХРС и внедрить разработанные оперативные методы в работу оториноларингологических хирургических стационаров;
- определить четкие показания к риносинусхирургии у детей с МВ;
- разработать лучевую семиотику поражения синоназальной области в российской когорте детей с МВ;
- охарактеризовать течение бактериально-воспалительного процесса в верхних дыхательных путях при МВ, разработать и внедрить метод мониторинга микробиологического статуса околоносовых пазух после расширенных эндоскопических вмешательств;
- выявить специфичные патоморфологические маркеры ХРС, развившегося на фоне МВ;
- показать эффективность терапии CFTR-модулятором (элексакафтор+ тезакафтор+ивакафтор) в отношении МВ-ХРС и выявить закономерности динамики заболевания на фоне лечения;
- оценить риски формирования тугоухости у детей с МВ.

На основе полученных в работе данных разработана концепция современной модели оказания оториноларингологической помощи детям с МВ, которая отражена в Клинических рекомендациях «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» последних пересмотров (2020, 2021, 2025 гг.).

### **Методология и методы исследования**

Исследование носило характер комбинированного/многоэтапного экспериментально-обсервационного ретроспективно-перспективного и включало на каждом этапе отдельные выборки (частично пересекающиеся) детей от 0 до 18 лет. Основной клинической базой исследования был

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России. Работа проведена в тесном сотрудничестве с ФГБУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» и Центром (отделением) муковисцидоза ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области». Общий срок работы, включая ретроспективный анализ и проспективную часть, охватил период с 2006 по 2024 гг. Тема диссертационного исследования была утверждена Ученым советом ФГБУ НМИЦО ФМБА России 02 марта 2020 г.

### **Соответствие диссертации паспортам научных специальностей**

По актуальности, выдвинутой гипотезе, сформированной цели, задачам и полученным результатам диссертация соответствует паспортам специальностей:

3.1.3. — оториноларингология (п. 1 – Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности ЛОР-заболеваний (воспалительные процессы; травмы; инородные тела; врожденные пороки развития уха, носа и околоносовых пазух, глотки, гортани; фониятрия и сурдология; профессиональные заболевания и новообразования ЛОР-органов; вестибулярные расстройства; реконструктивная и восстановительная хирургия ЛОР-органов; осложнения ЛОР-заболеваний; п. 2 – Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний; п. 3 – Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний);

3.1.21. – педиатрия (п. 5 – Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ; п. 6 – Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов; п. 8 – Исследование проблем профессиональной подготовки, оценки и повышения квалификации, определения кадрового потенциала и потребности для обеспечения качественного решения проблемы охраны здоровья детей и развития педиатрической медицинской науки).

### **Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах подготовки диссертации: от формирования концепции исследования и формулировки проверяемых гипотез, цели и задач работы до статистической обработки полученных данных и написания выводов. Автором проведен поиск и критический анализ научной литературы по изучаемой проблеме, формирование баз данных, предложены методики выполнения хирургического вмешательства на околоносовых пазухах и забора материала для

микробиологического исследования. Все описанные и включенные в анализ оперативные пособия выполнены автором в роли основного хирурга. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов исследования обеспечена большим объемом клинического материала, использованием крупных баз данных (Регистров пациентов) и адекватной статистической обработкой. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, подтверждены убедительными данными, представленными в приведённых таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация результатов проведены с использованием современных методов статистической обработки информации.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику Научно-клинического отдела Детской ЛОР-патологии и отделения детской оториноларингологии ФГБУ «НМИЦ оториноларингологии» ФМБА России, пульмонологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, оториноларингологических отделений ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, ГБУЗ МО «Детский клинический центр им. Л.М. Рошаля», Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗ г. Москва, а также в учебный процесс отдела образования и аккредитации ФГБУ «НМИЦ оториноларингологии» ФМБА России и Кафедры оториноларингологии Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Апробация материалов диссертации**

Материалы работы обсуждены на большом числе (более 150) российских и международных научных конгрессов и конференций по профилям «Оториноларингология, хирургия головы и шеи», «Педиатрия», «Детская хирургия», в частности: IX Конференция Российского общества ринологов (Казань, 2011); Международная конференция «Роль инвестиции и инновации в развитии медицины и фармацевтики» (г. Наманган, Узбекистан, 2019); World Meet on Ear, Nose, and Throat (Dubai, UAE, 2019); 45th European Cystic Fibrosis Conference (Rotterdam, Netherlands, 2022); III Всероссийский конгресс с международным участием «5П Детская Медицина» (г. Москва, 2022); X Юбилейный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва 2022); XX, XXI и XXIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2021, 2022 и 2024); V, VI и VIII Всероссийские форумы оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход в оториноларингологии, хирургии головы

и шеи» (г. Москва, 2022, 2023 и 2025); XVI Национальный конгресс «Муковисцидоз и наследственные заболевания легких» с международным участием (г. Самара, 2023); 2-я и 3-я Ассамблеи «Детская хирургия головы и шеи» (г. Светлогорск, 2023 и 2025); XVII Национальный конгресс «Новые горизонты в диагностике и лечении муковисцидоза: с верой в будущее» с международным участием (г. Москва, 2025) и других.

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ оториноларингологии» ФМБА России № 06/2025 15 сентября 2025 г.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликованы 36 печатных работ, в том числе 20 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Минобрнауки для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 16 – в изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS, получены 2 патента на изобретения РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 346 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 11 глав (в том числе обзора литературы, описания материалов, методов и дизайна исследования и 9 глав, посвященных результатам собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 280 источников, в том числе 55 отечественных и 225 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 92 рисунками и 59 таблицами.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Высокая распространенность хронического риносинусита у пациентов с муковисцидозом и тесная патогенетическая связь с поражением других органов, стадийность развития свидетельствуют о микробно-воспалительном процессе в околоносовых пазухах как о проявлении основного заболевания – муковисцидоза и подчеркивают принадлежность к особому фенотипу хронического риносинусита, как «муковисцидоз-ассоциированный хронический риносинусит».

2. Характерными патоморфологическими субстратами изменений слизистой оболочки околоносовых пазух на фоне муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита являются интраэпителиальные микрокисты, микроабсцессы, кисты протоков слизистых желез. К предикторам тяжелого поражения околоносовых пазух относятся уровень проводимости пота на момент постановки диагноза, «тяжесть» генотипа по гену CFTR, костная деструкция стенок околоносовых пазух и слезных путей дистрофически-асептического характера.

3. Формирование муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита проходит следующие стадии развития: асимметричное поражение околоносовых пазух с медиализацией носовой стенки верхнечелюстной пазухи (псевдомукопиоцеле), формирование искривления перегородки носа в противоположную сторону (характерно для начальных этапов), последующее прогрессирование двустороннего процесса с последовательной сменой субфенотипов – от хронического риносинусита без полипов до полипозно-гнойного.

4. Околоносовые пазухи являются условно отграниченным резервуаром высокопатогенной микрофлоры, который при определенных условиях становится источником нисходящего инфицирования или «аутореинфицирования» нижних дыхательных путей.

5. Выделение субфенотипов муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита обосновано для планирования длительности хирургического вмешательства и анестезиологического пособия. Модифицированная эндоскопическая медиальная максиллэктомия с удалением всей слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи по запатентованной стандартизированной методике повышает эффективность хирургического лечения муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита. Костно-фиброзная облитерация верхнечелюстных пазух является благоприятным исходом ринохирургического лечения у детей с муковисцидозом и может быть достигнута лишь при полном удалении слизистой оболочки пазухи.

6. Поражение слезных путей на фоне ремоделирования передних клеток решетчатого лабиринта у детей с муковисцидоз-ассоциированным хроническим риносинуситом требует соответствующей настороженности при клиническом обследовании, оценке компьютерных томограмм и предполагает возможность выполнения одномоментной с хирургией околоносовых пазух дакриоцисториностомии при наличии клинических показаний.

7. Терапия CFTR-модулятором элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор обладает высокой эффективностью в отношении муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита, в отличие от препарата ивакафтор+люмакафтор и традиционной базисной терапии.

8. У детей с муковисцидозом имеется относительно низкий риск как кондуктивной тугоухости в связи с интактностью полостей среднего уха, так и сенсоневральной, что сопряжено с редкостью генетических вариантов с.35delG в гене *GJB2* (13 хромосома, ядерная ДНК) и A1555G в гене *12S rRNA* (митохондриальная ДНК).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Учитывая многоэтапность и разнонаправленность исследования, основные аспекты дизайна отдельных этапов отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика этапов исследования

Этап	Дизайн	Методы	Группы/объем выборки (n)
Эпидемиология поражения ЛОР-органов у детей на фоне МВ	Проспективное поперечное описательное	Электронное анкетирование	Родители/законные представители пациентов (n=503/487)
	Ретроспективное сплошное поперечное описательное	Анализ Регистров пациентов с МВ в РФ. (2019, 2020, 2021, 2022, 2023 гг.)	Дети, включенные в Регистры: n=2361/n=2735/n=2880/n=2802/n=2785 Разделение на возрастные группы в соответствии с периодизацией детского возраста
Состояние оториноларингологической помощи детям с МВ в РФ	Проспективное поперечное описательное	Электронное анкетирование	58 Центров/отделений муковисцидоза из 45 регионов РФ
Взаимосвязь ХРС с другими проявлениями МВ у детей	Ретроспективное поперечное сплошное сравнительное	Анализ Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 г.	I группа (n=2014) – все дети, включенные в Регистр (подгруппы: Ia – без ХРС; Ib – с ХРС); II группа (n=1239) – только дети с ХРС (подгруппы: IIa – ХРС с НП; IIб – ХРС без НП); III группа (n=1239) – дети с ХРС (подгруппы: IIIa – оперированные; IIIб – неоперированные). Каждая группа/подгруппа разделена по возрасту – от 0 до 6 лет, от 7 до 10 лет и от 11 до 18 лет
Лучевая семиотика ХРС на фоне МВ у детей	Ретроспективное поперечное описательное	Многогранный анализ КТ ОНП	База КТ – 570 исследований; для анализа путем простой рандомизации отобрано 190 исследований
Микробиологическая характеристика ХРС на фоне МВ в сравнении с другими локусами респираторного тракта	Двунаправленное поперечно-продольное описательное	Микробиологический	n=124

Хирургическое лечение	Двунаправленное сравнительное	Катамнестическое наблюдение	Этап I (2006-2018): Эндоскопическая полисинусотомия по стандартной методике Stammberger (n=64 операции/43 пациента); Этап II (2018-2023): Эндоскопическая полисинусотомия с модифицированной эндоскопической медиальной максиллэктомией с полным удалением слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи по собственной методике (n=161 операция/143 пациента)
Патоморфологическое исследование слизистой оболочки ОНП	Ретроспективное поперечное сравнительное	Патогистологический	Основная группа (МВ-ХРС) (n=97) Контрольная группа (ХРС без МВ) (n=29)
Оценка эффективности терапии CFTR-модуляторами	Ретроспективное продольное контролируемое сравнительное	Оценка динамики КТ ОНП, показателей потовой пробы, ФВД	I группа (ELX/TEZ/IVA) – дети, получающие элексакафтор + тезакафтор+ивакафтор (n=15); II группа (IVA/LUM) – дети, получающие ивакафтор+лумакафтор (n=10); III группа (Контроль) – дети, не получающие терапию CFTR-модуляторами (n=11).
Оценка состояния слуха у детей с МВ	Перспективное поперечное описательное	Тональная пороговая аудиометрия Акустическая импедансометрия Регистрация ЗВОАЭ	Дети с МВ (n=136)
		Электронное анкетирование	Родители/законные представители пациентов (n=503)
		Анализ КТ височных костей	n=184 (368 височных костей)
Оценка фармакогенетических факторов риска СНТ	Перспективное поперечное сравнительное	Молекулярно-генетический	Основная группа (МВ) (n=215); Контрольная группа (здоровые дети, дети с бронхиальной астмой) (n=209)

Включение пациентов в основные группы на клинических этапах работы (оценка эффективности хирургического лечения, микробиологическая характеристика МВ-ХРС, оценка эффективности терапии CFTR-модуляторами, оценка состояния слуха и фармакогенетических факторов риска СНТ) осуществлялось в соответствии с приведенными ниже основными критериями.

**Критерии включения:** диагноз «муковисцидоз», верифицированный на основании диагностических критериев, утвержденных Европейскими стандартами и клиническим рекомендациям; возраст от 0 до 18 лет на момент включения в исследование; наличие данных об обоих патогенных вариантах гена *CFTR*; подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании пациентом или одним из законных представителей (в зависимости от возраста) (для проспективной части исследования).

**Критерии исключения:** отказ пациента или его законных представителей от продолжения участия в исследовании после включения в него (для проспективной части исследования); опровержение диагноза «муковисцидоз» на любом этапе исследования; смерть пациента в течение срока катамнеза.

**Критерии невключения:** отсутствие верифицированного диагноза «муковисцидоз» или наличие клинического диагноза с неустановленными мутациями гена *CFTR*; возраст старше 18 лет; отказ пациента или его законных представителей от включения в исследование (для проспективной части исследования); наличие конкурирующей патологии со схожей клинической картиной (например, одномоментное наличие муковисцидоза и первичной цилиарной дискинезии); для оценки КТ-семиотики поражения ОНП на фоне МВ: перенесенные до выполнения лучевого обследования оперативные вмешательства и/или терапия CFTR-модуляторами.

### **Эпидемиология поражения ЛОР-органов у детей с муковисцидозом в Российской Федерации**

Учитывая противоречивость данных о распространенности поражения ОНП у детей с МВ, была запланирована данная часть работы. Она предполагала одновременное использование различных критериев индексации и использование нескольких источников данных. С одной стороны, применен опрос пациентов (законных представителей) в соответствии с адаптированными для МВ критериями (в основу легли клинические дефиниции риносинусита ERS [Fokkens WJ, 2020] и ряд вспомогательных вопросов), с другой – совершенствование системы учета патологии ОНП при формировании ежегодного Регистра пациентов с МВ в РФ (далее «Регистр») за период с 2019 по 2024 гг.. Предложена и внедрена расширенная система сбора информации, которая с 2020 г.

учитывала как ХРС с НП, так и ХРС без НП, а с 2021 – факт выполнения хирургических вмешательств на ОНП.

Онлайн анкетирование репрезентативной выборки пациентов (n=487) продемонстрировало следующие результаты (рис. 1).

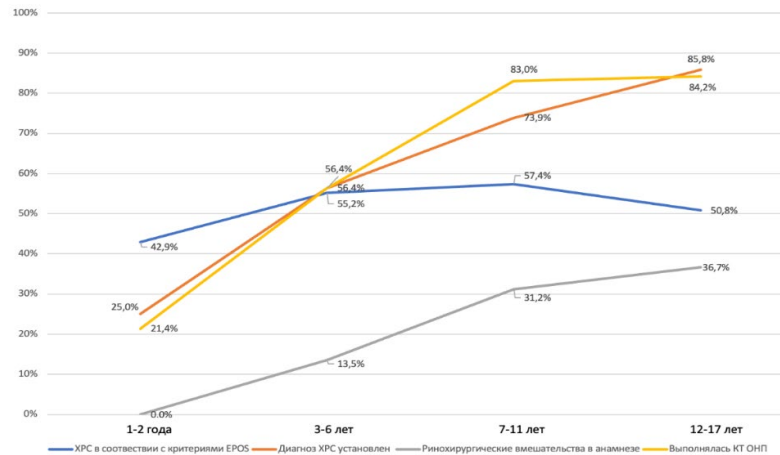


Рисунок 1 – Возрастная динамика относительной частоты верифицированных врачом и установленных в соответствии с критериями EPOS диагнозов «хронический риносинусит», выполнения КТ ОНП и проведения ринохирургических вмешательств у детей с МВ по данным анкетирования.

Очевиден параллелизм верификации диагноза и выполнения КТ ОНП (к возрасту 7 лет хотя бы 1 раз КТ ОНП проведена 56,4% пациентов), т.е. проведение визуализирующих исследований более объективно характеризует состояние синоназальной области детей с МВ, чем ориентация исключительно на жалобы и симптоматику. Напротив, в раннем детском возрасте на фоне технической невозможности рутинного КТ-исследования без общей анестезии большая выявляемость ХРС сопряжена с использованием клинических критериев (распространенность ХРС в возрастной группе 1-2 года в соответствии с дефиницией EPOS составила 42,9%, а верифицированных врачом диагнозов – 25% с выравниванием показателей к возрасту 3-6 лет – 55,2% и 56,4% соответственно). Таким образом, использование критериев EPOS для скрининговой диагностики МВ-ХРС в наибольшей степени применимо в возрасте до 7 лет, после которого их диагностическая ценность снижается.

Анкетирование выявило сопоставимую с данными Регистра 2023 г. (72,1%) частоту установленных диагнозов (68,2%, разница с Регистром составила 3,9%,  $p=0,080$ ), что свидетельствует об объективности полученных результатов. Констатирован неуклонный рост кумулятивной частоты ХРС с возрастом и смена преобладания ХРС без НП на ХРС с НП как этапов одного и того же патологического процесса.

### **Состояние оториноларингологической помощи детям с муковисцидозом в Российской Федерации**

Оценка системы оказания диагностической и лечебной помощи по профилю «оториноларингология» детям с МВ на основании анкетирования 58 Центров/отделений муковисцидоза в 45 регионах РФ, на территориях которых проживает 79,3% детей с МВ, показала следующее. Высока потребность (43,1%) во врачах-оториноларингологах, обладающих расширенными знаниями об особенностях течения, диагностики, консервативного и хирургического лечения ЛОР-патологии у детей с МВ, несмотря на то, что в составе 74,1% Центров имеется консультант-оториноларинголог. В 33% учреждений не соблюдается установленная Клиническими рекомендациями кратность оториноларингологического наблюдения; выявлено недостаточное применение эндоскопической визуализации (отсутствует возможность проведения эндоскопии в 24,1% Центров/отделений), а ЛПУ 2 регионов сообщили о невозможности выполнения КТ ОНП. Мониторинг микрофлоры верхних дыхательных путей регулярно практикуется в 65,5% Центров. Аудиологическое обследование детей проводится в 63,8% учреждений, однако при обработке результатов анкетирования самих пациентов (родителей пациентов) охват диагностической сурдологической помощью составил всего 18,6% вне зависимости от наличия или отсутствия факторов риска развития тугоухости. В большинстве Центров (74,1%) зарегистрировано недостаточное число направлений консервативной терапии ХРС с наиболее редким назначением средств ирригационной и топической антисептической/антибактериальной терапии. Выявленные недостатки стали предпосылкой для разработки и внедрения в ФГБУ НМИЦО ФМБА России Дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Муковисцидоз в оториноларингологической практике».

### **Ассоциации хронического риносинусита с другими проявлениями муковисцидоза у детей**

На основании данных Регистра 2021 г. были прослежены ассоциации между множеством характеристик течения МВ и наличием ХРС, а также его формой и потребностью в хирургическом лечении как суррогатного критерия тяжести поражения синоназальной области. Статистически значимые связи были выявлены в отношении ХРС и 50 параметров течения МВ (таблица 2).

Таблица 2 – Интегральные данные о выявленных достоверно значимых связях между наличием и характеристиками ХРС и особенностями течения МВ.

Характеристика течения МВ	Наличие ХРС	ХРС с НП	Факт выполнения ринохирургического лечения
Возраст	$p<0,001$	$p<0,001$	
Возраст установления диагноза	$p<0,001$	$p=0,008$	
Выполнение неонатального скрининга	$p<0,001$		
Генотип («мягкий»/«тяжелый»)		$p=0,001$	$p<0,027$
Показатели ФВД (ОФВ1, %/ФЖЕЛ, %)		$p=0,041/p=0,019$	
ИМТ	$p<0,001$		
Микробиологический статус			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$p<0,001$	$p=0,015$	
<i>MRSA</i>	$p=0,022$		
<i>MSSA</i>	$p=0,030$		$p<0,001$
<i>Escherichia coli</i>	$p=0,005$		
<i>Haemophilus influenzae</i>	$p<0,001$		$p=0,016$
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	$p=0,031$		
<i>Achromobacter spp.</i>	$p=0,002$		
Грамотрицательная флора (интегрально)	$p=0,001$		
Осложнения муковисцидоза			
Поражение печени	$p<0,001$		
СДИО	$p=0,004$		
Псевдо-Барттер синдром	$p<0,001$		
МВ-зависимый сахарный диабет	$p=0,012$		$p=0,012$
Терапия муковисцидоза			
Ингаляции гипертон. солевого раствора			$p=0,014$
Ингаляции маннитола (>3мес)	$p<0,001$	$p<0,001$	
Ингаляционные антибиотики (>3 мес)	$p<0,001$	$p=0,001$	
Внутривенные антибиотики (>1 курса)	$p<0,001$	$p=0,007$	
Антибиотики (табл (>1 курса)			$p=0,001$
Бронходилататор (>3 мес)	$p=0,002$		
Дорназа альфа (>3 мес)	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Ингаляционные стероиды (>3 мес)	$p=0,043$	$p<0,001$	
Таблетированные стероиды (>3мес)		$p=0,037$	
Макролиды (>3 мес)	$p<0,001$	$p<0,001$	
Урсодезоксихолевая кислота (>3 мес)	$p<0,001$	$p=0,013$	$p=0,029$
Панкреатические ферменты (>3 мес)	$p=0,002$		
Ингибиторы протонной помпы (>3 мес)	$p<0,001$		
Жирорастворимые витамины (>3 мес)	$p<0,001$	$p=0,016$	

Пациенты с ХРС статистически значимо старше, чем без; возрастное распределение ХРС без НП и ХРС с НП еще раз продемонстрировало, что два субфенотипа являются последовательными стадиями одного и того же процесса в ОНП и отражают его прогрессию.

Связь более старшего возраста установления диагноза «муковисцидоз» с наличием у ребенка ХРС и его полипозного субфенотипа, вероятно, ассоциирована с поздним стартом патогенетической терапии и профилактической ролью своевременного лечения МВ в отношении поражения верхних дыхательных путей.

С точки зрения определения генотип-фенотипических связей в развитии МВ ХРС с НП и потребность в хирургическом лечении сопряжены с «тяжелыми» генотипами. Пациенты с ХРС имеют достоверно более низкий нутритивный статус и показатели физического развития. Это отражает негативное влияние нарушения носового дыхания на развитие ребенка, с другой стороны – сочетание ХРС и низких значений ИМТ однонаправленно характеризуют более тяжелое течение МВ. Выявлена ассоциация между наличием ХРС и выделением клинически значимой грамотрицательной флоры, а также между инфицированием *P.aeruginosa* и ХРС с НП. С одной стороны, это позволяет подтвердить роль ОНП как места колонизации бактериями, с другой, наоборот – предположить развитие ХРС на фоне инфицирования более «агрессивной» флорой.

Для детей с ХРС значимо более характерно развитие таких осложнений, как поражение печени и МВ-зависимый сахарный диабет. Это может как характеризовать более тяжелое течение МВ у пациентов с ХРС, так и быть опосредовано большей антибактериальной нагрузкой при выраженном воспалительно-инфекционном процессе в ОНП, а также сопряжено с возрастным развитием клиники МВ.

Помимо системных и ингаляционных антибактериальных препаратов у пациентов с ХРС (и особенно с ХРС с НП) отмечается большая потребность в муколитической терапии, бронходилататорах, панкреатических ферментах и ряде других видов лечения.

Таким образом, ХРС в целом, назальный полипоз и потребность в ринохирургическом лечении ассоциированы с признаками более тяжелого течения МВ.

Продемонстрированная высокая распространенность ХРС у пациентов с МВ и выявленная тесная патогенетическая связь с поражением других органов позволили говорить о воспалительном процессе в ОНП не как об осложнении, а как о проявлении основного заболевания – муковисцидоза, и, подчеркивая принадлежность к особому фенотипу ХРС, обосновать введение термина «муковисцидоз-ассоциированный хронический риносинусит».

#### **Лучевая семиотика хронического риносинусита и поиск генотип-фенотипических связей в поражении околоносовых пазух у детей с муковисцидозом**

В ходе исследования был накоплен цифровой архив КТ ОНП 570 детей с МВ, из которых путем простой рандомизации для подробного анализа отобрано 190. Помимо пола и возраста на момент выполнения КТ, он включал: оценку по LMS, mLMS и в модификации Zinreich, наличие

гипоплазии лобных и клиновидных пазух, медиализации носовой стенки верхнечелюстной пазухи (ВЧП) (псевдомукопиоцеле), назальный полипоз (выходящий за пределы среднего носового хода, т.е. >I степени по Johanson/Meltzer), асимметрию изменений, искривление перегородки носа, наличие костной деструкции (помимо разрушения медиальной стенки ВЧП), а также остеодеструкцию в проекции слезных путей или их компрессию, наличие «естественного контрастирования» мягкотканного субстрата в ОНП и его денситометрические характеристики.

Распространенность анализируемых признаков в общей выборке представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Распространенность и характеристика анализируемых КТ-признаков ХРС в общей группе детей с МВ (n=190).

Признак	Выборка (n)	Наличие/характеристика признака	
		абс.	%
«Естественное контрастирование»	143*	140	97,9%
Асимметрия поражения	190	19	10,0%
Искривление перегородки носа	190	58	30,2%
Гипоплазия лобных пазух	190	39	20,5%
Гипоплазия клиновидных пазух	190	69	36,3%
Костная деструкция	190	87	45,8%
Компрессия/деструкция слезных путей	190	20	10,5%
Псевдомукопиоцеле	190	85	44,7%
Назальный полипоз	190	112	58,9%

\* у 47 (24,7%) пациентов отсутствовал мягкотканый режим или была выполнена КЛКТ, что не позволило оценить наличие «естественного контрастирования»

Самым частым признаком, выявляемым почти у всех (97,9%) детей с МВ, оказалось «естественное контрастирование» патологического мягкотканного субстрата в ОНП. Медиана минимальной рентгенологической плотности составила 55,0 [45,0;60,0] НУ, медиана максимальной – 100,0 [87,0;112,0] НУ. Данный феномен соответствует присутствию в ВЧП крупных скоплений гнойного секрета разной плотности, что подтверждается интраоперационно, и, вероятно, отражает уникальные его свойства при МВ (высокое содержание белка и внеклеточной ДНК, повышенная в десятки раз вязкость).

По нашим наблюдениям, развитие псевдомукопиоцеле ВЧП и/или назальный полипоз выражены сначала с одной стороны и приводят к деформации перегородки носа в противоположную, еще интактную, сторону. Для проверки данной гипотезы был проведен возрастной анализ среди пациентов с асимметричным поражением и искривлением перегородки носа, который ее подтвердил (таблица 4).

Таблица 4 – Возрастное распределение детей с односторонним/асимметричным поражением ОНП и искривлением перегородки носа на фоне МВ-ХРС.

Признак	Возраст, лет			Достоверность различий, <i>p</i>
	до 6	с 6 до 12	с 12 до 18	
Одностороннее/асимметричное поражение, абс. (%)	11 (18,3%)	7 (9,0%)	1 (1,9%)	<i>p</i> =0,014
Искривление перегородки носа, абс. (%)	10 (16,7%)	18 (23,1%)	30 (57,7%)	<i>p</i> <0,001
Итого, абс. (%)	60 (100%)	78 (100%)	52 (100%)	190 (100%)

Установлено, что в отличие от США и Европы [Orlandi R et al., 2009; Eggesbø NB et al., 2003], меньшей патогномичностью обладают такие признаки как а- и гипоплазия лобных и клиновидных пазух (20,5% и 36,3% соответственно).

Костная деструкция, помимо области остиомеатального комплекса и медиальной стенки ВЧП, чаще всего затрагивала медиальную стенку орбиты, заднюю стенку ВЧП, стенки клиновидной пазухи. Этот признак был отмечен у 48,5% пациентов. Клинические наблюдения нарушения функционирования слезных путей у детей с МВ заставили обращать особое внимание на состояние костного ложа слезного мешка и костных стенок слезных путей. Их вовлеченность в патологический процесс (костная деструкция и/или компрессия) была выявлена у 10,5% детей.

При оценке по системе Zinreich медиана числа баллов составила 35,0 [26,0;44,0]. Помимо возможного влияния патогенных вариантов генов *CFTR* и бактериальной флоры на тяжесть поражения ОНП на фоне МВ была проверена гипотеза о непосредственной взаимосвязи тяжести МВ-ХРС со степенью нарушения работы хлорного CFTR-канала клеток респираторного эпителия как первичного патогенетического фактора. С этой целью проведен корреляционный анализ числа баллов по системе Zinreich и показателя уровня хлоридов потовой жидкости/проводимости пота. При оценке в общей выборке (n=190) получена достоверная положительная корреляция ( $r=0,158$ ;  $p=0,037$ ) между тяжестью поражения ОНП и степенью нарушения функционирования хлорного канала (рис. 2). Аналогичный результат получен и при использовании нормализованного показателя (modified Zinreich score) ( $r=0,151$ ;  $p=0,047$ ).

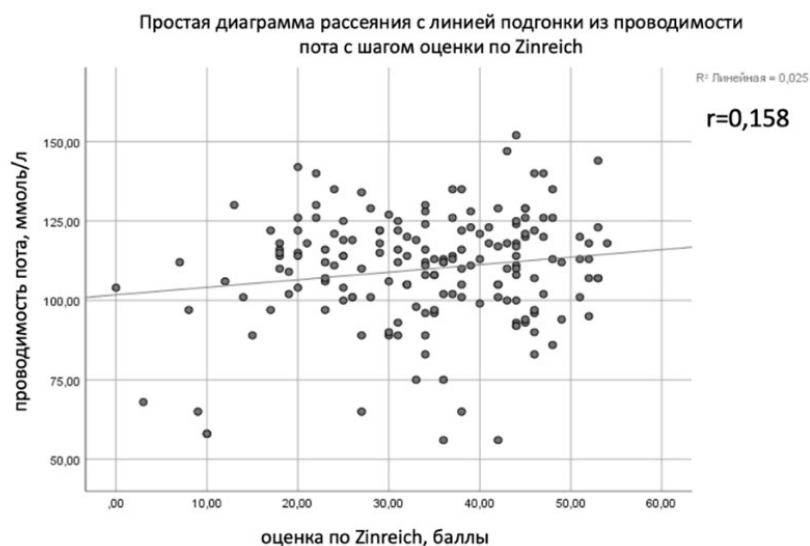


Рисунок 2 – Корреляция между оценкой КТ ОНП по шкале Zinreich и проводимостью пота (корреляционная связь, оцененная с помощью коэффициента корреляции Пирсона, статистически значима ( $p=0,037$ )).

Располагая данными о генетических диагнозах всех детей с МВ, включенных в группу оценки КТ ОНП, были прослежены генотип-фенотипические закономерности в течении МВ-ХРС. При «тяжелом» генотипе КТ-картина оказалась достоверно хуже по следующим параметрам: число баллов по базовой и модифицированной системам Zinreich ( $p=0,042$  и  $p=0,021$  соответственно), частота «естественного контрастирования» ( $p=0,033$ ). В группе детей с «тяжелыми» генотипами чаще регистрировались костная деструкция, деструкция/компрессия слезных путей, формирование псевдомукопиоцеле ВЧП, но различия не были статистически значимы. Назальный полипоз встречался в равной доле случаев в обеих генетических группах (57,6 и 55,6% соответственно).

Выявлена значимая связь деструкции костных стенок слезных путей с инфицированием грамотрицательной флорой (36,8%) по сравнению с грамположительной (13,5%) ( $p=0,044$ ). Напротив, остеодеструкция достоверно реже встречалась в случаях выделения *S.aureus* (MSSA) (7,1%) по сравнению со всеми другими бактериальными возбудителями (34,5%) ( $p=0,011$ ).

### **Микробиологическая характеристика хронического риносинусита в сравнении с другими локусами респираторного тракта у детей с муковисцидозом**

Микробиологический статус респираторного тракта у пациентов с МВ является фактором, определяющим течение и прогноз заболевания. Педиатры-специалисты по МВ чаще всего ориентируются исключительно на микробный пейзаж нижних дыхательных путей, не уделяя должного внимания микрофлоре полости носа и ОНП. Данная часть работы была запланирована для уточнения возможных связей между бактериологическим статусом разных локусов дыхательных путей. В анализ были включены 124 ребенка, госпитализированных в ФГБУ НМИЦО ФМБА России

для хирургического лечения. В отношении каждого пациента фиксировалась информация о наиболее «клинически значимой» микрофлоре за весь период наблюдения, инфицирование которой сопряжено с наихудшим прогнозом течения заболевания. Также оценивались актуальная флора мокроты, интраоперационно получали материал из трахеи при интубации, из полости носа (до хирургического доступа в ОНП) и из ВЧП. В катмнезе (6-9 месяцев после операции) оценена динамика микробиологического пейзажа ВЧП у 38 детей. Наибольшее видовое разнообразие выявлено в материале из нижних отделов респираторного тракта (28 видов) и ВЧП у неоперированных ранее детей (24), за ними следуют полость носа (16), трахея (12) и наконец ВЧП в отсроченном периоде после хирургического лечения (4). При попарном сравнении локусов было обнаружено лишь несколько значимых связей, наиболее важной из которых явилось выделение из нижних дыхательных путей в анамнезе и ВЧП интраоперационно грамотрицательной высокопатогенной флоры: *Pseudomonas aeruginosa* ( $p=0,001$ ) и *Sternotrophomonas maltophilia* ( $p=0,014$ ). Из 23 детей, у которых из ВЧП была выделена *P.aeruginosa*, у всех когда-либо в анамнезе она обнаруживалась в нижних дыхательных путях, однако к моменту операции бронхолегочная синегнойная инфекция была лишь у 5 (21,7%), а у 18 пациентов (78,3%) констатирована ее «эрадикация» по данным исследования мокроты или материала с задней стенки глотки, что не было тождественно ее полному устранению из респираторного тракта. Отсутствие иных связей позволило судить об ОНП как об условно отграниченном от полости носа и других более дистальных отделов респираторного тракта резервуаре микрофлоры, зачастую высокопатогенной. Разнородность микрофлоры верхних дыхательных путей, трахеи и бронхолегочного сегмента и частое отсутствие роста в посевах аспирата из трахеи (локуса, связывающего верхние и нижние дыхательные пути) позволило выдвинуть гипотезу, что нисходящая контаминация не является перманентным процессом, а происходит относительно дискретно и, вероятно, сопряжена с обострением ХРС и эпизодическим дренированием ОНП (в частности, полости псевдомукопиоцеле) при повышении объема и давления содержимого пазух на фоне «обострения» ХРС.

Для мониторинга микробиологического статуса ОНП после эндоскопического ринохирургического лечения был разработан способ забора биологического материала, позволяющий исключить контаминацию тампона «путевой» флорой. Он осуществляется путем введения в сформированную в результате операции мегаантростому стерильной канюли для промывания ВЧП (стандартизированная послеоперационная манипуляция), через просвет которой вводится тампон из вискозы с одним мини-наконечником и аппликатором из алюминиевой проволоки длиной 135 мм до соприкосновения со стенками ВЧП (Патент на изобретение РФ № RU2794083 от 11 апреля 2023 г.).

Подобный катамнестический контроль продемонстрировал, что хирургическое лечение в 60,5% было сопряжено со сменой более агрессивных грамотрицательных возбудителей (*P.aeruginosa* и др.) на грамположительную флору (*S.aureus* (MSSA) или *S.pneumoniae*).

Полученные в этой части исследования результаты делают очевидным необходимость мониторинга микрофлоры не только индуцированной мокроты и/или задней стенки глотки, но и ОНП, а также может определять ряд «инфекционно-микробиологических» показаний ринохирургического лечения и его целей.

### **Хирургическое лечение хронического риносинусита у детей с муковисцидозом**

Данная часть работы носила ретроспективно-проспективный характер и включила 225 операций у 186 детей с МВ в период с 2006 по 2023 гг. Изначальная неудовлетворенность результатами хирургического лечения в силу частого и раннего рецидивирования хронического гнойно-продуктивного воспаления и назального полипоза привела к пересмотру объема вмешательства и хирургической техники. Таким образом, стало возможным разделить весь накопленный опыт в соответствии с методикой хирургии на два этапа. Характеристики пациентов в зависимости от этапа исследования приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Общая характеристика этапов хирургической части исследования и включенных пациентов

<b>Характеристика</b>	<b>Этап 1</b>	<b>Этап 2</b>	<b>Всего</b>
Период, годы	2006-2018	2018-2023	2006-2023
Метод хирургического вмешательства	Эндоскопическая полисинусотомия по стандартной методике Stammberger	Эндоскопическая полисинусотомия с модифицированной эндоскопической медиальной максиллэктомией с полным удалением слизистой оболочки ВЧП по собственной методике	
Число операций	64	161	225
Число пациентов*	43	143	186
Медиана возраста пациентов, лет	7,5 [5;10,25]	8 [6;11]	8 [5;11]
Предшествующие ринохирургические вмешательства в других ЛПУ, абс./% («открытые» по типу Caldwell-Luc, абс./% / эндоскопические, абс./%)	13 / 30,2% (8/18,6% / 5/11,6%)	29 / 20,3% (7/4,9% / 22/15,4%)	42 / 22,6% (15/8,1% / 27/14,5%)

Гендерное распределение (м/ж), абс/%	23/20 (53,5% / 46,5%)	79/64 (55,2% / 44,8%)	102/84 (54,8% / 45,2%)
Максимальное число операций у одного пациента за период наблюдения	4	2	4
Минимальный межоперационный период, мес.	4	12	4
«Малые» осложнения, абс/%	5 (7,8%)	7 (4,3%)	12 (5,3%)
«Большие» осложнения, абс/%	0	0	0
Минимальный период катамнеза, мес.	18	18	18
Максимальный период катамнеза, мес.	203	83	203
*дети, оперированные на 1 этапе исследования и потребовавшие повторного хирургического вмешательства на 2 этапе, для оптимизации расчетов учитывались отдельно (n=8).			

Группы пациентов, вошедших в два этапа исследования, были сопоставимы по возрасту и полу. Медиана возраста всех пациентов составила 8 [5;11] лет. Выполняемая на 1 этапе исследования методика эндоскопической полисинусотомии была «классической» и включала, в соответствии с предложенной Н. Stammberger техникой, последовательную медиальную среднюю конхопексию, инфундибулотомию, формирование антростомы в среднем носовом ходе размером от 8 до 15 мм в зависимости от возраста ребенка, переднюю и заднюю этмоидотомию (в направлении «спереди назад»), сфенотомию трансэтмоидальным и/или парасептальным доступом в случае отсутствия аплазии/гипоплазии клиновидной пазухи и эндоскопическую фронтотомию в объеме Draf I-IIa в случае отсутствия аплазии/гипоплазии лобной пазухи.

На 2 этапе работы объем вмешательства в отношении ВЧП был расширен до близкой к т.н. «консервативной» медиальной максиллэктомии (ММЕ) I типа по Georgalas и Tsounis [Bernal-Sprekelsen M, 2017], однако принципиальным отличием явилось контролируемое этапное удаление всей слизистой оболочки ВЧП единым блоком (Патент на изобретение РФ № RU2808665 от 30 ноября 2023 г.) (рис. 3, 4).

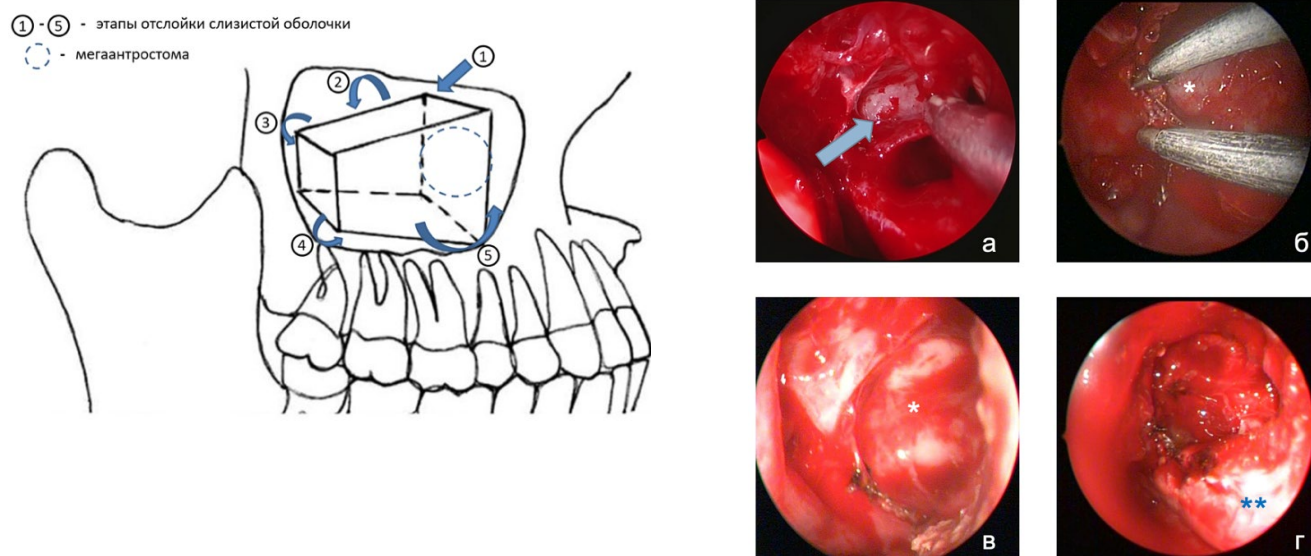


Рисунок 3 – Схема этапов отсепаровки слизистой оболочки ВЧП (на примере правой ВЧП).

Рисунок 4 – Интраоперационная эндоскопическая картина этапов отсепаровки слизистой оболочки ВЧП и формирования мегаантростомы (левая половина носа): (а) место начала отсепаровки слизистой оболочки на уровне границы задней, медиальной и орбитальной стенок (голубая стрелка); (б) биполярная коагуляция краев антростомы; (в) общий вид полости (задне-медиальные отделы ВЧП); (г) общий вид сформированной мегаантростомы (\*задняя стенка ВЧП; \*\* сохранный передний конец нижней носовой раковины).

Визуализация ригидным эндоскопом 30°.

На втором этапе после выработки и внедрения стандартизированной радикальной хирургической техники в отношении ВЧП были выделены 2 субфенотипа МВ-ХРС:

– (2А) псевдомукопиоцеле одной или обеих ВЧП (состояние ВЧП, характерное для МВ; в отличие от мукоцеле/пиоцеле, анатомические пути дренажа синуса сохранены, однако они недостаточны в силу высокой вязкости секрета, что приводит к аналогичной таковой при мукоцеле/пиоцеле деформации стенок пазухи, прежде всего, медиальной) (49 (30,4%) пациентов);

– (2Б) полипозно-гнойный полисинусит (в подавляющем большинстве – пансинусит), сопровождающийся назальным полипозом II–III степеней по Johansson (112 (69,6%) пациентов).

Разница в объеме и, следовательно, времени оперативного вмешательства при двух клинико-рентгенологических субфенотипах МВ-ХРС (рис. 5) обуславливает практическую целесообразность их выделения на этапе совместного с анестезиологической бригадой предоперационного планирования.

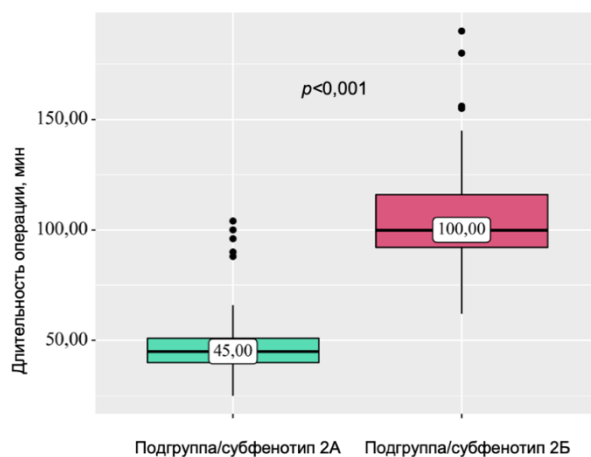


Рисунок 5 – Анализ времени операции в зависимости от субфенотипа ХРС (на втором этапе исследования).

Характерными для детей с МВ интраоперационными находками явились: костная деструкция медиальной стенки орбиты (18,2%); некроз крючковидного отростка и дефект медиализированной стенки ВЧП с пролабированием полипозной ткани в проекции передней фонтанеллы (15,1%); выраженная медиализация и истончение (дистрофия) средних носовых раковин у большинства пациентов.

В 4 случаях в связи с наличием соответствующих клинико-лучевых показаний одновременно с синус-хирургией была выполнена эндоскопическая дакриоцисториностомия со стойким положительным эффектом.

В качестве конечной точки оценки эффективности хирургического лечения МВ-ХРС в сравниваемых группах была избрана клинико-рентгенологическая потребность в ревизионном хирургическом лечении в течение 18 месяцев. На первом этапе исследования 13 (30,2%) из 43 оперированных пациентов потребовали повторного/повторных хирургических вмешательств в течение 18 месяцев и еще 3 ребенка – в более отдаленные сроки катamnестического наблюдения. Минимальный межоперационный период составил 4 месяца, а максимальное число вмешательств за срок наблюдения – 4. Показаниями к ревизионным операциям был выраженный рецидив назального полипоза (II-III степени по Johanson) со значительным затруднением носового дыхания, некупируемый с помощью консервативной терапии активный гнойный процесс в полости носа и ОНП с сопутствующими частыми бронхо-легочными обострениями, а также развитие процесса на ранее интактной контралатеральной стороне. На втором этапе после выработки стандартизированного хирургического протокола и увеличения радикальности вмешательства на ВЧП отмечено трехкратное снижение показателя потребности в повторных вмешательствах в

течение 18 месяцев до 10,4%. При этом все ревизионные вмешательства были проведены в сроки не менее 12 месяцев с момента первичной операции, а максимальное число операций составило 2.

Таким образом, сравнение потребности в ревизионной хирургии у пациентов, прооперированных на двух этапах исследования показали достоверность различий ( $p < 0,001$ ), т.е. большую эффективность предложенной методики хирургического лечения МВ-ХРС.

При динамическом наблюдении пациентов в отдаленном послеоперационном периоде, в т.ч. с помощью КТ ОНП, обратила на себя внимание прогрессия репаративного остеогенеза вплоть до полной костной облитерации ВЧП (рис. 6). Это явление было отмечено у 26,6% пациентов, которым достоверно удалось полностью удалить всю слизистую оболочку ВЧП по предложенной методике. Подобный тип репарации можно связать с выраженной периостальной реакцией на фоне хронического воспаления, а также операционной травмой надкостницы ВЧП.



Рисунок 6 – КТ-картина послеоперационной костной облитерации левой ВЧП у пациента с МВ 8 лет: (а) предоперационная КТ-картина (аксиальная проекция); (б) послеоперационная КТ-картина (аксиальная проекция; правая ВЧП аэрирована, мегаантростома состоятельна, аналогичные явления неоостеогенеза в задней стенке ВЧП)

С учетом продемонстрированной ранее роли ОНП как резервуара микробной флоры и источника нисходящей контаминации, а ВЧП – как ключевой в развитии МВ-ХРС и наибольшей по объему, исход хирургического лечения в виде их облитерации представляется максимально благоприятным с точки зрения устранения самого резервуара.

Из 225 оперативных вмешательств ни при одном не развились «большие» осложнения (повреждение внутренней сонной артерии, зрительного нерва, ликворея/нейроинфекция). Самым частым осложнением были кровотечения/повышенная интраоперационная кровоточивость. Плохо контролируемое интраоперационное кровотечение было зарегистрировано как осложнение в 12 (5,3%) случаях: 5 (7,8%) на первом этапе исследования и 7 (4,3%) – на втором.

Единичные публикации на эту тему и собственный опыт натолкнули на гипотезу о наличии некоторой степени коагулопатии (несмотря на нормальные интегральные показатели гемостаза) на фоне вероятного субклинического дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания крови. Недостаток витамина К у пациентов с МВ связывают с нарушением всасывания на фоне имеющейся панкреатической недостаточности. Это предположение заставило включить в схему предоперационной подготовки внутримышечное введение менадиона в течение 3-4 дней и эмпирические наблюдения подтвердили его эффективность. Для объективизации профилактического в отношении повышенной интраоперационной кровоточивости эффекта менадиона мы зафиксировали объем кровопотери во время 92 операций, из которых в 82 препарат предоперационно вводился, а в 10 случаях – нет. Медиана интраоперационной кровопотери составила 3,17 [2,24;4,60] мл/кг. При этом у пациентов, получивших менадион, показатель соответствовал 3,01 [2,13;4,07] мл/кг, а в отсутствие терапии – 7,61 [6,42;9,02] ( $p<0,001$ ). На рисунке 7 видно, что объем кровотечения у большинства пациентов, которым предоперационная терапия менадионом проведена не была (обозначены красным), находится за пределами третьего квартиля (Q3) или соответствует «статистическим выбросам».

На основании представленных исследований и опыта нами были сформулированы показания и цели хирургического лечения МВ-ХРС.

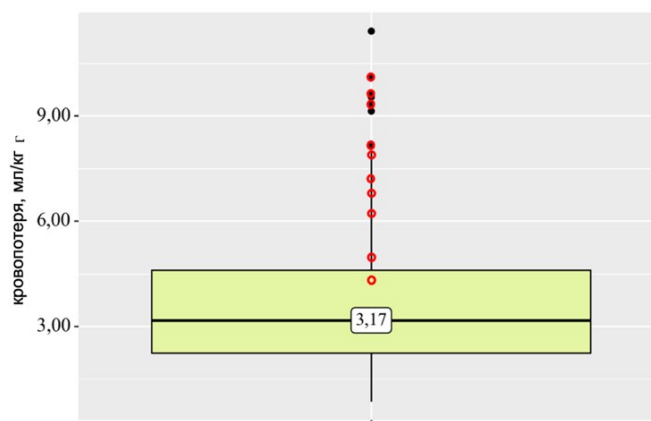


Рисунок 7 – Распределение объема интраоперационной кровопотери (красными «пузырьками» обозначены случаи, в которых не вводился менадион).

*Показания:*

1. Полная/выраженная назальная обструкция за счет полипоза или медиализации латеральной стенки полости носа на фоне МВ.
2. Неэффективность консервативного купирования гнойно-воспалительного процесса в ОНП.

3. Рецидивирующее выделение клинически значимой флоры (*P.aeruginosa* и др.) из нижних дыхательных путей после достижения элиминации, констатированной по данным микробиологического исследования мокроты или глубокого орофарингеального мазка (вероятное «аутореинфицирование» флорой, персистирующей в ОНП).

4. Костная деструкция (за исключением медиальной стенки ВЧП, которая отмечается у большинства пациентов)

5. Нарушение проходимости слезных путей с соответствующей клинко-рентгенологической картиной

*Цели хирургического лечения:*

1. Восстановление носового дыхания.
2. Уменьшение нисходящей контаминации нижних дыхательных путей и риска их аутореинфицирования клинически значимой бактериальной флорой.
3. Создание пути доставки ингаляционных препаратов.
4. Обеспечение возможности санации/контроля гнойного процесса в ОНП (инструментальная ирригация, промывание методом перемещения жидкости по Proetz).
5. Создание пути мониторинга флоры ОНП через максимально расширенные соустья ВЧП (патент на изобретение РФ №2794083 от 11 апреля 2023 г.).
6. Уменьшение объема «резервуара» микробной флоры за счет костно-фиброзной облитерации ВЧП.
7. Создание пути оттока слезы при непроходимости слезных путей.

**Патоморфологическая характеристика муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита**

Обозначение МВ-ХРС как отдельного фенотипа поражения ОНП и его особый патогенез предполагают вероятность наличия отличительных черт патоморфологической картины слизистой оболочки. Для их выявления предпринято патоморфологическое изучение препаратов операционного материала в собственной выборке больных с МВ (n=97; возраст 8 [6;11] лет) – основная группа, в сравнении с материалом, полученным от детей с «идиопатическим» двусторонним (диффузным) полипозным риносинуситом (ПРС) без МВ (n=29; возраст 13 [12;14] лет), у которых были исключены иные специфические причины развития ХРС помимо МВ – контрольная группа. Выявленные различия представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты сравнения патоморфологической картины слизистой оболочки и полипозной ткани ОНП у пациентов с МВ и с идиопатическим двусторонним ПРС.

Патоморфологические характеристики	Группа		Достоверность различий, <i>p</i>
	Основная (МВ) абс. (%)	Контрольная (ПРС) абс. (%)	
кисты желез	62 (63,9%)	7 (24,1%)	<i>p</i> =0,001
интраэпителиальные микроабсцессы	54 (55,7%)	5 (17,2%)	<i>p</i> < 0,001
интраэпителиальные микрокисты	74 (76,3%)	6 (20,7%)	<i>p</i> < 0,001
плотность воспалительной инфильтрации	слабая	44 (45,4%)	<i>p</i> < 0,001
	умеренная	46 (47,4%)	
	выраженная	7 (7,2%)	

Типичными для МВ патоморфологическими характеристиками полипозно измененной слизистой оболочки оказались наличие интраэпителиальных микрокист и микроабсцессов (рис. 8).

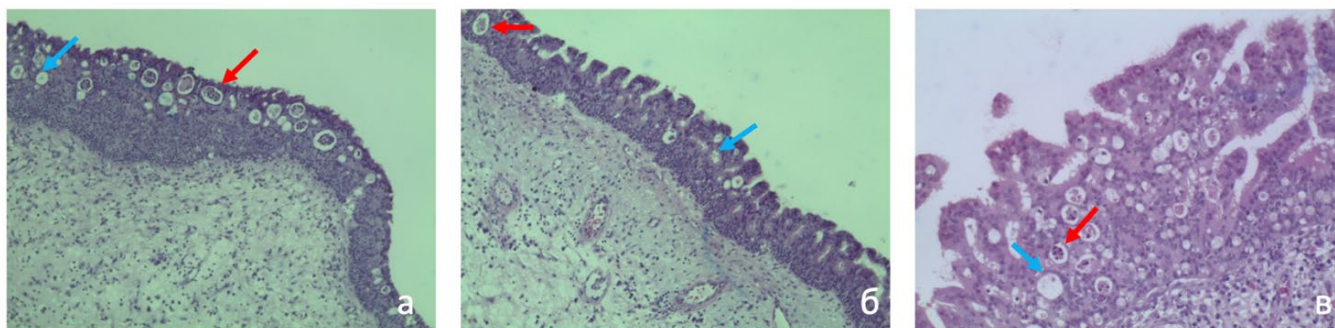


Рисунок 8 – Фрагменты микропрепаратов слизистой оболочки/полипа ОНП от пациента с МВ: в гиперплазированном респираторном эпителии визуализируются множественные интраэпителиальные микрокисты (указаны голубыми стрелками) и интраэпителиальные микроабсцессы (указаны красными стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. (а, б – Ув. x200; в – Ув. x400).

Анализ выраженности воспалительной инфильтрации указывает на преобладание ее умеренной степени в группе пациентов с МВ (47,4%), в то время как в группе сравнения чаще встречалась слабая (48,3%) и выраженная (31%) степени. Возможно, это указывает на разнородность фенотипов ПРС, включенных в контрольную группу. Учитывая, что слабая и умеренная степени воспалительной инфильтрации отмечены в подавляющем большинстве образцов ткани от пациентов с МВ (суммарно 92,8%), можно думать о некоторой «сдержанности» иммунного ответа на выраженную бактериальную контаминацию, свойственную МВ-ХРС.

При сравнительном анализе показателей эозинофильно-нейтрофильного индекса (ЭНИ) выявлено, что группа пациентов с МВ (ЭНИ=1[1;1]) значимо отличалась от контрольной группы (ЭНИ=4[1;12]), *p*<0,001. В результате ROC-анализа чувствительность ЭНИ в отношении МВ составила 62,1%, специфичность – 90,7%.

Гипотезы о зависимости патоморфологических изменений, в частности формирования интраэпителиальных микроабсцессов, от видового состава бактериальной флоры, а также степени морфологических изменений от генетических вариантов *CFTR* не подтвердились.

Синтез результатов, полученных в ходе эпидемиологической, микробиологической, рентгенологической, патоморфологической и хирургической частей исследования позволил сформировать целостное суждение о патогенезе и этапности развития МВ-ХРС (рис. 9).

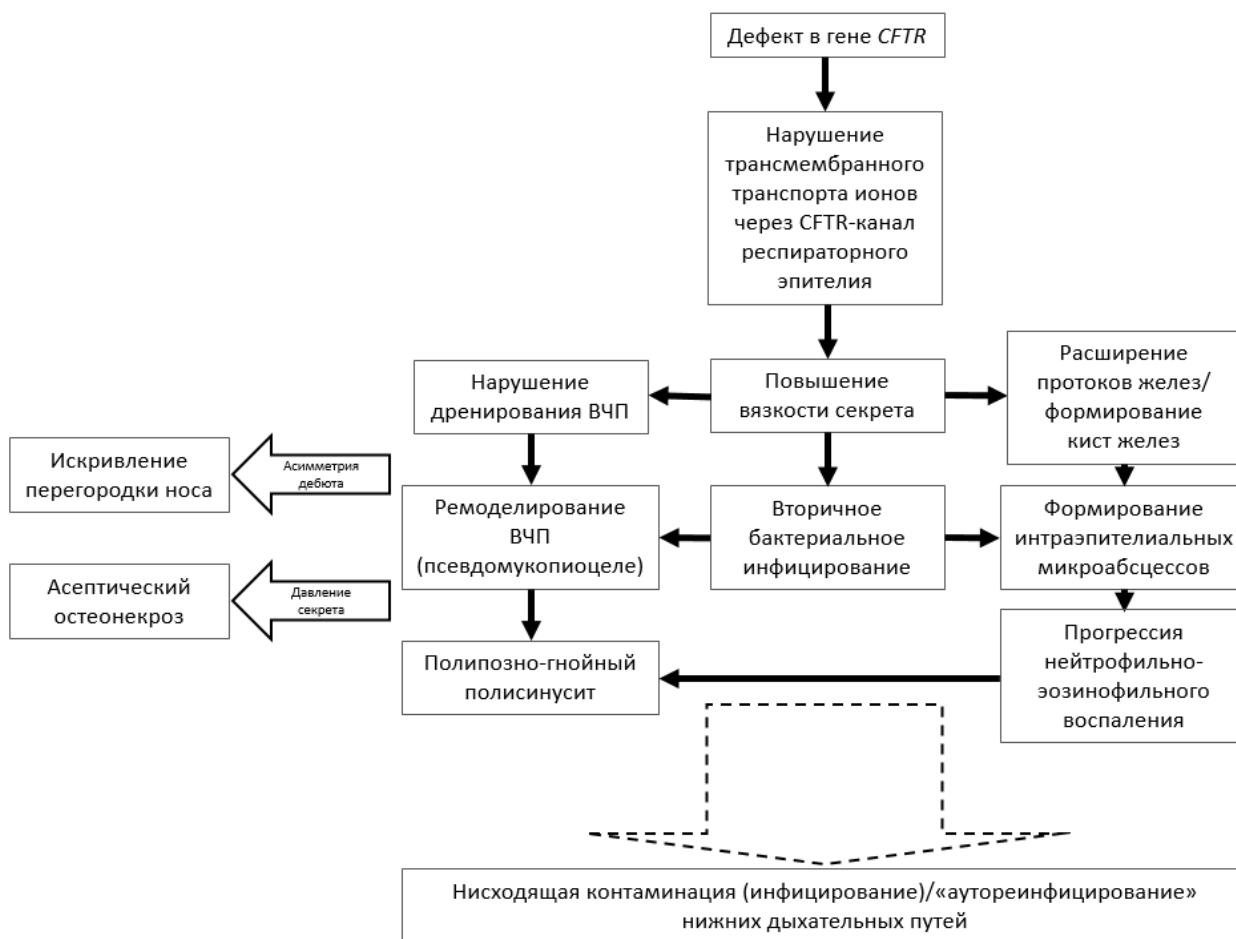


Рисунок 9 – Схема патогенеза и этапности развития МВ-ХРС.

### Эффективность терапии CFTR-модуляторами в отношении муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита

С 2021 г. в России внедрена таргетная терапия МВ и в рамках диссертационной работы был проанализирован первый отечественный опыт применения CFTR-модуляторов.

Для оценки их эффективности в отношении течения МВ-ХРС были сформированы три группы для попарного сравнения:

I (ELX/TEZ/IVA) – дети, получающие «тройную» таргетную терапию (элексафтор+тезакафтор+ивакафтор) (n=15; средний возраст  $11\pm 3,2$  лет); II (IVA/LUM) – дети, получающие «двойную» таргетную терапию (ивакафтор+лумакафтор) (n=10; средний возраст  $7,0\pm 3,4$  лет); III (Контроль) – контрольная группа детей, не получающих терапию CFTR-модуляторами (n=11; средний возраст  $7,3\pm 3,6$  лет). Сравнивались пары групп I (ELX/TEZ/IVA) и III (Контроль), II (IVA/LUM) и III (Контроль).

Условиями включения в ретроспективное исследование для обеих пар групп были наличие результатов МСКТ ОНП до старта терапии и в динамике после ее начала, а для контрольной группы – выполнение парных МСКТ (с учетом срока между исследованиями (временные точки 0 и 1); отсутствие в анамнезе оперативных вмешательств на ОНП. Для основных групп оценивалась динамика уровня проводимости пота как основного маркера функционирования хлорного канала, нарушение работы которого лежит в основе патогенеза МВ. Результаты МСКТ оценивались по системам LMS и mLMS. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, инициальной КТ-картине и времени, прошедшему между первичной МСКТ ОНП (КТ0) и повторной контрольной (КТ1). Средний срок между стартом таргетной терапии у пациентов основной группы и выполнением контрольной МСКТ ОНП (КТ1) составил  $7,6\pm 3,0$  мес. В группе пациентов, получающих ELX/TEZ/IVA, достоверная положительная динамика получена как по сумме баллов LMS ( $p=0,001$ ) и mLMS ( $p=0,001$ ), так и изолированно в отношении всех групп анатомических элементов. Пример динамики КТ-картины ОНП представлен на рисунке 10.

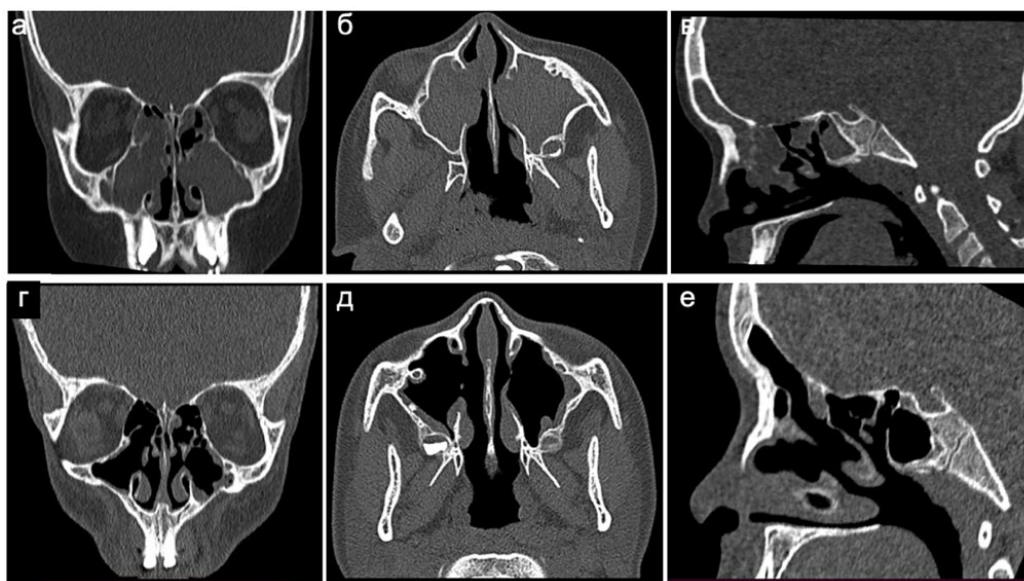


Рисунок 10 – МСКТ ОНП пациента с МВ 11 лет (генотип F508del/CFTRdele 2,3) до (а-в, 20 баллов по LMS) и через 10 месяцев после старта (г-е, 3 балла по LMS) терапии препаратом ELX/TEZ/IVA. Проекции: а,г – коронарная; б,д – аксиальная; в,е – сагиттальная.

Был отмечен явный параллелизм между снижением показателя проводимости пота (с  $115,0 \pm 8,1$  до  $60,0 \pm 20,3$ ;  $p < 0,001$ ) и числом баллов по LMS (с  $15,6 \pm 4,5$  до  $2,1 \pm 3,0$ ;  $p = 0,001$ ) с более «резко нисходящей» динамикой КТ-картины ОНП (рис. 11).

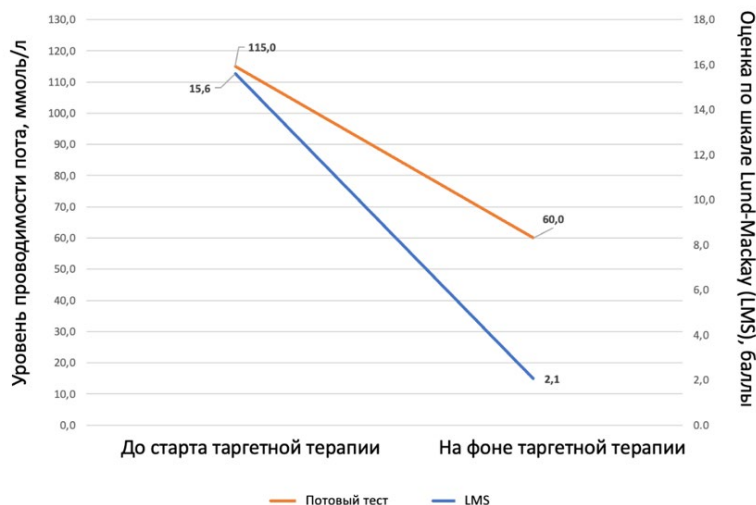


Рисунок 11 – Сравнительная динамика нормализации пневматизации ОНП по данным КТ и показателя проводимости пота у пациентов I группы на фоне таргетной терапии препаратом ELX/TEZ/IVA.

В отличие от терапии комбинацией ELX/TEZ/IVA, лечение препаратом IVA/LUM на аналогичном отрезке времени не приводило к улучшению состояния как отдельных групп ОНП, так и интегральной оценки по LMS. Отмечено некоторое ухудшение, которое не достигало статистической значимости (оценка по LMS за  $9,3 \pm 3,6$  мес. ухудшилась с  $12,3 \pm 3,6$  до  $12,9 \pm 3,7$  баллов ( $p = 0,750$ )), что было сопоставимо с показателями контрольной группы. При этом констатирована разнонаправленная динамика состояния ОНП и главного патогенетического показателя – проводимости пота, который снизился с  $121,3 \pm 12,6$  до  $94,3 \pm 23,3$  ( $p = 0,017$ ).

### Состояние слуха у детей с муковисцидозом

Для всесторонней оценки состояния слуховой функции у детей с МВ было предпринято несколько этапов исследования с определением распространенности слуховых нарушений, их структуры, анатомического и генетического субстрата.

В рамках онлайн анкетирования родителей/представителей детей с МВ ( $n = 503$ ) были получены ответы о наличии субъективных жалоб на снижение слуха (17,6%), о проведении в анамнезе сурдологического обследования (за исключением неонатального аудиологического скрининга) (18,6%) и указания на системную терапию ототоксичными препаратами (18,5%). При этом из пациентов, получавших парентеральную терапию аминогликозидами, исследование слуха было проведено в 15,2% случаев. Сопоставимые значения охвата диагностикой тугоухости среди

всех пациентов (18,6%) и больных, которым проводилась терапия ототоксичными препаратами, свидетельствуют об отсутствии настороженности в отношении риска развития аминогликозидной сенсоневральной тугоухости (СНТ). Родители/представители только 9% обследованных детей сообщили о подтверждении тугоухости: у 1 ребенка выявлена кондуктивная тугоухость, у 2 – СНТ (III степени), у 1 – смешанная, а в 4 случаях респонденты не смогли указать тип снижения слуха.

В рамках следующего этапа работы сурдологически было обследовано 136 пациентов с МВ в возрасте от 3 до 17 лет ( $9,4 \pm 3,9$  лет). Проводились тональная пороговая аудиометрия (ТПА) (детям с должной степенью кооперации,  $n=126$ ), акустическая импедансометрия (АИ), регистрация задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ).

В результате АИ из 136 пациентов (272 уха) в 90% случаев был зарегистрирован тип «А» тимпанограммы (по Jerger) с порогами рефлексов стременной мышцы на ипси- и контралатеральных сторонах в пределах 80-90 дБ; в 4,4% – тимпанограмма типа «А», однако рефлексы стременной мышцы зарегистрированы не были (в последующем только у 2 детей (4 уха) из 7 (12 ушей) была зарегистрирована СНТ I степени); в 4,4% – тимпанограмма типа «С» и лишь в 1,5% случаев – тимпанограмма типа «В» (4 пациента, среди которых у 3 имел место односторонний экссудативный отит, а у 1 – врожденная холестеатома). По данным ТПА, у 5 (4%) пациентов с МВ диагностирована кондуктивная тугоухость: у одного пациента с врожденной холестеатомой и одного с односторонним экссудативным средним отитом – односторонняя кондуктивная тугоухость II степени; у 3 пациентов с экссудативным средним отитом и дисфункцией слуховых труб (с учетом данных их тимпанограмм) – кондуктивная тугоухость I степени (у двоих – односторонняя, у одного – двусторонняя). У 2 пациентов констатирована двусторонняя СНТ I степени. В обоих случаях она была впервые выявлена и стала диагностической находкой. Примечательно, что системную терапию аминогликозидами (от 1 до 4 курсов) получали 20 детей (14,7%) в данной выборке, однако оба пациента с СНТ не имели указания на подобное лечение в анамнезе. ЗВОАЭ была зарегистрирована с обеих сторон у 114 (83,8%) пациентов. У 10 (7,4%) пациентов не удалось зарегистрировать ответ с одной стороны, у 12 (8,8%) – с обеих. В число детей, у которых ЗВОАЭ зарегистрирована не была, вошли пациенты с диагностированной СНТ и экссудативными средними отитами, однако осталось 11 пациентов, с тимпанограммой типа А и нормальными порогами слуха. Среди них был лишь 1 ребенок с анамнезом системной антибактериальной терапии аминогликозидами.

Анатомическое состояние полостей среднего уха в ходе анализа архива КТ было оценено у 184 детей с МВ (368 височных костей). Несмотря, на выраженное инфекционно-воспалительное поражение полости носа, ОНП, зачастую – носоглотки, пневматизация всех воздухоносных полостей среднего уха оказалась нормальной с обеих сторон у 172 из 184 пациентов (93,5%). Из

оставшихся 12 человек 8 имели одностороннее нарушение пневматизации полостей среднего уха, 4 – двустороннее. У большинства пациентов было отмечено частичное затемнение тех или иных отделов среднего уха за счет субстрата мягкотканной/жидкостной плотности. Таким образом, из 368 оцененных височных костей нормальная пневматизация имела место в 350 (95,1%). Этот показатель оказался значительно выше ожидаемого и еще раз подтвердил парадоксально высокую степень сохранности функции слуховых труб и вентиляции полостей среднего уха у детей с МВ. Оценка типа пневматизации височных костей показала значительное преобладание (322/87,5%) пневматического типа строения сосцевидного отростка.

Проведен поиск и генетических детерминант СНТ (полиморфизма гена *12S rRNA* митохондриальной ДНК, с которым сопряжен риск ототоксичности аминогликозидов, и мутации в гене *GJB2* на длинном плече 13 хромосомы – самой частой причины т.н. наследственной несиндромальной СНТ) у 215 детей с МВ в сравнении с контрольной группой (n=209). Молекулярно-генетическое исследование выявило один случай гетерозиготного носительства мутации с.35delG в гене *GJB2* у пациента контрольной группы. В группе пациентов с МВ мутации в гене коннексина 26 обнаружены не были. Ни одной мутации A1555G в обеих группах выявлено не было. Таким образом, вероятность мутации A1555G в гене *12S rRNA* была оценена как 0% (ДИ: 0%-0,87%) при  $p=0,05$ . Частота носительства одной мутации с.35delG в гене *GJB2* в общей выборке составила 0,23% (ДИ: 0,06%-0,87%) при  $p=0,05$ . То есть, ориентируясь на верхние границы доверительного интервала, обе мутации могут встречаться значительно реже, чем 1 носительство на 100 больных (для мутации с.35delG в гене *GJB2* это вероятность гетерозиготного носительства). В группе пациентов с МВ не отмечен более высокий риск носительства искомым патогенных вариантов генов, что позволяет говорить о сопоставимом с общей популяцией риске развития как «аминогликозидной», так и наследственной несиндромальной СНТ.

Объем и разнонаправленность проведенного исследования позволили сформировать единый алгоритм оказания диагностической и лечебной оториноларингологической помощи детям с МВ (рис. 12), внедрение которого призвано повысить качество и эффективность их лечения.

**Перспективы дальнейших исследований** заключаются в обосновании схем периоперационной системной антибактериальной терапии; пересмотре и оптимизации ингаляционной терапии с учетом доказанной важной роли синоназальной области в течении бронхолегочного инфекционно-воспалительного процесса; увеличении продолжительности катамнеза и расширении числа наблюдений за течением МВ-ХРС на фоне терапии CFTR-модуляторами и изучении эффективности новых препаратов этой группы; анализе особенностей формирования ХРС на фоне раннего старта терапии CFTR-модуляторами (с возраста 2 лет и ранее)

и профилактического действия данной группы препаратов в отношении МВ-ХРС; разработке стратегии консервативного и хирургического лечения у пациентов с МВ, находящихся на терапии CFTR-модуляторами или имеющих перспективу ее старта; изучении проблемы ведения МВ-ХРС у пациентов, требующих трансплантации легких или перенесших ее.



## ВЫВОДЫ

1. Распространенность хронического риносинусита у детей с муковисцидозом на основании модифицированных критериев учета поражения ОНП (2021 год) составила 67,7% (из них ХРС без НП – 31%, ХРС с НП – 36,7%), а по данным онлайн-анкетирования законных представителей пациентов – 64% с тенденцией нарастания ее с возрастом.

2. Кондуктивная тугоухость среди госпитализированных детей с МВ зарегистрирована у 4,0% пациентов (2,4% ушей), сенсоневральная – у 1,6% пациентов. Жалобы на снижение слуха, по данным опросника, когда-либо имели место у 17,6% детей. Охват аудиологическим обследованием детей, получивших внутривенную терапию ототоксичными антибактериальными препаратами, недостаточен (63,8% включенных в исследование Центров из 66,6% субъектов РФ).

3. В Российской Федерации имеется значимый дефицит консультантов-оториноларингологов, обладающих расширенными компетенциями в области МВ (43,1% Центров/отделений). В 34,5% Центров/отделений не проводится мониторинг микрофлоры верхних дыхательных путей. В 91,4% случаев для консервативного лечения МВ-ХРС назначаются интраназальные глюкокортикостероиды и в 87,9% – интраназально дорназа альфа. Ирригационная терапия (51,7%) и топические средства с антибактериальной и антисептической активностью (25,8%) назначаются недостаточно часто.

4. Обоснована патогенетическая взаимосвязь поражения синоназальной области и широкого спектра мультисистемных проявлений МВ на основании данных Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации (50 параметров,  $p < 0,05$ ).

5. Для российской когорты детей с МВ наиболее характерны следующие рентгенологические признаки МВ-ХРС: явление естественного контрастирования патологического мягкотканного субстрата в ОНП (97,9%), деструкция костных стенок ОНП (45,8%). Аплазия или гипоплазия лобных и клиновидных пазух встречаются значительно реже (20,5% и 36,3% соответственно). Степень поражения ОНП коррелирует с показателем проводимости пота на момент постановки диагноза ( $r=0,158$ ;  $p=0,037$ ) и «тяжелым» генотипом по гену *CFTR* ( $p=0,042$ ).

6. Наличие в слизистой оболочке/ткани полипов интраэпителиальных микроабсцессов ( $p < 0,001$ ), интраэпителиальных микрокист ( $p < 0,001$ ) и кист желез ( $p=0,001$ ) можно рассматривать как патоморфологический маркер, характерный для муковисцидоза. Выявление эозинофильно-нейтрофильного индекса более 3,0 свидетельствует против МВ-ХРС (специфичность 90,7%, чувствительность 62,1%), а 1,0 – в пользу возможного диагноза.

7. Расхождение между видовым составом бактериальной флоры разных отделов респираторного тракта и совпадение флоры ОНП с наиболее клинически значимой анамнестической флорой нижних дыхательных путей (для *P.aeruginosa*  $p=0,047$ ) свидетельствуют о том, что ОНП при МВ не только играют роль резервуара микрофлоры, в том числе высокопатогенной, но и являются источником нисходящего инфицирования или «аутореинфицирования» нижних отделов респираторного тракта.

8. Предложенный метод хирургического лечения МВ-ХРС, включающий модифицированную эндоскопическую медиальную максиллэктомию с удалением всей слизистой оболочки верхнечелюстных пазух, более эффективен по сравнению с классической техникой функциональной синус-хирургии за счет снижения потребности в ревизионных вмешательствах в течение 18 месяцев ( $p<0,001$ ) и достижения костно-фиброзной облитерации у 26,6% детей. Сформулированы конкретные показания к хирургическому лечению МВ-ХРС и определены его цели.

9. На фоне терапии препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор отмечена выраженная положительная динамика в течении МВ-ХРС в виде улучшения пневматизации всех групп ОНП (с  $15,6\pm 4,5$  до  $2,1\pm 3,0$  баллов по LMS,  $p=0,001$ ) в сроки  $7,6\pm 3,0$  мес. в отличие от терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор (динамика с  $12,3\pm 3,7$  до  $12,9\pm 3,6$  баллов,  $p=0,750$  за  $9,3\pm 3,6$  мес.).

10. Относительный риск наличия таких детерминант сенсоневральной тугоухости, как генетические варианты с.35delG в гене *GJB2* и A1555G в гене *12S rRNA*, у детей с МВ низок и не превышает 0,87% (при  $p=0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимы расширение компетенций врачей-оториноларингологов в отношении особенностей поражения ЛОР-органов у больных с МВ, привлечение к работе региональных Центров муковисцидоза специалистов с расширенными знаниями в этой области, оптимизация взаимодействия с сурдологической службой и построение системы маршрутизации в стационары III уровня с опытом ринохирургического лечения подобных пациентов.

2. Рекомендуется оценка МВ-ХРС в составе и с учетом всех мультисистемных клинических проявлений заболевания для формирования целостного суждения о тяжести его течения. Приоритетными методами объективной визуализации верхних дыхательных путей являются МСКТ и эндоскопия.

3. При наличии клинико-рентгенологических данных, позволяющих заподозрить МВ-ХРС у пациента без верифицированного диагноза, рекомендовано назначение соответствующего обследования (исследование проводимости пота и молекулярно-генетическое исследование) на этапе до хирургического лечения в связи с особенностями его выполнения у пациентов с МВ.

4. Оптимальная лучевая диагностика МВ-ХРС предполагает выполнение мультиспиральной компьютерной томографии ОНП с обязательным применением мягкотканного режима, который позволяет выявить явление «естественного контрастирования» патологического субстрата и получить его денситометрические характеристики. При оценке КТ ОНП детей с МВ необходимо обращать внимание на состояние слезных путей и наличие очагов костной деструкции. Рекомендуется использование балльной оценки КТ ОНП в динамике для ее объективизации и оценки эффективности таргетной терапии.

5. Рекомендуется интраоперационный забор материала и проведение дальнейшего мониторинга бактериальной флоры ОНП с помощью предложенного способа с целью формирования полноценного суждения о микробиологическом статусе респираторного тракта у детей с МВ и определения тактики системной и топической антибактериальной терапии.

6. Рекомендуется выполнение модифицированной эндоскопической медиальной максиллэктомии с удалением всей слизистой оболочки верхнечелюстных пазух по предложенному методу с целью увеличения межрецидивного/межоперационного интервала и, в части случаев, достижения костно-фиброзной облитерации.

7. Для уменьшения интраоперационной кровоточивости/кровопотери при выполнении эндоскопических ринохирургических вмешательств у детей с МВ рекомендуется предоперационное введение парентеральной формы витамина К в течение 3-5 дней.

8. При оценке патоморфологической картины слизистой оболочки ОНП/ткани полипов рекомендуется учет наличия интраэпителиальных микроабсцессов, микрокист и кист желез, которые в сочетании со значением эозинофильно-нейтрофильного индекса менее 3,0 могут рассматриваться как факторы риска наличия МВ у пациентов, которым данный диагноз не был поставлен ранее.

9. Контрольную КТ ОНП с целью оценки эффективности терапии CFTR- модуляторами рекомендуется выполнять через 6-12 месяцев от старта лечения и интерпретировать результаты с учетом типичной динамики восстановления пневматизации разных групп пазух.

10. В случае перспективы начала терапии CFTR-модуляторами с учетом возраста и генетического варианта гена CFTR целесообразным является индивидуальный подход к определению показаний и объема хирургического лечения с тенденцией к консерватизму и выжидательной тактике.

11. Дети с МВ не должны рассматриваться как группа риска по кондуктивной тугоухости, однако необходимо помнить о возможности развития ототоксической (прежде всего, т.н. «аминогликозидной») сенсоневральной тугоухости.

12. Не рекомендовано массовое обследование, направленное на поиск генетических детерминант, сопряженных с развитием как наследственной несиндромальной, так и аминогликозидной сенсоневральной тугоухости. Однако соответствующий молекулярно-генетический анализ может рассматриваться как опциональный перед стартом внутривенной терапии препаратами с потенциальной ототоксичностью для выявления редких пациентов с высоким риском тяжелой тугоухости и глухоты и индивидуальной смены стратегии антибактериальной терапии.

**СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Поляков, Д. П. Патоморфология полипозно-гнойного риносинусита при муковисцидозе у детей / Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, А. С. Юнусов [и др.] // *Российская ринология*. – 2025. – № 33(2). – С. 101–110. doi: 10.17116/rosrino202533021101
2. Поляков, Д. П. Состояние оториноларингологической помощи детям с муковисцидозом в Российской Федерации / Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, Е. И. Кондратьева // *Вопросы практической педиатрии*. – 2024. – Т. 19. № 5. – С. 7–13. doi:10.20953/1817-7646-2024-5-7-13
3. Поляков, Д.П. Модифицирующее действие таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита/ Д. П. Поляков, П. И. Рамазанова, А. А. Погодина [и др.] // *Вестник оториноларингологии*. – 2024. – Т. 89. № 1. – С. 88. doi:10.21518/ms2023-399
4. Поляков, Д. П. Оценка риска патологии слуха при муковисцидозе у детей / Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, М. В. Базанова, Ю. Л. Мельяновская // *Вестник оториноларингологии*. – 2024. – Т. 89. № 3. – С. 29–35. doi: 10.17116/otorino20248903129
5. Поляков, Д. П. Патогистологическая характеристика хронического полипозного риносинусита на фоне муковисцидоза у детей / Д. П. Поляков, А. А. Погодина, К. А. Оганян // *Российская оториноларингология*. – 2024. – Т. 23. № 5(132). – С. 107–111. doi:10.17116/rosrino202533021101
6. Поляков, Д. П. Способ получения материала из верхнечелюстной пазухи для микробиологического исследования у пациентов с муковисцидозом, перенесших эндоскопическое хирургическое лечение по поводу хронического риносинусита. Патент на изобретение RU 2794083 С1, 11.04.2023. Заявка № 2022110244 от 15.04.2022.
7. Поляков, Д. П. Способ хирургического лечения хронического риносинусита у пациентов с муковисцидозом. Патент на изобретение RU 2808665 С1, 30.11.2023. Заявка № 2023106369 от 17.03.2023.
8. Боджоков, А. А. Современные методы лечения хронического риносинусита у детей. А. А. Боджоков, Д. П. Поляков, Д. В. Дегтярева // *Российская оториноларингология*. – 2023. – Т. 22. № 1(122). – С. 74–78. doi: 10.18692/1810-4800-2023-1-74-78
9. Поляков, Д. П. Влияние таргетной терапии муковисцидоза на течение хронического риносинусита у ребенка: первый российский опыт / Д. П. Поляков, А. А. Погодина, Е. И. Кондратьева [и др.] // *Российская оториноларингология*. – 2023. – № 22(3). – С. 86–92. doi: 10.18692/1810-4800-2023-3-86-92.

10. Поляков, Д. П. Микробиологическая характеристика хронического риносинусита у детей с муковисцидозом в сравнении с другими локациями респираторного тракта / Д. П. Поляков, А. Ю. Воронкова, Е. Л. Савлевич [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18. № 1. – С. 62–71. doi: 10.20953/1817-7646-2023-1-62-71
11. Петров, А. С. Опыт интраназального применения препарата дорназа альфа у детей с хроническим риносинуситом с назальным полипозом при муковисцидозе / А. С. Петров, В. В. Шадрина, Д. П. Поляков [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. № 19. – С. 62–67. doi: <https://doi.org/10.21518/ms2023-424>
12. Поляков, Д. П. Эффективность тройной таргетной терапии в отношении хронического риносинусита у детей с муковисцидозом (серия наблюдений) / Д. П. Поляков, Е. И. Кондратьева, А. Ю. Воронкова, П. И. Рамазанова // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. № 19. – С. 78–87. doi:10.21518/ms2023-399
13. Поляков, Д. П. Лучевая диагностика поражения околоносовых пазух на фоне муковисцидоза / Д. П. Поляков, Е. И. Кондратьева, Е. И. Зеликович [и др.] // Российская ринология. – 2022. – Т. 30. № 4. – С. 267–275.
14. Баранов, А. А. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, С. И. Куцев [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2022. – Т. 19. № 2. – С. 153–195. doi: 10.15690/pf.v19i2.2391.
15. Polyakov, D. Changing criteria of paediatric chronic rhinosinusitis indexation in the russian national cystic fibrosis registry / D. Polyakov, A. Petrov, E. Kondratyeva [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2022. – Vol. 21. – P. 80.
16. Новоселова, О. Г. Факторы риска формирования хронического полипозного риносинусита у детей с муковисцидозом / О. Г. Новоселова, Д. П. Поляков, Е. И. Кондратьева // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. № 3. – С. 55–64. doi: 10.20953/1817-7646-2022-3-55-64
17. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (ID372). 2021 // Министерство здравоохранения РФ. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2)
18. Каширская, Н. Ю. Муковисцидоз / Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов, Е. И. Кондратьева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медпрактика-М, 2021. – 680 с.
19. Поляков, Д. П. Распространенность хронического риносинусита у детей с муковисцидозом в российской федерации по данным анкетирования // Д. П. Поляков, А. С. Петров, Е. И. Кондратьева [и др.] // Материалы XX съезда оториноларингологов России. – 2021. – С. 124–125.

20. Поляков, Д. П. Хронический риносинусит на фоне муковисцидоза у детей / Д. П. Поляков, А. С. Юнусов, О. В. Карнеева [и др.] // Оториноларингология: традиции и современность. Тезисы. – 2021. – С. 47–48.

21. Поляков, Д. П. Патология лор-органов на фоне муковисцидоза у детей / Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, А. С. Юнусов [и др.] // Актуальные вопросы современной оториноларингологии. Сборник трудов X Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов Республики Дагестан, посвященной 100-летию образования Дагестанской АССР. Махачкала. – 2021. – С. 60–62.

22. Поляков, Д. П. Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в российской федерации / Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, А. С. Юнусов [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. № 2. – С. 207–215. doi:10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215

23. Novoselova, O. Genetic variation of genes for xenobiotic-metabolising enzymes and the risk of nasal polyps development in patients with cystic fibrosis / O. Novoselova, E. Kondratyeva, N. Petrova [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2021. – Т. 20. № S1. – S6.

24. Поляков, Д. П. Распространенность хронического риносинусита и нарушений слуха у детей с муковисцидозом в российской федерации по данным анкетирования / Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, А. С. Юнусов [и др.] // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11. № 3. – С. 289–297. doi:10.34883/PI.2021.11.3.017

25. Поляков, Д. П. Риносинусохирургия у детей с муковисцидозом / Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, А. С. Юнусов [и др.] // Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. – 2021. – Т. 9. № 1. – С. 35–44. doi: 10.25792/HN.2021.9.1.35–44

26. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (ID372). 2020 // Министерство здравоохранения РФ. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/archive>

27. Petrov, A. Characteristic of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in children of the Russian Federation with cystic fibrosis / A. Petrov, D. Polyakov, E. Kondratyeva [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2020. – Т. 19. № S2. – S69–S70. doi:10.1016/S1569-1993(20)30388-X

28. Дайхес, Н. А. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом / Н. А. Дайхес, Д. П. Поляков, А. С. Юнусов [и др.] // Общие проблемы и практические задачи оториноларингологии. Министерство Здравоохранения Республики Дагестан, Дагестанский Государственный Медицинский Университет, Республиканская Клиническая Больница. – 2019. – С. 116–117.

29. Дайхес, Н. А. Оториноларингологическая помощь детям с муковисцидозом (кистозным фиброзом) / Н. А. Дайхес, Д. П. Поляков, А. С. Юнусов [и др.] // Роль инвестиции и инновации в развитии медицины и фармацевтики. – 2019. – С. 13–15.

30. **Воронкова, А. Ю. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом / А. Ю. Воронкова, Е. И. Кондратьева, В. Д. Шерман [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. № 6. – С. 111–117. doi:10.24110/0031-403X-2019-98-6-111-117**

31. **Поляков, Д. П. Клинические и хирургические аспекты патологии околоносовых пазух у детей с муковисцидозом / Д. П. Поляков, Н. А. Дайхес, А. С. Юнусов [и др.] // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9. № 4. – С. 462–475.**

32. Поляков, Д. П. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом: мировые тенденции и собственный опыт / Д. П. Поляков, О. В. Карнеева // Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи. Тезисы IV Всероссийского форума оториноларингологов с международным участием. – 2018. – С. 206–207.

33. Даххаева, А. М. Хронический полипозно-гнойный пансинусит у ребенка с муковисцидозом. в книге: междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи / А. М. Даххаева, Д. П. Поляков // Тезисы IV Всероссийского форума оториноларингологов с международным участием. – 2018. – С. 282.

34. **Поляков, Д. П. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом: современные тенденции диагностики и лечения / Д. П. Поляков, О. В. Карнеева, П. И. Белавина // Российская ринология. – 2018. – Т. 26. № 4. – С. 17–25. doi: 10.17116/rosrino20182604117**

35. 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.

36. **Карнеева, О. В. Современные подходы к диагностике и лечению хронических полипозно-гнойных риносинуситов у детей с муковисцидозом / О. В. Карнеева, Д. П. Поляков, П. И. Белавина // Российская ринология. – 2011. – Т. 19. № 2. – С. 44.**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- МВ – муковисцидоз
- ХРС – хронический риносинусит
- МВ-ХРС – муковисцидоз-ассоциированный хронический риносинусит
- ХРС с НП – хронический риносинусит с назальным полипозом
- ХРС без НП – хронический риносинусит без назального полипоза
- ПРС – полипозный риносинусит
- CFTR – cystic fibrosis transmembrane regulator (белок)
- CFTR* – cystic fibrosis transmembrane regulator (ген)
- ОНП – околоносовые пазухи
- ВЧП – верхнечелюстная пазуха
- СНТ – сенсоневральная тугоухость
- КТ – компьютерная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ДИ – доверительный интервал
- ТПА – тональная пороговая аудиометрия
- ЗВОАЭ – задержанная вызванная отоакустическая эмиссия
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду
- ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких
- ИМТ – индекс массы тела
- ЭНИ – эозинофильно-нейтрофильный индекс
- LMS – Lund-Mackay score
- mLMS – modified Lund-Mackay score
- HU – Hounsfield units (единицы Хаунсфилда)
- ELX/TEZ/IVA – элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор
- IVA/LUM – ивакафтор+лумакафтор
- EPOS – The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
- MSSA* – methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный золотистый стафилококк)
- MRSA* – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный золотистый стафилококк)