

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

На правах рукописи

Поляков Дмитрий Петрович

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

3.1.3. – Оториноларингология

3.1.21. – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук Н.А. Дайхес
профессор, доктор медицинских наук Е.И. Кондратьева

Москва 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1 Общие данные	21
1.1.1 Определение и терминология	21
1.1.2 История изучения	22
1.1.3 Генетика. Представление о патогенезе	24
1.1.4 Эпидемиология. Диагностика	27
1.2 Хронический риносинусит на фоне муковисцидоза	27
1.2.1 Распространенность хронического риносинусита при муковисцидозе	29
1.2.2 Особенности клинической картины хронического риносинусита на фоне муковисцидоза, влияние на качество жизни	32
1.2.3. Корреляция «генотип-фенотип»	35
1.2.4. Лучевые методы исследования	41
1.2.5. Микробиологический профиль полости носа и околоносовых пазух у пациентов с муковисцидозом	48
1.2.6. Патоморфологическая характеристика хронического риносинусита на фоне муковисцидоза	54
1.2.7. Консервативное лечение хронического риносинусита на фоне муковисцидоза	57
1.2.8. Хирургическое лечение хронического риносинусита на фоне муковисцидоза	61
1.2.9. Таргетная терапия муковисцидоза и ее влияние на течение хронического риносинусита	66
1.3. Поражение органа слуха у детей с муковисцидозом	70
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	77

2.1. Общая характеристика исследования	77
2.2. Дизайн и характеристики этапов исследования	79
2.3. Критерии включения, исключения и невключения в клинические этапы исследования	81
2.4. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования	83
2.4.1. Клиническое обследование	83
2.4.2. Микробиологические исследования	84
2.4.3. Аудиологическое обследование	84
2.4.4. Молекулярно-генетическое исследование	85
2.4.5. Патоморфологическое исследование	86
2.5. Лучевые методы исследования	87
2.6. Статистическая обработка данных	88
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	90
3.1. Анализ распространенности хронического риносинусита по данным Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации на фоне изменения критериев учета	90
3.2. Анализ распространенности хронического риносинусита на фоне муковисцидоза по данным анкетирования пациентов (родителей/законных представителей)	93
ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	101
4.1. Характеристика Центров-респондентов, принявших участие в анкетировании	102
4.2. Состояние диагностической оториноларингологической помощи детям с муковисцидозом	105
4.3. Состояние лечебной оториноларингологической помощи детям с муковисцидозом	111

ГЛАВА 5. АССОЦИАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА С ДРУГИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ	116
5.1. Общая характеристика детей с хроническим риносинуситом, включенных в Регистр пациентов с муковисцидозом РФ 2021 года	117
5.2. Взаимосвязь хронического риносинусита с основными характеристиками течения муковисцидоза у детей	122
ГЛАВА 6. ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА И ПОИСК ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ В ПОРАЖЕНИИ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ	150
6.1. Общая характеристика КТ-изменений околоносовых пазух у детей с МВ	152
6.2. Тяжесть поражения околоносовых пазух у детей с муковисцидозом на основании анализа компьютерных томограмм	162
6.3. Поиск генотип-фенотипических связей в поражении околоносовых пазух у детей с муковисцидозом на основании анализа компьютерных томограмм	164
6.4. Влияние бактериальной флоры на тяжесть и характер поражения околоносовых пазух у детей с муковисцидозом на основании анализа компьютерных томограмм	170
ГЛАВА 7. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ ЛОКУСАМИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ	175
7.1. Общая характеристика исследуемой группы	175
7.2. Локусы, сроки и методики забора материала для микробиологического исследования	177
7.3. Результаты микробиологических исследований	181
7.4. Соотношение микробиологического статуса исследуемых локусов респираторного тракта	188
ГЛАВА 8. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ	198

8.1. Общая характеристика детей с муковисцидозом, подвергшихся хирургическому лечению	199
8.2. Методики хирургического лечения	201
8.3. Объем хирургического лечения. Симультанные ринохирургические вмешательства	208
8.4. Интраоперационные находки и наблюдения	218
8.5. Результаты и исходы хирургического лечения	223
8.6. Осложнения эндоскопической риносинусохирургии и их профилактика	228
ГЛАВА 9. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА	235
9.1. Характеристика патоморфологической картины слизистой оболочки и полипозной ткани околоносовых пазух при муковисцидозе	237
9.2. Результаты сравнения эозинофильно-нейтрофильного индекса в слизистой оболочке околоносовых пазух у детей с муковисцидозом и идиопатическим полипозным риносинуситом	242
9.3. Влияние микрофлоры на патоморфологическую картину слизистой оболочки и полипозной ткани околоносовых пазух	245
9.4. Влияние патогенного варианта гена <i>CFTR</i> на патоморфологическую картину слизистой оболочки и полипозной ткани околоносовых пазух	248
ГЛАВА 10. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ CFTR-МОДУЛЯТОРАМИ В ОТНОШЕНИИ МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА	255
10.1. Оценка эффективности терапии CFTR-модулятором элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор («тройной» таргетной терапии) в отношении течения муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита	257

10.2. Оценка эффективности терапии CFTR-модулятором ивакафтор+лумакафтор («двойной» таргетной терапии) в отношении течения муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита	266
ГЛАВА 11. СОСТОЯНИЕ СЛУХА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ	274
11.1. Эпидемиология нарушений слуха и охват сурдологическим обследованием, по данным анкетирования родителей/представителей пациентов	274
11.2. Результаты исследования слуха у оперированных пациентов	277
11.3. Оценка состояния среднего уха по данным анализа базы КТ височных костей детей с муковисцидозом	280
11.4. Оценка генетических факторов риска сенсоневральной тугоухости у детей с муковисцидозом	284
ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ	289
ВЫВОДЫ	300
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	303
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	306
БИБЛИОГРАФИЯ	308
ПРИЛОЖЕНИЯ	343

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Муковисцидоз (МВ) (или кистозный фиброз, *cystic fibrosis*) – самое распространенное наследственное заболевание, как среди европейцев в целом, так и в России в частности. Оно характеризуется моногенным аутосомно-рецессивным типом наследования и обусловлено мутациями гена *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), которые, в свою очередь, 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 [1; 2].

Еще несколько десятков лет назад пациенты с МВ умирали в раннем детском возрасте от пневмонии и истощения, обусловленного мальабсорбцией. Пациенты не «доживали» до других проявлений заболевания, делая пульмонологов и гастроэнтерологов единственными специалистами, которые осуществляли лечение этой сложной категории больных. Значительные успехи в организации помощи пациентам с МВ, появление новых препаратов и направлений лечения значительно увеличили продолжительность и качество жизни людей с данным заболеванием, что потребовало привлечения большого числа специалистов в связи с полиорганностью поражения. Тяжелые проявления со стороны верхних дыхательных путей, прежде всего, рефрактерный к стандартному лечению хронический риносинусит (ХРС), как с полипами, так и без них, внедрились МВ и в сферу деятельности врачей-оториноларингологов. Однако профессиональное сообщество оказалось не вполне готовым к этому в связи с дефицитом информации и трудностями междисциплинарного взаимодействия. Относительная редкость заболевания (по данным «Программы 14 высокочастотных нозологий» Министерства Здравоохранения РФ, общее количество пациентов в нашей стране

на 2025 год составляет 4799 человек) и рассредоточенность больных по большой территории России практически исключили возможность накопления достаточного объема данных «в одних руках». Создание региональных Центров муковисцидоза и «Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации», который ведется в стране с 2011 года, позволило ликвидировать этот пробел с «педиатрической и пульмонологической точек зрения», однако поражение ЛОР-органов до последнего времени оставалось за пределами этих знаний. Лишь работа последовательно в двух федеральных клиниках: «Научный центр здоровья детей» (ныне ФГАУ «НМИЦ здоровья детей Минздрава России») и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России – ведущих центрах по профилям «Педиатрия» и «Оториноларингология» соответственно и тесное взаимодействие с ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», крупнейшим в России Центром муковисцидоза Московской области на базе ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО», кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ» позволили в какой-то мере систематизировать накопленную на данный момент информацию об оториноларингологической составляющей муковисцидоза.

За всю историю изучения данного заболевания в России было выполнено 5 диссертационных работ (диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук), затрагивающих проблему ЛОР-патологии при МВ [3; 4; 5; 6; 7], которые осветили отдельные аспекты данной проблемы. Однако крупные работы, изучающие механизмы формирования ХРС и объединяющие все направления оториноларингологической помощи пациентам с МВ, к настоящему времени отсутствовали.

Большое число зарубежных исследований в данной области вряд ли можно в полной мере экстраполировать на российскую клиническую практику в разрезе корреляции «генотип-фенотип» из-за гетерогенности спектра мутаций (их описано более 2000), характерного для разных географических зон и этнических групп. Так, распространенность самого частого генетического варианта F508del в США

составляет 85,8%, а в России – только 52,6% [8; 9; 10]. При этом среди российских пациентов часты эндемичные, т.н. «славянские», «чуваши́ские», «кавказские», «еврейские» и другие генетические варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, крайне редко встречающиеся за рубежом и поэтому не включаемые в исследуемые выборки пациентов в других странах. Национальные и региональные особенности касаются и видового разнообразия, и антибиотикорезистентности бактериальной флоры, которые оказывают первостепенное влияние на продолжительность жизни пациентов и напрямую связана с состоянием как нижних, так и верхних дыхательных путей [11; 12]. Это приобретает особое значение в связи с рассмотрением околоносовых пазух (ОНП) как резервуара микробных патогенов для последующего нисходящего инфицирования легких. Тем не менее, результаты исследований корреляции видового разнообразия микрофлоры верхних и нижних дыхательных путей противоречивы: от полного совпадения [13] до изолированности биотопов ОНП и бронхиального дерева в 100% случаев [14].

Даже с учетом зарубежных данных очевидна нерешенность многих вопросов.

Это эпидемиология поражения полости носа и ОНП при МВ: большинство зарубежных источников, руководствуясь разными критериями, приводит разброс данных от 63 до 100% [15; 16]. Предметом дискуссий остаются как показания к хирургическому лечению ХРС на фоне МВ, так и его объем. По данным анализа работы 29 ведущих педиатрических клиник в США, риносинусохирургии подвергается от 1 до 24% пациентов в зависимости от конкретного госпиталя [17], что делает очевидным отсутствие какого-либо системного подхода к отбору пациентов. Единичными во всем мире остаются исследования патоморфологических изменений слизистой оболочки ОНП, несмотря на признание ХРС, развившегося на фоне МВ, отдельным субфенотипом [18]. В настоящее время лишь в 6 работах с выборкой от 5 до 44 образцов ткани пытались изучить данную проблему [19; 20].

Еще менее освещенным аспектом МВ в нашей стране является нарушение слуха. Существует единственное отечественное исследование состояния слуха у

детей с МВ [5]. Тем не менее, пациенты с МВ входят в группу риска по развитию тугоухости по нескольким причинам. Это вероятность развития нарушений слуха по кондуктивному типу на фоне экссудативного среднего отита, связанного с выраженным инфекционно-воспалительным процессом в синоназальной области и нарушением вязкости секрета, и сенсоневральной тугоухости на фоне применения ототоксичных препаратов (прежде всего, антибиотиков аминогликозидного ряда, широко используемых в высоких дозах для борьбы с резистентными грамотрицательными микробными патогенами и нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) [5; 21]. В связи с избирательной ототоксичностью (при использовании одинаковых доз повреждение рецепторного аппарата внутреннего уха происходит лишь у небольшой доли пациентов) наиболее перспективным направлением в изучении реализации риска тугоухости сейчас является фармакогенетика, т.е. поиск наследственных детерминант, в т.ч. у пациентов с МВ. Так, идентифицированы гены митохондриальной ДНК, ответственные за повышенную чувствительность волосковых клеток к молекулам аминогликозидов [22].

Наконец, с 2012 года в мире и с 2021 года в нашей стране с началом таргетной терапии открыта новая страница в лечении этого жизнеугрожающего генетического заболевания. CFTR-модуляторы (корректоры и потенциаторы) представляют собой малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) таким образом, что его функция, как ионного хлорного канала, становится близкой к нормальной. У многих пациентов это приводит к выраженной положительной динамике со стороны пораженных органов, однако внимание ученых во всем мире приковано, прежде всего, к регрессу тех изменений, которые приводят к гибели пациентов – функции легких, поражению поджелудочной железы и кишечника, оставляя практически неизученной динамику нелетальных проявлений, например со стороны ОНП [23].

Глобальным ожидаемым эффектом внедрения таргетной терапии является увеличение продолжительности жизни пациентов. На 2020 год (до внедрения таргетной терапии) средний возраст живых пациентов в Российской Федерации

составлял $13,7 \pm 9,7$ лет, доля пациентов старше 18 лет – 26,5% [24]. В это же время, по данным Регистра пациентов с МВ Европейского общества кистозного фиброза, в странах Европы на 2020 год средний возраст составил 21,8 лет, а доля взрослых больных – 53,1% [25]. Расчетные показатели Европейского регистра по 34 странам предсказывали, что к 2025 году в странах Западной Европы ожидается увеличение общего числа пациентов с МВ примерно на 50%, что соответствует росту на 20% и 75% детей и взрослых соответственно [26].

С организационной точки зрения это означает, что резкий рост общей выживаемости и ожидаемой продолжительности жизни приведет к более чем двукратному увеличению числа пациентов. Это 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 настоящего исследования.

Отсутствие понимания состояния системы оказания оториноларингологической помощи пациентам с МВ, необходимых знаний о механизмах поражения верхних дыхательных путей и их патоморфологии при МВ, единых подходов к эпидемиологическому учету патологии ЛОР-органов у данной категории больных, определению показаний к хирургии ОНП и обоснованию объема оперативного вмешательства, актуальной микробиологической характеристики состояния верхних дыхательных путей при МВ, ожидаемых эффектов таргетной терапии CFTR-модуляторами и другие пробелы в современных знаниях оториноларингологов 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 исследования

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 дакриоцисториностомии.

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 хронического риносинусита на фоне муковисцидоза и обосновать его принадлежность к особому фенотипу патологии околоносовых пазух;
- определить место поражения верхних дыхательных путей в структуре полиорганных проявлений муковисцидоза у детей;
- обосновать обязательное участие врачей-оториноларингологов в мультидисциплинарной команде специалистов, осуществляющих лечебно-диагностическую помощь детям с муковисцидозом;
- повысить эффективность и безопасность хирургического лечения муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита и внедрить разработанные оперативные методы в работу оториноларингологических хирургических стационаров;

- определить четкие показания к риносинусохирургии у детей с муковисцидозом;
- разработать лучевую семиотику поражения синоназальной области при муковисцидозе в российской когорте детей с муковисцидозом;
- охарактеризовать течение бактериально-воспалительного процесса в верхних дыхательных путях при муковисцидозе, разработать и внедрить метод мониторинга микробиологического статуса околоносовых пазух после расширенных эндоскопических вмешательств;
- выявить специфичные патоморфологические маркеры хронического риносинусита, развившегося на фоне муковисцидоза;
- показать эффективность терапии CFTR-модулятором (элексафтор+тезакафтор+ивакафтор) в отношении муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита и выявить закономерности динамики заболевания на фоне лечения;
- оценить риски формирования тугоухости у детей с муковисцидозом.

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

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 (псевдомукопицеле), 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).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования обеспечена большим объемом клинического материала, использованием крупных баз данных (Регистров пациентов) и адекватной статистической обработкой.

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 г.); Международная конференция «Роль инвестиции и инновации в развитии медицины и фармацевтики» (г. Наманган, Узбекистан, 2019 г.); World Meet on Ear, Nose and Throat (Dubai, UAE, 2019 г.); 45th European Cystic Fibrosis Conference (Rotterdam, Netherlands, 2022 г.); III Всероссийский конгресс с международным участием «5П Детская Медицина» (г. Москва, 2022 г.); X Юбилейный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва 2022 г.); XX, XXI и XXIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2021, 2022 и 2024 гг.); V, VI и VIII Всероссийские форумы оториноларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход в оториноларингологии, хирургии головы и шеи»

(г. Москва, 2022, 2023 и 2025 гг.); XVI Национальный конгресс «Муковисцидоз и наследственные заболевания легких» с международным участием (г. Самара, 2023 г.); III Международный междисциплинарный конгресс «Актуальные вопросы практической оториноларингологии. Общее в неврологии и оториноларингологии» (г. Алматы, Казахстан, 2024 г.); 2-я и 3-я Ассамблеи «Детская хирургия головы и шеи» (г. Светлогорск, 2023 и 2025 гг.); XVII Национальный конгресс «Новые горизонты в диагностике и лечении муковисцидоза: с верой в будущее» с международным участием (г. Москва, 2025 г.) и другие.

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

Соответствие паспортам специальностей

Работа соответствует паспорту специальности 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; фониа́трия 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) и паспорту специальности 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).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, внедрены в работу отделения детской оториноларингологии ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА России, оториноларингологического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», отделения оториноларингологии РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, оториноларингологического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», пульмонологическое отделение ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России. Результаты работы отражены в Клинических рекомендациях «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (пересмотры 202, 2021 и 2025 гг.), утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации. Теоретические аспекты включены в программу преподавания студентам и клиническим ординаторам Научно-клинического отдела детской ЛОР-патологии ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА России, Кафедры оториноларингологии ИНОПР и Кафедры оториноларингологии ИХ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедры генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Результаты работы легли в основу дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Муковисцидоз в оториноларингологической практике» (18 часов) в ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА России (с 2024 года).

Личное участие автора в получении научных результатов

Личный вклад соискателя является определяющим и заключается в непосредственном участии на 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.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие данные

1.1.1. Определение и терминология

Муковисцидоз – мультисистемное генетическое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (МВТР, *англ. CFTR – cystic fibrosis transmembrane regulator*), приводящей к нарушению работы ионных хлорных каналов на апикальной мембране большинства эпителиальных клеток и, как следствие, к сгущению секрета экзокринных желез и слизистых оболочек. Клинически МВ характеризуется прогрессирующей болезнью нижних отделов респираторного тракта и легких (хронический обструктивный бронхит, множественные бронхоэктазы, ателектазы, пневмонии, фиброз, пневмоторакс), экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, билиарным циррозом, мужским бесплодием, а также прогрессирующим остеопорозом и развитием муковисцидоз-ассоциированного диабета [1].

В англосаксонских источниках заболевание чаще называют «кистозный фиброз» (*англ. cystic fibrosis*) – термином, который характеризует морфологические изменения исключительно в поджелудочной железе, возникающие еще внутриутробно. В связи с этим термин «муковисцидоз» (от лат. *mucus* – слизь, *viscidus* – вязкий) представляется более патогенетически правильным и широким, в России исторически используется именно он. В англоязычной литературе, как правило, состояние характеризуется как летальное или “*life-shortening*” (т.е. сокращающее жизнь), что подчеркивает его фатальное течение в отсутствие лечения [18].

В настоящее время классификация заболевания проводится в соответствии с рекомендациями ВОЗ, Международной Ассоциации Муковисцидоза и Европейской Ассоциации Муковисцидоза [1; 27; 28]:

- Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или легочно-кишечная форма заболевания), P1. E84.8.
- Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно легочная форма заболевания), P5. E84.0.
- Неопределенный диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз, E84.9.

Тем не менее, до сих пор в литературе и профессиональной лексике можно встретить устаревшую классификацию на «легочную (без клинических признаков поражения других органов и систем)», «смешанную (с поражением легких и других органов и систем)» и «кишечную» формы [29]. Использование подобной терминологии концентрирует на поражении только двух областей – пищеварительной системы и нижних отделов респираторного тракта, что изначально суживает представление о полиорганности поражения и ограничивает роль других специалистов, вовлеченных в процесс ведения этих пациентов, в т.ч. врачей-оториноларингологов.

1.1.2. История изучения

Вероятно, первое медицинское описание МВ принадлежит голландскому профессору ботаники и анатомии Pieter Pauw, который в 1595 году при аутопсии «околдованной ведьмой» девочки описывает истощение в сочетании с характерными изменениями поджелудочной железы [30]. Однако суть заболевания еще долгое время так и оставалась неизвестной. Серия наблюдений датируется XIX – началом XX века, когда сначала в 1838 г. Carl von Rokitansky описывает недоношенного новорожденного с мекониевым илеусом, перфорацией кишки и перитонитом, затем в 1905 и 1906 гг. Landsteiner [31] и Heubner [32] публикуют клинические наблюдения о детях первого года жизни с симптомами, указывающими на МВ. Впервые наследственная природа заболевания была заподозрена венским педиатром Guido Fanconi с соавт. в 1936 году, проследившим семейный анамнез ребенка с кистозным муковисцидозом поджелудочной железы и бронхоэктазами [33]. Надо отметить, что подавляющее большинство наблюдений в

то время касалось умерших детей раннего возраста и принадлежало патологоанатомам. Термин «кистозный фиброз» был предложен в 1938 г. американским педиатром и патологом Dorothy Andersen. Она подробно охарактеризовала патоморфологические изменения в поджелудочной железе и позже описала весь симптомокомплекс, включающий признаки поражения легких, кишечника, желчного пузыря, мужской половой системы, потовых желез, и впервые – околоносовых пазух, характерный для МВ [34]. Затем в 1942–1946 гг. несколько групп ученых отмечают роль высокой вязкости слизи в патогенезе заболевания, и Farber на этом основании предлагает термин «муковисцидоз» [35].

В 1953 г. Paul Di Sant'Agnese, будущим основателем Американского Фонда Муковисцидоза, была предпринята серия исследований, позволивших с помощью прототипа «потового теста» оценить электролитный состав потовой жидкости у больных кистозным фиброзом и связать заболевание с повышенным содержанием натрия и хлора в секрете экзокринных желез, таким образом основав прижизненную диагностику МВ [36]. В 1983 г. Paul Quinton описал первичный ультраструктурный дефект клеточной мембраны при данном заболевании [37]. Идентификация генов, ответственных за развитие МВ, была выполнена лишь в 1989 г. совместными усилиями лабораторий докторов Collins, Riordan и Tsui [1; 38]. Организация центров муковисцидоза в Европе и США в 1980-е годы, изобретение и регистрация новых препаратов: антисинегнойных антибиотиков (в т.ч. ингаляционных), инновационных форм панкреатических ферментов и дорназы альфа (первого муколитика, разработанного специально для пациентов с МВ) в 1990-е годы значительно увеличили продолжительность жизни больных, что потребовало внимания и к другим проявлениям болезни, в том числе к поражению верхних дыхательных путей.

Первой и единственной в течение последующих полутора десятилетий публикацией на тему поражения околоносовых пазух при МВ в профильном оториноларингологическом издании, вероятно, стала статья Mirko Tos с соавт. 1977 года [39], посвященная патоморфологии полипозной ткани при МВ.

В дальнейшем тема МВ в оториноларингологической практике начала затрагиваться в таких авторитетных изданиях, как *Rhinology* и *Laryngoscope*, только в середине 1990-х годов, познакомив ЛОР-врачей с новой для них нозологической единицей [40; 41]. Единственным к настоящему времени согласительным документом, посвященным поражению ЛОР-органов на фоне МВ, является “Cystic Fibrosis Foundation otolaryngology care multidisciplinary consensus recommendations”, опубликованный в США в 2022 году [42].

Таким образом, изучение МВ является достаточно «молодым», а поэтому очень стремительно развивающимся направлением современной медицины, а история оториноларингологической составляющей этого научного поиска насчитывает не более нескольких десятков лет.

1.1.3. Генетика. Представление о патогенезе

МВ обусловлен мутациями гена *CFTR* (*ABCC7*), расположенного на длинном плече 7-й хромосомы, регион 31.1 (7q31.1). Ген *CFTR* содержит 27 экзонов и имеет протяженность около 250 тысяч пар нуклеотидов. Продукт гена *CFTR* принадлежит к суперсемейству АТФ-связывающих кассетных белков (ABC – ATP-binding cassette) вместе с такими клинически значимыми протеинами, как протеин множественной резистентности к лекарственным препаратам (MRP1) и Р-гликопротеин (Pgp).

В настоящее время, по информации, представленной в разных базах данных, описано более двух тысяч вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR*. Наиболее актуальной представляется база самых частых мутаций <https://cftr2.org>, в обновлении которой 25 сентября 2024 года значится 1167 вариантов (1085 патогенных, 55 с варьирующим клиническим значением, 27 не имеющих клинического значения), а также 11 – с недоказанной или неясной значимостью).

Мутации гена *CFTR* подразделяются на 7 классов в зависимости от этапа повреждения синтеза белка и функциональных исходов [28]: от I класса, при котором белок не синтезируется, до V класса – снижения количества функционального белка. Позже были описаны VI класс (сниженная стабильность

молекулы протеина) и VII класс (отсутствие матричной РНК и синтеза белка в принципе). При этом деление является достаточно условным: например, самая частая мутация F508del (делеция трех нуклеотидов в 10-м экзоне, приводящая к потере фенилаланина в 508-й позиции молекулы белка), будучи мутацией II класса имеет характеристики III и VI классов [43].

Схематичное изображение нарушений синтеза и функции CFTR в зависимости от класса мутации представлено на рисунке 1.

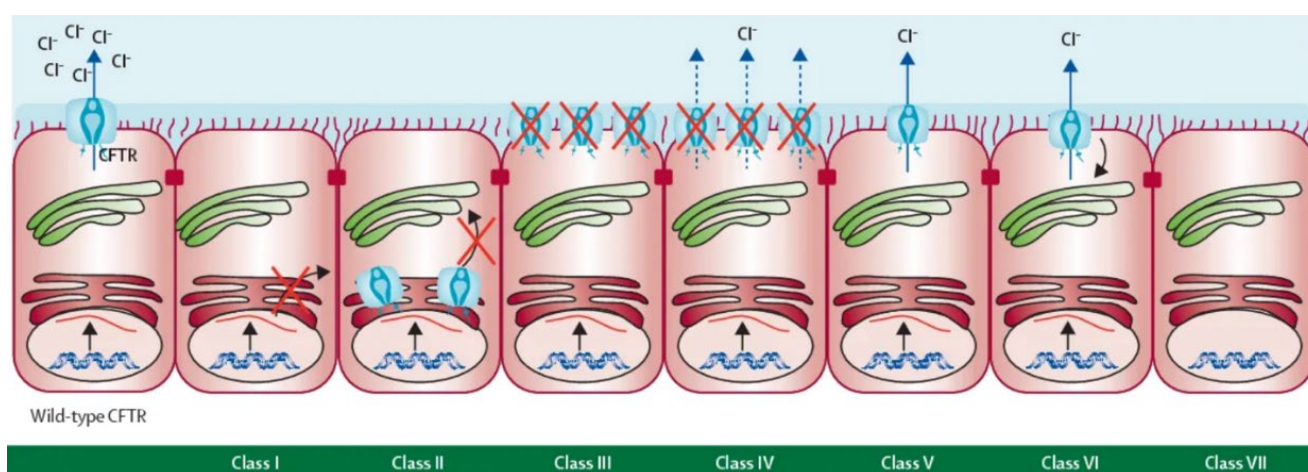


Рисунок 1 – Классы мутаций CFTR (по De Воеск, 2020 [28])

Примечание: Мутации I класса приводят к почти полному отсутствию белка CFTR. В основном это мутации стоп-кодона и мутации сдвига рамки считывания, приводящие к преждевременному завершению кодона. Мутации класса II приводят к нарушению процессинга и транспортировки белка CFTR, который в основном разрушается в протеасоме. Количество белка CFTR на апикальной мембране при этом сильно снижено. Мутации класса III предполагают наличие белка CFTR на клеточной мембране, но дефектная регуляция стробирования CFTR серьезно нарушает открытие канала. Мутации класса IV вызывают нарушение проводимости канала CFTR, при этом меньшее количество ионов проходит через поры открытого канала. Мутации класса V, ими часто являются альтернативные мутации сплайсинга, приводят к снижению количества нормального белка CFTR. Мутации класса VI приводят к нестабильности белка CFTR, который преждевременно возвращается из апикальной мембраны и разрушается в лизосомах. Со времени эры возникновения модулятора CFTR был добавлен седьмой класс, который группирует большие делеции и мутации сдвига рамки считывания, которые нелегко поддаются фармакотерапии

С клинической точки зрения мутации I-III и VII классов считают «тяжелыми», IV-VI типов – «мягкими», что коррелирует со степенью снижения функции трансмембранного хлорного канала, определяет сохранность функции поджелудочной железы и ассоциировано с фенотипом и картиной заболевания. Распространенность и вид мутаций в разных регионах и этнических группах в

значительной мере варьируют. Так, лидирующий во всем мире вариант *F508del*, в США составляет 85,8%, а в России только 52,6% [8; 9; 10]. При этом за ней в нашей стране по распространенности следуют CFTRdele 2,3, E92K, E1282X, 1677delTA, часть из которых «эндемична» для тех или иных регионов России (т.н. «славянские», «чувашиские», «кавказские»).

Белок CFTR «встроен» в мембрану большинства эпителиоцитов и функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал. При его отсутствии или изменении структуры нарушается основная функция – абсорбция ионов хлора вслед за абсорбцией натрия. Дефектный перенос ионов приводит к снижению объема жидкости на поверхности эпителия, сгущению секрета (до 30-60 раз), что впоследствии нарушает нормальную работу мукоцилиарного клиренса и микробной контаминации в нестерильных локусах, обструктивную дисфункцию в экзокринных железах. CFTR, будучи полифункциональным, принимает участие и в других процессах: диффузии карбоксил-иона, регулируя pH снаружи и внутри клетки; выведение глутатиона из респираторного эпителия; регуляции транспорта ионов калия и кальция; продемонстрирована его роль в каскаде воспалительных реакций [1; 2]. Рассматривая патологию респираторного тракта, ключевой становится вторичная цилиарная дискинезия на фоне сгущения секрета (при исходно нормальном строении ресничек), избыточная контаминация патогенной бактериальной флорой на фоне нарушения клиренса и, как следствие, хронический инфекционно-воспалительный процесс, неизбежно прогрессирующий и характеризующийся сменой бактериальных патогенов в сторону более агрессивных и резистентных к антимикробным препаратам.

На сегодняшний день, несмотря на то, что изучение муковисцидоза в современном понимании длится всего несколько десятилетий, познания о его генетике и молекулярных патогенетических механизмах настолько широки, что не позволят раскрыть их в рамках литературного обзора по оториноларингологической патологии. Поэтому в дальнейшем будут рассмотрены исключительно аспекты, касающиеся патологии ЛОР-органов на фоне этого мультисистемного заболевания.

1.1.4. Эпидемиология. Диагностика

Заболевание чаще встречается среди представителей европеоидной расы. По данным ВОЗ, распространенность МВ в европейских странах хорошо изучена и колеблется от 1:1461 и 1:1775 новорожденных в Ирландии и Фарерских островах соответственно до 1:26000 – в Финляндии. Подобный показатель в США составляет 1:3500, а вот в азиатском регионе МВ встречается на порядок реже (1:40000-100000 в Индии и 1:100000-350000 в Японии) [44; 45; 46].

Россия занимает средние позиции среди европейских стран по распространенности МВ. В Российской Федерации частота, рассчитанная ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», составила 1:7210 новорожденных [2; 24; 47]. В 2006 году в нашей стране внедрен массовый неонатальный скрининг в рамках Национальной программы «Здоровье», первый этап которого основан на определении уровня иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови младенца на первой неделе жизни [48; 49; 50; 51].

Критерии подтверждения диагноза «муковисцидоз» сейчас в нашей стране соответствуют ECFS (European Cystic Fibrosis Society) 2018 [52] и подразумевают: положительный результат потового теста и/или две мутации *MBTP* (*CFTR*), вызывающие МВ (согласно базе *CFTR-2* <http://www.cftr2.org>), и неонатальную гипертрипсиногемию, или характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высеv из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия [2].

1.2. Хронический риносинусит на фоне муковисцидоза

По мнению большинства исследователей, в настоящее время хронический риносинусит, развивающийся на фоне МВ, представляет собой отдельную нозологическую форму, отличающуюся от других эндотипов ХРС по своим проявлениям, диагностике, лечению и исходам [53; 54]. Ряд авторов использует название диагноза, как «МВ-связанный хронический риносинусит» (“*CF-related*

CRS” или “*CF-induced CRS*”, “*CF-CRS*”) [55], пытаюсь терминологически отделить его от других фенотипов/эндотипов заболевания.

Патогенез поражения слизистой оболочки ОНП сходен с таковым в нижних отделах респираторного тракта, учитывая единство морфологии эпителия всей дыхательной системы. Обусловленная генетическим дефектом дисфункция хлорного канала CFTR, приводит к увеличению реабсорбции ионов натрия железистыми клетками, нарушению электролитного состава слизи и выделению секрета повышенной вязкости [56; 57]. Развитие в данных условиях вторичной цилиарной дискинезии (при исходно нормальном строении ресничек), в свою очередь, нарушает естественный механизм клиренса ОНП, блоку их естественных соустьей, гипоксии в полости ОНП и колонизации патогенной бактериальной и грибковой флорой. Как и при другой этиологии ХРС, при МВ может иметь место как ХРС с назальным полипозом (ХРС с НП), так и без него (ХРС без НП) [18].

Следует отметить, что в детском возрасте, особенно в первой декаде жизни, полипозный риносинусит является эксклюзивно редким состоянием и само по себе наличие полипов полости носа рассматривается как показание для диагностического поиска определенного спектра наследственных заболеваний. В связи с наибольшей частотой на первом месте стоит именно муковисцидоз [58], затем – первичная цилиарная дискинезия и ряд первичных (врожденных) иммунодефицитных состояний [59]. Таким образом, в детском возрасте «идиопатический» назальный полипоз, а также «рефрактерный к лечению» (“*difficult-to-treat*”) тяжелый ХРС включены в список абсолютных показаний для выполнения потового теста. В т.ч. это постулировано в European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020 [18; 60]. Особенную актуальность это приобретает в странах, не практикующих массовый неонатальный скрининг новорожденных на МВ (например, в Китае, где распространенность МВ значительно ниже, чем Европе) [61], а в России – для пациентов, родившихся до 2006 года, не прошедших скрининг, или при его ложно отрицательных значениях, которые составляют 7% при существующем в РФ алгоритме [48].

Влияние инфекционно-воспалительного процесса в ОНП на течение МВ в целом сложно недооценить.

Во-первых, ОНП в настоящее время рассматриваются как основной источник и резервуар патогенной микрофлоры, вторично колонизирующей нижние отделы респираторного тракта, в т.ч. после трансплантации легких (этот аспект имеет колоссальное значение и будет рассмотрен отдельно ниже).

Во-вторых, затруднение носового дыхания на фоне ХРС потенциально снижает качество жизни пациентов любых возрастных групп.

В-третьих, на фоне назальной обструкции и вынужденного ротового дыхания исключаются механизмы кондиционирования воздуха в полости носа и ОНП. В результате это приводит к попаданию в легкие воздуха, который не подвергся физиологическому очищению, увлажнению и согреванию, что не может не потенцировать повреждение скомпрометированной легочной ткани.

В-четвертых, выдвинута гипотеза, согласно которой обонятельные нарушения, сопутствующие ХРС (особенно с назальным полипозом), могут оказывать негативное влияние на аппетит у пациентов с МВ, для которых и без этого характерен низкий нутритивный статус на фоне панкреатической недостаточности и мальабсорбции [42; 55; 62; 63].

1.2.1. Распространенность хронического риносинусита при муковисцидозе

Имеющиеся эпидемиологические данные крайне противоречивы, что связано с различными инструментами диагностики и учета поражения ОНП, используемыми в разных исследованиях: опросники, эндоскопия, рентгенография, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Так в исследовании Leticia Boari и Ney Penteado de Castro мл., в которое вошли пациенты с МВ в возрасте от 6 до 22 лет, диагноз ХРС был установлен в 20,58% случаев с использованием опросника, в 73,52% – с помощью эндоскопии и в 93,54% при оценке компьютерных томограмм [64].

Кроме того, одни исследования учитывают только полипозный риносинусит (ХРС с НП), другие – любую степень вовлеченности ОНП. Разброс данных по распространенности колеблется от 63 до 100% [15; 16]. Учет ХРС без НП в детском возрасте представляет особенно сложную задачу в связи с относительно низкой массовой воспроизводимостью лучевых методов исследования. Все же утверждать о 100% распространенности ХРС не представляется возможным, поскольку существуют указания на пациентов с МВ без поражения ОНП. Например, Yung с соавторами описывает двоих детей в возрастном диапазоне от 5 до 18 лет с интактными ОНП [65], что не противоречит и нашему опыту наблюдений. В исследовании И.В. Мартыновой распространенность ХРС (в целом) в группе 80 детей от 0 до 17 лет составила 81,3%, из них назальный полипоз был выявлен в 85% случаев [4]. Частота полипозного риносинусита (ХРС с НП) при МВ имеет неуклонную тенденцию к росту с возрастом: в Регистре пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации 2018 года общая распространенность ХРС с НП составила 27,03% и неуклонно росла от 0% у детей в возрасте 1 года до 45,33% среди пациентов в возрасте 16 лет [66]. Аналогичные данные приводит группа ученых из Германии: частота ХРС с НП у детей до 6 лет в исследовании составила 18,7%, в возрастном диапазоне 7-12 лет – 38,2%, 13-18 лет – 45,2% [67]. Yung et al. в то же время указывает на распространенность полипозного риносинусита, равную 57% среди детей старше 5 лет [65]. Тем не менее, погрешности в подобных исследованиях очевидны. Это подтверждает разброс эпидемиологических показателей в Регистрах больных. В российском Регистре за 2020 год распространенность назального полипоза колеблется от 22,7% в Сибирском федеральном округе до 49,03% в Уральском [24]. Наиболее вероятным представляется не принципиально неравномерное распределение пациентов по географическим зонам, а региональные особенности диагностики и доступности оториноларингологической помощи. После достижения 20 лет ХРС в целом и назальный полипоз в частности встречаются реже. Среди 104 взрослых в исследовании Verkhout с соавт. распространенность ХРС составила 63%, из них ХРС с НП – 25% [16]. Снижение доли пациентов с выраженным поражением ОНП

может быть как истинным (связанным с особенностями «агрессивности» воспалительного процесса в разном возрасте), так и отражать гибель наиболее тяжелых больных в подростковом возрасте, т.к. наличие тяжелого ХРС, как правило, коррелирует с тяжестью основного заболевания и классом мутации [68; 69]. В отечественном же исследовании Г.Л. Шумковой, описывающем ХРС у взрослых пациентов с МВ, на основании обследования 348 больных, установлена 100% распространенность ХРС [6].

В таблице 1 приведены данные работ, посвященных изучению распространенности поражения ОНП на фоне МВ. Очевидны значительные различия в результатах, обусловленные как методологией исследований, так выборкой и возрастным составом включенных пациентов.

Таблица 1 – Распространенность ХРС на фоне МВ: обзор проведенных исследований

Автор	Год	Выборка	Инструмент	Распространенность		
				ХРС	ХРС с НП	ХРС без НП
Мартынова И.В. [4]	2012	n=80 (дети 0-17 лет)	эндоскопия, КТ	81,3%	76,3%	18,8%
Babinski et al. [15]	2008	n=126 (дети, взрослые: 4-28 лет)	клиническое обследование, цитология	92,9%	18,3%	74,6%
Berkhout et al. [16]	2014	n=104 (взрослые)	эндоскопия, КТ, опросник (RSOM-31)	63%	25%	38%
Шумкова Г.М. [14]	2020	n=348 (взрослые)	эндоскопия, КТ	100%	34,1%	65,9%
Yung et al. [65]	2002	n=23 (дети 5-18 лет)	эндоскопия, КТ	91,3%	56,5%	34,8%
Schraven et al. [67]	2011	n=81 (дети 0-18 лет)	эндоскопия	-	19-45% в зависимости от возраста	-
Регистр пациентов с муковисцидозом в РФ. 2022 год. [24]	2020	n=3722 (дети, взрослые)	учет установленных диагнозов	-	22,71-49,03% в зависимости от региона	-
Hassanzad et al. [70]	2019	n=80 (дети, 2-20 лет)	критерии EPOS	23,8%	-	-
Cimmino et al. [71]	2005	n=89 (дети)	эндоскопия	-	33%	-

Петров А.С. [7]	2025	n=245 (дети)	осмотр, эндоскопия, анкетирование	81,6%	50,2%	31,4%
-----------------	------	--------------	---	-------	-------	-------

Таким образом, данные об эпидемиологии ХРС на фоне МВ достаточно противоречивы и требуют новых полимодальных исследований на больших выборках. Тем не менее, не остается сомнений, что поражение ОНП является крайне частым. Этот факт и современное понимание патогенеза позволяет уверенно говорить о ХРС как об одном из основных проявлений МВ, а не как о его осложнении, которым риносинусит считался ранее [72].

1.2.2. Особенности клинической картины хронического риносинусита на фоне муковисцидоза, влияние на качество жизни

Изучение истинной распространенности ХРС среди пациентов с МВ затрудняется также и из-за стертости клинической картины. Известно, что данная категория больных не склонна активно предъявлять жалобы, даже при условии объективного наличия клинических критериев ХРС, согласно EPOS, и соответствующих рентгенологических изменений. Это происходит несмотря на то, что поражение полости носа и ОНП при МВ относится к самой сложной и тяжелой категории болезней верхних дыхательных путей – SCUAD (*severe chronic upper airway diseases* [тяжелых хронических заболеваний верхних дыхательных путей]) [73]. По данным Aanaes, лишь 10-15% взрослых пациентов и 20% детей при врачебном осмотре активно предъявляли жалобы, свойственные ХРС, но при активном их сборе и включении в алгоритм обследования валидированных опросников (SN-5, SNOT-22 в зависимости от возраста), характерные симптомы имели место у 81-86% [74]. Подобные расхождения объясняют или адаптацией к медленно прогрессирующей с самого раннего детства симптоматике ХРС, или доминированием клинических проявлений поражения других органов при МВ (в частности, со стороны нижних отделов респираторного тракта), или истинной малосимптомностью МВ-ассоциированного ХРС [55]. Основной жалобой пациентов с МВ и ХРС с НП является затруднение носового дыхания (назальная обструкция), а при отсутствии назального полипоза – головная боль. Однако

последнее свойственно только взрослым пациентам в то время, как дети с аналогичными изменениями ОНП крайне редко жалуются на цефалгию [65].

Помимо обычных симптомов ХРС, входящих в критерии диагностики, согласно EPOS 2020, таких как ринорея, назальная обструкция, обонятельные расстройства и др. [18], для пациентов с МВ характерно наличие очень вязкого отделяемого, лицевые деформации (при поздней постановке диагноза и лечения) – гипертелоризм, расширение переносья, проптоз (или экзофтальм) вследствие «агрессивного» полипозного процесса в клетках решетчатого лабиринта. При передней риноскопии и эндоскопии полости носа частыми симптомами являются преимущественная локализация отделяемого в нижнем носовом ходе (как и при первичной цилиарной дискинезии), выбухание латеральной стенки полости носа [38]. Тем не менее, риноскопические изменения не всегда являются специфическими и могут не коррелировать с тяжестью поражения ОНП и полости носа. Ряд авторов сообщает о высокой распространенности таких симптомов, как галитоз и назализация голоса [75].

Кроме того, по данным Naqvi с соавт., достаточно характерными для детей и подростков, страдающих МВ, являются симптомы, связанные с нарушением сна: 43,5% сообщили о проблемах с засыпанием, 39,1% – с поддержанием сна, у 30,4% был отмечен храп по ночам, а 73,9% сообщили о дневной сонливости [76]. Последнее может косвенно свидетельствовать о наличии эпизодов обструктивного апноэ сна. Вероятно, данная группа клинических признаков одновременно может быть связана, как с бронхолегочными, так и синоназальными проявлениями болезни.

Исследователи из Бельгии в группе из 135 пациентов с МВ в возрасте от 6 недель до 36 лет (1997 г.) получили следующую распространенность жалоб и объективных клинических симптомов: постоянная заложенность носа – 66%, ринорея – 64%, головная боль – 53%, частые «обострения простудных заболеваний» – 48%, anosmia – 24%; среди эндоскопической симптоматики отек носовых раковин – 88%, отделяемое в носовых ходах – 70% (гной в 64% случаев, слизь – в 46%, корки – в 21%), наличие полипов – 33%, выбухание латеральной

стенки полости носа – 15%, медиализация крючковидного отростка – 25%, а также гиперемия и гиперплазия лимфоидных фолликулов задней стенки глотки – 70%, увеличение шейных лимфатических узлов – 57%, расширение спинки носа – 46%, «готическое» небо – 17% [77].

По данным Yung с соавт., большинство детей с ХРС, развившимся на фоне МВ, в основном предъявляют такие неспецифичные жалобы, как назальная обструкция, ринорея (как «передняя», так и «задняя»), anosmia и ротовое дыхание. Сходство клинической картины между ХРС, гипертрофией аденоидов, аллергическим ринитом затрудняют первичную дифференциальную диагностику.

В настоящий момент не вызывает сомнений, что ХРС в целом оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни как у детей, так и у взрослых [78; 79] и его оценка в динамике стала надежным методом исследования эффективности консервативного и хирургического лечения в ринологии.

Изучение влияния на качество жизни ХРС в составе МВ представляет более сложную задачу в связи с множеством симптомов помимо ринологических. Так в исследовании Dylan K. Chan и соавторов продемонстрирована достаточно низкая степень влияния проявлений ХРС на качество жизни детей с МВ. Используя валидированный опросник SN-5, авторы отметили лишь умеренное отклонение по таким вопросам анкеты, как «инфекционный процесс» и «назальная обструкция», в то время как остальные параметры («симптомы аллергии», «эмоциональный дистресс» и «ограничение активности») оказались интактны у детей с МВ. В целом полученные результаты были сравнимы с таковыми у детей с ХРС, но без МВ, после эффективного лечения. Кроме того, не было отмечено и динамики показателей качества жизни до и после лечения в исследуемой группе [80]. Напротив, Maryam Hassanzad и ее коллеги продемонстрировали достоверное различие в баллах по опроснику SN-5 в группе из 80 детей (2-20 лет) с МВ между страдающими ХРС и пациентами без поражения ОНП (3,41 и 1,84 соответственно, $p=0,000$) [70]. При этом дизайн исследования неоднозначен. Распространенность ХРС в данной группе составила всего 23,8%, что противоречит большинству эпидемиологических исследований. Диагноз устанавливался лишь на основании

жалоб пациентов в соответствии с критериями EPOS, т.е. в группу страдающих ХРС относились только пациенты, имеющие активные жалобы. Объективизация состояния ОНП с помощью КТ и/или эндоскопии не проводилась. Подобный дизайн и предопределил результаты. С помощью другого опросника – SNOT-16 – Friedman показал достоверный параллелизм между степенью снижения качества жизни, обусловленного ХРС, и выраженностью пульмонологических проявлений МВ (прежде всего, снижением ОФВ₁) [81]. В диссертации У.С.Малявиной (2021) с целью оценки эффективности ринохирургического лечения детей с МВ был использован опросник SNOT-22. С его помощью были продемонстрированы превосходные результаты оперативного вмешательства на ОНП: средний суммарный балл до вмешательства составлял $49,43 \pm 16,7$, тогда как после него стал $17,68 \pm 11,8$ ($p < 0,001$) [82]. Особенностью данного исследования является применение шкалы SNOT-22 у детей со средним возрастом 9,76 лет при том, что данный опросник валидирован для взрослых и подростков старше 12 лет. Тем не менее, существуют еще публикации, в которых с помощью именно этого инструмента оценивалось качество жизни детей с МВ с 6-летнего возраста [83].

Необходимо отметить, что в опросниках, используемых для изучения общего качества жизни пациентов с МВ, таких как Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ), а также Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) недостаточно внимания уделено поражению верхних дыхательных путей. Однако в 2015 году группа канадских врачей опубликовала исследование, где качество жизни подростков и взрослых с МВ, оцененное с помощью «CFQ-R 14+», оказалось достоверно ниже у пациентов ХРС, чем без него [84].

1.2.3. Корреляция «генотип-фенотип»

Важным направлением изучения муковисцидоза как генетического заболевания является установление параллелей между конкретными мутациями/вариантами нуклеотидных последовательностей и фенотипическими, т.е. клиническими проявлениями болезни. Гетерогенность генетических дефектов

и, как следствие, разная степень остаточной функции CFTR определяет значительную вариабельность клиники и ее выраженности.

Большая работа проведена и в отношении ринологических проявлений МВ, однако результаты различных исследований весьма противоречивы.

Обнаружение корреляций между генетическим вариантом, тяжестью и формой поражения верхних дыхательных путей позволила бы прогнозировать этот аспект течения болезни, выбирать в зависимости от вида мутаций превентивное консервативное лечение и, в случае наличия показаний, объем хирургического вмешательства.

Почти 90% пациентов с МВ экспрессируют по крайней мере одну копию мутации F508del (характерно для западноевропейской и североамериканской когорт пациентов, т.е. регионов, из которых исходит наибольшее число исследований). По данным многих авторов, гомозиготность по варианту F508del ассоциирована с более тяжелым поражением ОНП, регистрируемым с помощью КТ, назальным полипозом и более высокой потребностью в ринохирургическом лечении [16; 85; 86]. По данным Jorissen с соавторами, полученным при обследовании 113 пациентов с МВ, гомозиготное состояние по F508del коррелировало с клинической тяжестью течения ХРС ($p < 0,02$) и наличием полипов при эндоскопии полости носа ($p < 0,05$), а относительный риск потребности в хирургии ОНП для этой группы пациентов составил 2,33, что оказалось достоверно выше по сравнению с группой пациентов с «мягкими» мутациями [69].

Одной из характеристик воспалительного процесса в верхнечелюстных пазухах на фоне МВ является остейт значительной степени выраженности. Считается, что явления остейта при ХРС связаны с длительным инфекционно-воспалительным процессом в ОНП. Данные группы ученых под руководством Verkhout показали, что пациенты с мутациями I-III классов имеют относительно большие зоны «инфильтрации» костной ткани стенок ОНП на компьютерных томограммах, как маркер остейта, чем пациенты с мутациями IV-VI классов. Это может свидетельствовать о том, что у пациентов с мутациями «тяжелых» классов в ОНП протекают более активные процессы воспаления, чем у больных с мутациями

классов IV-VI. Оценки по шкале Lund-Maskaу также были значительно выше в подгруппе с мутациями I-III классов [16]. Аналогичные различия в баллах по Lund-Maskaу между больными с мутациями высокого и низкого риска выявлены в исследованиях, проведенных группами Ferril et al. [87] и Halderman et al. [68].

Помимо F508del, мутация 3272-26A>G, широко распространенная в РФ, также ассоциирована с большим риском развития назального полипоза [88].

Неоднозначные результаты были получены в Бразилии в 2007 году. При попытке найти корреляцию между классом мутации у 50 пациентов с МВ положительная достоверная связь была обнаружена только между генотипом F508del в гомозиготном состоянии и наличием назального полипоза ($p=0,006$), однако степень КТ-изменений в ОНП никак не была ассоциирована ни с конкретными мутациями, ни с их классом [89].

Недавняя работа, проведенная в Питсбургском Университете на выборке из 30 детей с МВ, выявив достоверную связь «тяжелых» мутаций (I-III класс) с относительно худшими функцией поджелудочной железы и показателями функции легких (ОФВ1), напротив, не смогла установить корреляции между тяжестью мутации и наличием назального полипоза, возрастом его дебюта и/или первой операции, рецидивированием и потребностью в расширенной хирургии ОНП [90].

С практической точки зрения, а именно с целью спрогнозировать результаты ринохирургического лечения, До с коллегами также попытался обнаружить генотип-фенотипические связи. Дизайн исследования предполагал разделение 153 пациентов детского возраста на 3 группы: гомозиготы по варианту F508del, гетерозиготы, где одним из вариантов нуклеотидной последовательности был F508del, и пациенты, не носители F508del («не F508del»). В качестве референса была подтверждена достоверная корреляция между F508del-генотипом и панкреатической недостаточностью ($p<0,05$). При этом отсутствовали достоверные связи между данным генотипом и повышенной потребностью в функциональной эндоскопической синус-хирургией (FESS) ($p=0,75$), а также назальным полипозом, суммой баллов по шкале Lund-Maskaу, объемом хирургического вмешательства и длительностью госпитализации после операции. Кроме того, потребность в

ревизионной хирургии оказалась одинаковой во всех группах [91]. Очевидным недостатком этого исследования явилось формирование групп, так как к «не F508del»-генотипам могли относиться как «мягкие», так и «тяжелые» классы мутаций. Известно также, что при гетерозиготном носительстве «тяжелой» мутации II класса F508del в аллельном сочетании с «мягкой» мутацией остаточная функция хлорного канала (белка CFTR) определяется более «легким» вариантом.

Наибольшим по объему выборки исследованием в этом направлении стала работа, выполненная в Бельгии в 1997 году. Авторам не удалось найти какую-либо связь как между гомозиготным состоянием по варианту F508del и наличием полипозного риносинусита, так и в целом между генотипом и эндоскопической/КТ-картиной, интраоперационными находками [77].

Сравнительный обзор исследований, посвященный поиску корреляции «генотип-фенотип» в отношении синоназальных проявлений у пациентов с МВ приведен в таблице 2.

Таблица 2 – Генотип-фенотипические корреляции в течении ХРС на фоне МВ: обзор проведенных исследований

Наличие корреляции		Отсутствие корреляции	
Автор, год	Выборка	Автор, год	Выборка
Abuzeid et al., 2018 [85]	n=49 (взрослые)	Weinstock et al., 2021 [90]	n=30 (дети)
Berkhout et al., 2014 [16]	n=104 (взрослые)	Do et al., 2014 [91]	n=153 (дети)
Ferril et al., 2014 [87]	n=55 (взрослые)	Brihaye et al., 1997 [77]	n=248 (дети, взрослые)
Halderman et. al., 2019 [68]	n=126 (взрослые)	Cimmino et al., 2003 [71]	n=89 (дети)
Jorissen et al., 1999 [69]	n=113 (дети)		

В таблице 2 отражена противоречивость результатов подобных научных изысканий, однако обращают на себя внимание несколько закономерностей: во-первых, наличие корреляции между генетическим вариантом и патологией ОНП установлено преимущественно в исследованиях на взрослых (вероятно, более длительное течение болезни в итоге позволяет выявить различия); во-вторых, в самых крупных выборках связь между характеристиками течения ХРС и генотипом все же не найдена.

Определенный интерес представляет и поиск генетических основ характерных для МВ особенностей анатомического строения ОНП: гипоплазии лобных и клиновидных пазух (будут подробнее описаны в разделе по лучевой диагностике).

Исследования голландских ученых демонстрируют, что пациенты с мутациями I-III классов («тяжелые») имеют значительно меньшие размеры лобных и клиновидных пазух, по сравнению с пациентами с мутациями IV-VI классов («мягкие»). Для верхнечелюстных пазух эта разница не достигает статистической значимости [16].

Аналогично исследования Woodworth et al. и Eggesbo et al. показали, что гипоплазия и аплазия лобных пазух обнаружены во всех группах пациентов с МВ, но особенно часто среди гомозигот с мутацией F508del, также у всех пациентов с МВ выявлена гипоплазия клиновидных пазух. По данным Woodworth et al., гомозиготы по F508del достоверно чаще имели недоразвитие лобных (98%), верхнечелюстных (70%) и клиновидных пазух (100%) ($p < 0,001$) по сравнению с носителями других генетических вариантов (69,8% и 50% соответственно) [92; 93].

Является ли это вторичным следствием более тяжелого течения инфекционно-воспалительного процесса в ОНП или фенотипическим проявлением самой генетической поломки (мутации), остается областью для дальнейших исследований. Идеологом первой версии является группа Berkhout, которая предполагает, что пациенты с мутациями I-III классов заболевают ХРС в более ранние сроки, чем больные, несущие «мягкие» мутации (IV-VI классов). В связи с этим более ранний воспалительный процесс тормозит дальнейшую пневматизацию [16]. В пользу второй гипотезы свидетельствует экспериментальная работа Chang et al. В ней на лабораторной модели поросят с вызванным муковисцидозом, гипоплазия ОНП предшествовала их инфицированию. Таким образом авторы доказывают прямое влияние мутации гена *CFTR* на развитие и пневматизацию ОНП [94].

И наконец наиболее интригующим аспектом обсуждаемой проблемы является вероятное влияние гетерозиготного носительства мутации гена *CFTR* на

состояние ОНП. Под носительством подразумевается состояние, при котором у человека есть мутация гена *CFTR*, ответственная за развитие моногенного заболевания, однако оно не проявляется, так как на второй аллеле нет патогенных генетических вариантов, они доминируют и МВ не развивается [95].

Существует ряд исследований, свидетельствующих о том, что «здоровые» гетерозиготы-носители чаще подвержены т.н. «идиопатическому», в т.ч. полипозному, риносинуситу.

В одной из публикаций сообщалось о 5 (11,4%) носителях F508del в серии из 44 взрослых пациентов с изолированным назальным полипозом и нормальным потовым тестом [96]. Два других исследования выявили 7 (11,9%) и 4 (7,3%) носителей в сериях из 59 и 55 наблюдений соответственно с изолированным полипозным риносинуситом [97; 98], в то время как в целом частота носительства составляет около 3,3-4% в общей популяции [99], а в России – 0,52-3,58% [100; 101; 102]. Недостатком последних двух исследований было отсутствие оценки уровня хлоридов пота и поиск мутаций гена *CFTR*, ограниченный наиболее распространенными вариантами, что формально не исключало диагноз муковисцидоз у этих пациентов и наличие редких генетических вариантов, которые выявляются при секвенировании.

Также было высказано предположение, что статус носителя мутантного гена муковисцидоза может предрасполагать к хроническому синуситу без назального полипоза: в когорте из 147 пациентов, страдающих ХРС без НП (основным симптомом была назальная обструкция), 6% были носителями мутаций *CFTR*, наиболее распространенной из которых был вариант F508del, опять же по сравнению с частотой «здорового» носительства от 3 до 4% среди населения в целом [103].

Кроме того, у монозигот по наиболее частой мутации F508del, страдающих ХРС, достоверно чаще встречалась гипоплазия лобных и верхнечелюстных пазух – признак, характерный для больных МВ [104].

Данные факты требуют дальнейших исследований и, вероятно, лежат в основе более глубокого понимания патогенеза ХРС у пациентов без МВ. Странным

представляется отсутствие продолжения научного поиска в данном направлении в течение последних 6 лет, при том, что большинство публикаций на эту тему датировано 1990-2000-ми годами.

1.2.4. Лучевые методы исследования

Лучевые методы исследования, прежде всего компьютерная томография, остаются основным методом объективизации состояния ОНП при любых их патологических изменениях.

У пациентов с МВ в большинстве случаев при выполнении компьютерной томографии (КТ) выявляется поражение синоназальной области с самого раннего возраста. В некоторых случаях именно достаточно патогномичная КТ-картина изменений в ОНП при определенной степени ориентированности врача-оториноларинголога или специалиста по лучевой диагностике в такой редкой патологии, как МВ, позволяли заподозрить диагноз и инициировать соответствующее обследование. В настоящее время подобные ситуации возникают реже в связи с внедрением программы неонатального скрининга МВ в России с 2006 года. Тем не менее, единичные случаи диагностики МВ в связи с патологией ОНП могут быть обусловлены ложноотрицательными результатами скрининга или его невыполнением по тем или иным причинам, а также при обследовании пациентов из других стран (в частности, постсоветского пространства), где скрининг новорожденных на МВ не проводится. Особенно это касается детей с «мягкими» мутациями и относительно нетяжелым течением болезни, когда другая респираторная и гастроэнтерологическая симптоматика не столь выражена.

Согласно Клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» [2], проведение компьютерной томографии ОНП (конусно-лучевая или мультиспиральная) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОНП рекомендуется при первичной оценке патологического процесса в околоносовых пазухах и при подготовке к каждому ринохирургическому вмешательству [2; 105; 106].

Выполнение рентгенологического исследования с целью динамического наблюдения считается неверным в связи с несколькими аспектами.

Во-первых, по данным John M. Carter с соавторами, отсутствует корреляция оценки КТ по системе Lund-Mackay с реальной, клинически обоснованной, необходимостью в первичных и ревизионных хирургических вмешательствах у пациентов с МВ [105; 107].

Во-вторых, всегда необходимо помнить о лучевой нагрузке, особенно в детском возрасте. Средняя компьютерная томография черепа с эффективной дозой 2,3 мЗв соответствует примерно 35 рентгеновским снимкам черепа или 115 рентгеновским снимкам грудной клетки, и это эквивалентно естественному облучению продолжительностью около одного года [108]. Кроме того, по сравнению со взрослыми, дети имеют более высокую радиочувствительность [109]. Долгосрочное эпидемиологическое исследование, проведенное в 2012 году, указывает на повышенный риск развития рака в течение жизни у пациентов с МВ, которым в детстве была неоднократно выполнена КТ, в связи с накопительным эффектом радиационного излучения [110]. Тем более, при определении суммарной лучевой нагрузки необходимо учитывать потребность в регулярных КТ органов грудной клетки с целью динамического наблюдения состояния легких (прогрессирование бронхоэктазов, ателектазов и тд).

Взрослым КТ ОНП проводится 1 раз в 1-2 года или чаще по показаниям [2].

К высокоспецифичным КТ-признакам ХРС на фоне МВ обычно относят следующие: деминерализация и медиализация крючковидного отростка в сочетании с заполнением верхнечелюстной пазухи субстратом мягкотканной плотности; гипоплазия (вплоть до агенезии) лобных и клиновидных пазух; медиализация («медиальное выбухание») латеральной стенки полости носа; более быстрый рост задних клеток решетчатого лабиринта по сравнению с передними [111; 112; 113; 114].

В настоящее время существует более 90 исследований, посвященных особенностям КТ-картины ХРС на фоне МВ, как у детей, так и у взрослых [112].

С целью более систематизированного их анализа характерные изменения будут представлены ниже в зависимости от группы ОНП:

Верхнечелюстные пазухи:

- Рассматриваются как наиболее «заинтересованные» при МВ с частотой поражения от 91,9 до 96% [64; 115].
- Объем верхнечелюстных пазух при МВ значительно меньше, чем в группе контроля (в группу контроля были включены пациенты как с ХРС, но без МВ, так и лица с интактными ОНП) [116].
- Гипоплазия верхнечелюстных пазух является характерным признаком и нарастает с возрастом [117].
- Гомозиготы по варианту F508del значительно чаще имеют недоразвитые верхнечелюстные пазухи (70%) [92].
- Костный склероз/неоостеогенез стенок верхнечелюстных пазух имеет место у 81,1% пациентов с МВ [118].
- Выбухание латеральной стенки полости носа, деминерализация крючковидного отростка и затемнение «максиллоэтмоидальной» области [115; 119].
- Медиальное выбухание латеральной стенки полости носа значительно чаще встречается как у оперированных, так и неоперированных пациентов с МВ по сравнению с группой контроля [117].
- Деструкция медиальной стенки полости носа [120].
- Клетки решетчатого лабиринта:
- Затемнение «переднего синоназального» комплекса было постоянным признаком МВ у детей и взрослых [121].
- Выраженное затемнение всего остиомеатального комплекса (59%) [93; 119].
- Клетки Haller (инфраорбитальные клетки) и *concha bullosa* (буллезно измененная средняя носовая раковина) не обнаружены ни у одного из пациентов с обеими идентифицированными мутациями (n=70) [117].

- Наиболее частая аномалия архитектоники полости носа у пациентов с МВ – парадоксальный изгиб средней носовой раковины [116].

Лобные пазухи:

- У гомозигот по F508del достоверно чаще имеет место аплазия лобных пазух (98%) [92].

- Аплазия и гипоплазия лобных пазух встречается значительно чаще при МВ по сравнению с людьми без МВ (особенно у гомозигот по F508del) [117].

- Лобные пазухи отсутствуют у 43-65,9% больных МВ [117; 118].

- Склеротические изменения костных стенок лобных пазух отмечены у 35,9% пациентов с МВ [118].

- Клиновидные пазухи:

- Гипоплазия клиновидных пазух крайне распространена среди пациентов с МВ [93; 117; 119].

- Гипоплазия клиновидных пазух с ограничением пневматизации пресфеноидального пространства (т.н. «пресфеноид») [122].

- Гипоплазия клиновидных пазух расценена как единственный КТ-критерий с высокой прогностической значимостью в отношении наличия МВ [93].

- Склеротические изменения костных стенок клиновидных пазух отмечены у 73,3% пациентов с МВ [118].

- Для ХРС на фоне МВ характерны признаки воспалительных изменений (воспалительный паттерн) в сфеноэтмоидальном кармане [93].

- Гомозиготы по F508del значительно чаще имеют недоразвитые клиновидные пазухи (100%) [92].

Как видно из приведенного выше списка, для пациентов с МВ высокоспецифичным является а- или гипоплазия (уменьшение размера) всех групп ОНП, за исключением клеток решетчатого лабиринта. При этом гипоплазия лобных пазух чаще отмечается у гомозигот по мутации F508del, в то время как недоразвитие клиновидной пазухи рассматривается как критерий, предсказывающий наличие МВ в принципе [12; 112]. Также возможна и гипоплазия

верхнечелюстных пазух, тем не менее, в отличие от гипоплазии лобных и клиновидных пазух, она не является высокоспецифичной для МВ [12].

Еще одной характерной особенностью синусита при МВ и его рентгенологической картины является первичная локализация соответствующих патологических изменений в верхнечелюстных пазухах, вследствие чего часто происходит медиализация латеральной стенки полости носа, аналогично мукоцеле (в отличие от пациентов с двусторонним полипозным ХРС, «эпицентром» патологических изменений у которых являются клетки решетчатого лабиринта). У больных детского возраста помимо продуктивных воспалительных изменений ОНП в виде полипоза, часто выявляется т.н. «псевдомукоцеле» верхнечелюстных пазух. Этот термин был предложен А. Coste с соавт. в 1995 году именно для пациентов с МВ [40]. С точки зрения патогенеза отличием «псевдомукоцеле» от мукоцеле является сохранение анатомической проходимости естественного соустья верхнечелюстной пазухи, которое, однако, оказывается недостаточным для дренирования крайне густого секрета. «Псевдомукоцеле» развивается вследствие остейта и разрушения латеральной стенки полости носа из-за давления, оказываемого на медиальную стенку пазухи скоплениями густой слизи и/или полипов [106]. «Псевдомукоцеле» встречается почти исключительно в верхнечелюстных пазухах у детей младшего возраста и может убедительно свидетельствовать о наличии МВ. У взрослой категории пациентов с МВ картина «псевдомукоцеле» замещается выраженным деструктивным полипозом.

Также несколько работ описывают более частое наличие клеток *Onodi* у пациентов с МВ, чем у лиц без МВ, в то время как другие микроаномалии архитектоники полости носа и ОНП, такие как буллезно измененная средняя носовая раковина (*concha bullosa*) и инфраорбитальные клетки Haller выявлялись реже у пациентов с МВ. Анализ наличия вышеупомянутых анатомических вариантов важен при планировании и проведении эндоназальных эндоскопических хирургических вмешательств на ОНП [117].

Несмотря на отсутствие связи между тяжестью КТ-изменений и субъективными симптомами, а также степенью снижения качества жизни,

бразильские ученые выявили корреляцию между большими (худшими) оценками по Lund-Mackay и инфицированием *Pseudomonas aeruginosa*, оценкой тяжести болезни по шкале Shwachman-Kulczycki и рентгенологической (КТ) картиной легких [123].

Непростой задачей является и интерпретация КТ ОНП у оперированных пациентов. При этом данный метод не следует считать оптимальным инструментом оценки эффективности лечения и прогнозирования исходов ринохирургии у больных с МВ (в отличие от общей когорты пациентов с ХРС), так как сумма баллов по шкале Lund-Mackay до и после хирургического лечения существенно не отличается, несмотря на регрессию клинических симптомов и улучшение качества жизни данных пациентов. Поэтому КТ-мониторинг рецидивирования МВ-ассоциированного ХРС, не рекомендуется, так как полученные данные не будут соответствовать субъективным симптомам и клинической картине [105]. Учитывая во многом уникальную КТ-картину поражения ОНП при МВ, по мнению ряда авторов, наиболее распространенная система оценки изображений по Lund-Mackay score (LMS) не может отразить степень выраженности специфичных для МВ изменений. В 2016 году группа врачей из США предложила и валидировала свою шкалу, учитывающую наличие таких признаков, как выбухание латеральной стенки полости носа, деминерализацию крючковидного отростка и наличие мукоцеле [124].

Aanaes с соавт. использовали однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с целью оценки эффективности проникновения изотонического солевого раствора в пазухи, вводимого в послеоперационном периоде во время процедуры промывания методом перемещения жидкости по Arthur Proetz у пациентов с МВ. Исследователи показали, что раствор не проникал в лобную и клиновидную пазухи, в то время как в 50% случаев был обнаружен в верхнечелюстных [125].

КТ используется также для оценки костных гиперпластических процессов (неоостеогенеза) после радикальных хирургических вмешательств (будет более

подробно рассмотрено в разделе, посвященном хирургическому лечению ХРС на фоне МВ) [126].

Магнитно-резонансная томография околоносовых пазух традиционно не может рассматриваться как альтернатива КТ, т.к. не позволяет оценить состояние костных структур [2], хотя единичные работы, изучающие информативность МРТ ОНП при МВ, существуют.

Thekla von Kalle и Assen Koitschev из Германии, рассматривая возможные альтернативы визуализации поражения верхних дыхательных путей у пациентов с МВ, выдвигают МРТ как первоочередный метод ввиду наличия ряда преимуществ. Во-первых, при внутривенном контрастировании МРТ позволяет хорошо дифференцировать задержку секрета и отек слизистой оболочки. Во-вторых, главное преимущество метода – отсутствие лучевой нагрузки. В-третьих, МРТ, не являясь методом выбора визуализации костных структур, позволяет дать косвенную оценку их состояния по характеру «костной тени». В настоящее время хирурги не привыкли к этому типу изображений и предпочитают использовать КТ для более четкой визуализации, однако для снижения лучевой нагрузки на детей, эта группа ученых настоятельно рекомендует выполнение МРТ в качестве первой линии, так как она подходит и для планирования хирургического вмешательства [127].

Кроме того, МРТ может безопасно использоваться у больных с МВ для динамического наблюдения с целью оценки эффективности консервативного лечения в рамках клинических исследований [128].

Таким образом, с учетом проанализированных данных литературы, поражение ОНП на фоне МВ характеризуется довольно патогномичной КТ-картиной, знание которой оториноларингологами и рентгенологами позволило бы избежать диагностических ошибок и адекватно планировать консервативное и хирургическое лечение. Лучевая диагностика (КТ, реже МРТ) ХРС у больных МВ на современном этапе рассматривается как оптимальный инструмент объективизации состояния ОНП, т.к. эндоскопическое обследование (особенно у неоперированных пациентов) ограничено визуализацией лишь полости носа и

внутриносовых структур. В эру появления новых, «революционных» подходов к терапии МВ лучевые методы исследования стали обязательной составляющей исследовательской работы по оценке их эффективности.

1.2.5. Микробиологический профиль полости носа и околоносовых пазух у пациентов с муковисцидозом

Тяжелая бактериальная инфекция является главным фактором, приводящим к прогрессии патологического процесса в респираторном тракте, становясь основной причиной смерти пациентов с МВ. Густой секрет и подавление многих механизмов иммунной защиты создают благоприятные условия для колонизации патогенными микроорганизмами. Как известно, новорожденный ребенок в первые дни жизни колонизируется микрофлорой матери (в зависимости от способа родоразрешения), в т.ч. *Staphylococcus aureus*, однако в течение 6 месяцев отмечается его редукция с замещением другими бактериями – *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Moraxella spp.*, *H.influenzae*, *Dolosigranulum pigrum*. У детей с МВ не происходит описанной выше редукции, в связи с чем формируется первое хроническое инфицирование. [1; 129]. В дальнейшем, без лечения, происходит неуклонное нарастание как степени колонизации, так и видового разнообразия со сменой патогенов в сторону более «агрессивных», а также селекция антибиотикорезистентных штаммов. Представление о видовом составе микрофлоры и свойстве бактерий непрерывно расширяется в связи с успехами развития методик идентификации – времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF), молекулярно-генетического (секвенирования нового поколения (NGS)) и протеомных исследований [130; 131].

Колонизация ОНП патогенными бактериями является неотъемлемой характеристикой респираторного инфекционного процесса при МВ [132].

Тем не менее, подавляющее большинство исследований посвящено изучению микрофлоры нижних дыхательных путей, оставляя без должного внимания полость носа и ОНП. Значимость же инфекционного процесса в ОНП при МВ невозможно

переоценить, т.к. именно верхние дыхательные пути рассматриваются как место первичной колонизации и основной источник инфицирования нижних отделов респираторного тракта. В доступной литературе представлено большое число работ, демонстрирующих высокую степень корреляции микрофлоры, выделенной из ОНП и бронхов/легких [133], однако существуют и оспаривающие данный факт исследования.

В развернутой формулировке диагноза при МВ, помимо формы заболевания и генетической характеристики, требуется указание микробиологического статуса («микробиологического диагноза»), т.к. именно он во многом определяет тяжесть, прогноз и направления терапии. Он базируется на результатах динамической оценки бактериологических исследований мокроты и/или мазков с задней стенки глотки (т.н. «глубокий орофарингеальный мазок») и должен состоять как из вида/видов выделяемых микроорганизмов, так и длительности инфицирования (впервые выявленная инфекция, интермиттирующая или хроническая) [2]. Опять же, обращает на себя внимание фокус исключительно на нижние отделы респираторного тракта.

Для видового состава флоры верхних и нижних дыхательных путей при МВ характерны многообразие и, в отношении ряда бактериальных патогенов, уникальность. Основными возбудителями хронической инфекции легких являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. Продемонстрировано, что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, затем основным возбудителем становится синегнойная палочка [134; 135; 136]. По мере роста ребенка, увеличивается роль другой грамотрицательной флоры. Наряду с *P.aeruginosa* приобретают значение другие неферментирующие грамотрицательные бактерии – *B.ceracia complex*, *S.maltophilia*, *A.xylooxidans*, НТМБ и многие другие [134; 137; 138; 139]. По данным Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации за 2020 год, частота инфицирования золотистым стафилококком (*MSSA*) снижается с 65,2% у детей до 53% у взрослых, *Haemophilus influenzae* с 4,5% до 0,5%, *Escherichia coli* с 4,9% до 2,3%; напротив, у взрослых чаще выделяются *Pseudomonas aeruginosa*

(46,7% у детей и 70,9% у взрослых (интермиттирующий высеv и хроническое инфицирование)), метициллин-резистентный золотистый стафилококк (*MRSA*) (2,8% и 4,6% соответственно), *Burkholderia cepacia* complex (3,8% и 11,2% соответственно), *Achromobacter spp.* (6,1% и 14,6% соответственно), НТМБ (1,4% и 3% соответственно) [24].

Особая роль отводится способности бактерий (например, *P. aeruginosa* и *B.cepacia complex*) формировать биопленки. Именно этот фактор приводит к хроническому инфицированию респираторного тракта, обуславливает устойчивость к эрадикации фагоцитами и элиминации в результате антибактериальной терапии [1; 106; 140]. Взаимное усиление вирулентности *in vivo* бактерий видов *P.aeruginosa*, *S.maltophilia* и *B.cepacia complex* свидетельствует о возможности взаимного использования компонентов регуляторной системы “*quorum sensing*” близкородственными бактериями и имеет важное клиническое значение.

В рамках концепции о единстве респираторного тракта логичным представляется, что слизистая оболочка ОНП служит первичным резервуаром для колонизации патогенной микрофлорой нижних дыхательных путей. Неоднозначным остается преобладающий механизм инфицирования: постназальный затек, глотание, микроаспирация, а также относительная непрерывность или дискретность данных явлений [141; 142].

В систематическом обзоре датских авторов под руководством Maria E. Møller на основании анализа 46 исследований из 16 стран (глубина поиска 57 лет) распределение патогенов, выделенных из верхних дыхательных путей пациентов с МВ, представлено следующим образом: *Staphylococcus aureus* – 30%, *Pseudomonas aeruginosa* – 25%, коагулазонегативные стафилококки – 5%, *Haemophilus influenza* – 4%, *Streptococcus pneumoniae* – 2% и по 1% *Corynebacteria spp.*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli* и *Achromobacter xylosoxidans* [142]. Очевидным недостатком этого обзора является включение большого числа исследований, выполненных на разных этапах внедрения методик идентификации микроорганизмов, а также использование

разнообразных методов забора материала (интраоперационно из ОНП (как при «открытых», так и при эндоскопических операциях), мазки и смывы из полости носа и среднего носового хода, сбор отделяемого при отсмаркивании, пункции верхнечелюстной пазухи). Известно, что корреляция бактериальной флоры, выделенной из полости носа и ОНП, составляет 45%, а забор материала под контролем эндоскопа из среднего носового хода повышает ее до 88,3-93% [143; 144; 145]. Тем не менее, Franche с соавт. получила 73,9% (17 из 23) негативных результатов (отсутствие роста при культуральном исследовании) при заборе материала из среднего носового хода у детей с МВ [146]. Микробный «пейзаж» полости носа кардинально отличается от микробиома ОНП: полость носа рассматривается как транзитная область, биоценоз которой зависит от состава вдыхаемой флоры и заносимой при выдохе и кашле из легких [147]. В качестве методики, повышающей достоверность микробиологического исследования материала из синоназальной области О.В. Кондратенко с соавт. предлагается назальный лаваж с помощью стерильного 1,5-2% раствора хлорида натрия с последующим сбором свободно вытекающей лаважной жидкости в стерильный одноразовый контейнер [148]. Другие авторы в качестве наиболее достоверного метода сбора материала используют пункцию верхнечелюстной пазухи [6], однако в педиатрической практике с диагностической целью она не представляется высоко воспроизводимой, в т.ч. с психологической точки зрения. Таким образом, вопрос поиска оптимального метода забора материала из ОНП для микробиологической диагностики, а значит и достоверности тех или иных исследований, остается открытым.

Как было отмечено выше, во многих публикациях продемонстрирована высокая степень параллелизма микробиологического статуса верхних и нижних дыхательных путей. Так, в 10-летнем наблюдении David Holzmann с коллегами была выявлена достоверная ($p < 0,0001$) корреляция флоры ОНП и бронхоальвеолярного лаважа более, чем на 1000 проб от 37 пациентов с МВ. В этом же исследовании также достоверно было продемонстрировано уменьшение

колонизации патогенной флорой бронхиального дерева после saniрующих эндоназальных хирургических вмешательств [13].

Во множестве других исследований получены положительные корреляции при сравнении микрофлоры жидкости назального лаважа и мокроты с их идентичностью до 90,6% [149; 150].

Большое число работ продемонстрировало, что ОНП колонизируются значительно раньше, чем нижние дыхательные пути, а микроорганизмы способны адаптироваться в них, приобретая механизмы антибиотикорезистентности, и после этого мигрировать дистальнее, колонизируя мелкие бронхи и альвеолы [151; 152]. Известно, что у детей с МВ с отрицательным результатом бактериологического исследования на *P.aeruginosa* из нижних дыхательных путей и одновременным положительным результатом из верхних отделов респираторного тракта (в т.ч. среднего носового хода) в течение 3 месяцев анализ на этот микроорганизм из мокроты становится положительным. Об этом свидетельствует и средний возраст первичного выделения синегнойной палочки из ОНП и легких – 9,8 и 11,9 лет соответственно ($p < 0,005$) [153].

Противоположное мнение заключается в некоторой мере изолированности ОНП как биотопа от нижних отделов респираторного тракта, особенно в случае обструкции естественных соустьев полипами или при формировании псевдомукоцеле.

Одним из выводов диссертационного исследования Г.Л. Шумковой (2020 г.) стало различие микробного пейзажа мокроты и ОНП у взрослых с МВ по составу в 46,4% и по чувствительности к антибиотикам в 100% случаев. При этом высокая частота совпадения флоры в указанных локусах имела место при выделении *P.aeruginosa* и *B.ceracia* complex, при том что *S.aureus* (MSSA и MRSA), *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* в большинстве случаев идентифицировались лишь в одном из отделов дыхательных путей [6].

Учитывая данные о первоочередной колонизации верхних дыхательных путей с последующим нисходящим инфицированием бронхолегочной системы, результаты микробиологического исследования материала из носа/ОНП могут

использоваться с прогностической целью и быть основой профилактики и превентивного лечения.

Следует отметить, что ОНП по некоторым параметрам представляют более «выгодный» для персистенции микроорганизмов биотоп, чем легкие. Это связано с несколькими факторами, реализуемыми на примере наиболее распространенного прогностически неблагоприятного микроорганизма – синегнойной палочки. Известно, что протеазы *P.aeruginosa* (псевдолизин и эластаза) способны разрушать провоспалительные цитокины, в частности IL-1 β , IL-6, интерферон- γ , хемокины (CXCL-5, RANTES/CCL5), противомикробные пептиды, угнетать активность альвеолярных макрофагов, подавляя окислительный взрыв и выработку факторов комплемента, вызывать деградацию белков сурфактанта SP-A и SP-D, что также приводит к устойчивости *P.aeruginosa* к фагоцитозу и повышает жизнеспособность бактерий [154]. Однако именно в ОНП, в отличие от биопленок в легочной ткани, клеточная инфильтрация вокруг колоний мукоидной формы синегнойной палочки представлена лишь единичными лейкоцитами. Продемонстрировано, что у пациентов с интермиттирующим выделением *P.aeruginosa* из верхних дыхательных путей не увеличивается уровень антисинегнойных антител. В связи с этим колонизация пазух рассматривается как иммунологически «молчащая» [155].

Следует отметить, что у пациентов с МВ с назальным полипозом чаще выделяется синегнойная палочка, чем у пациентов с ХРС без НП [156].

Особое внимание уделяется мониторингу флоры синоназальной области у пациентов с МВ, перенесших трансплантацию легких. Еще на заре легочной трансплантации при МВ стало понятно, что именно флора ОНП «заселяет» трансплантат, приводя к его дисфункции в связи с облитерирующим бронхиолитом. На группе из 11 пациентов, подвергшихся в период с 1988 по 1994 гг. двусторонней трансплантации легких, ученые из Ганновера обнаружили, что легкие, не колонизированные *P.aeruginosa*, трансплантированные пациентам с МВ, инфицировались клонами синегнойной палочки, идентичными по генотипу изолятам из их эксплантированных легких. Тогда было выдвинуто лишь

предположение о том, что аутоинфицирование произошло из верхних дыхательных путей (ОНП или трахеи) [157].

В последующем Ciofu с соавт. сравнили генетическую однородность колоний синегнойной палочки непосредственно в ОНП и в трансплантированных, изначально неконтаминированных, легких пациентов с МВ. Сходный генотип бактерий в материале из верхнечелюстных пазух и легких подтвердил нисходящее инфицирование [139]. Подобное аутоинфицирование аллотрансплантата с идентификацией сходных штаммов в ОНП и легких было отмечено уже через 4 недели после трансплантации у одного пациента, описанного Mainz. Во втором же его наблюдении интенсивное ингаляционное лечение тобрамицином сдержало аналогичное распространение колонизации на срок около 3 лет [158].

В заключении стоит отметить, что несмотря на большое число работ, посвященных изучению микробиологического статуса синоназальной области при МВ, в реальной клинической практике этому локусу бактериальной инфекции уделяется недостаточно внимания. Об этом свидетельствуют существующие отечественные и зарубежные протоколы эрадикации *P.aeruginosa* и других клинически значимых микроорганизмов, которые не подразумевают санации ОНП [2; 27; 42]. Тем не менее, группа голландских ученых под руководством Berkhout убедительно показала лучшие результаты эрадикационной антибактериальной терапии при включении в «зону интереса» верхние дыхательные пути [159]. Аналогичное мнение высказывает и датская команда специалистов по муковисцидозу и микробиологов [133].

1.2.6. Патоморфологическая характеристика хронического риносинусита на фоне муковисцидоза

Понимание изменений слизистой оболочки при МВ на тканевом и клеточном уровнях может стать обоснованием для разработки персонализированного консервативного и хирургического лечения.

В основе типичного полипозного риносинусита (ПРС), чаще всего встречающегося у взрослых (средний возраст пациентов для дебюта которого

составляет 42 года) [160], лежит хроническое персистирующее воспаление и ремоделирование ткани, включающее повреждение эпителия, отек стромы с выраженным фиброзом, утолщение базальной мембраны и нарушение структуры коллагеновых волокон. Несмотря на то, что состав клеток-эффекторов в ткани полипов достаточно гетерогенен, выделяют эозинофильный, нейтрофильный и смешанный тип ПРС. При этом следует отметить, что солитарные полипы (антрохоанальные, сфенохоанальные), частота встречаемости которых у детей достигает 33% случаев, в полной мере не могут быть отнесены к ПРС и являются другим патологическим состоянием, связанным с нарушениями аэродинамики в синоназальной области [161]. Патоморфологически они характеризуются большим количеством бокаловидных клеток, скоплениями кистозно-расширенных желез, окруженных плотным инфильтратом лимфоцитов, плазмочитов, эозинофилов, полинуклеаров. Параллельно определяются обширные участки фиброзирования стромы с деформацией железистых элементов и малым количеством клеток [162].

У пациентов с МВ полипозная ткань большинством авторов характеризуется более тонкой базальной мембраной, меньшей гиалинизацией подслизистой оболочки и меньшей плотностью эозинофильного инфильтрата, а слизистые железы содержат преимущественно кислый муцин. Типичные полипы при ПРС, напротив, содержат слизистые железы с нейтральным муцином, характеризуются эозинофильной инфильтрацией и выраженной толщиной базальной мембраны [163]. Развитию этих структурных особенностей способствуют дефекты транспорта через ионные каналы респираторных эпителиальных клеток, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и изменению состава вырабатываемого назального секрета [164]. Повышенные уровни интерлейкина (IL-9) и активация кальций-активируемого хлоридного канала hCLCA1 могут способствовать избыточной продукции слизи за счет усиления экспрессии растворимых гелеобразующих муцинов [165].

Доминирующим при МВ является Th1-поляризованный иммунный ответ [166], нейтрофильное воспаление слизистой оболочки ОНП с высоким уровнем маркера активности нейтрофилов миелопероксидазы, высвобождаемой во время

окислительного взрыва и катализирующей выработку различных оксидантов, и IL-8, который активирует дегрануляцию нейтрофилов, привлекая их из системы кровообращения [167]. Проведенные ранее сравнительные исследования ткани полипов полости носа при МВ описывают большее число желез с расширенными выводными протоками, соответствующим повышением секреции и сгущению слизи. Цитоплазма железистых клеток слегка окрашивается эозином в гомогенный розовый цвет, ядра сжаты по направлению к основанию клеток и имеют неправильную форму, напоминающую запятую. Напротив, у пациентов с ПРС серозные железы выглядят контрастно, окрашиваясь в относительно темно-малиновый цвет, напоминая железы нормальной слизистой оболочки [168; 169]. Конгломераты серозно-железистых структур выявлены исключительно у пациентов с ПРС. При оценке васкуляризации слизистой оболочки ОНП с использованием эндотелиального маркера CD31+, ее плотность и степень вазодилатации одинаковы при обоих заболеваниях. Также указывается, что несмотря на преобладание нейтрофилов в ткани полипов при МВ, там также встречаются плазмциты, в т.ч. с атипичной патоморфологией, эозинофилы и другие клетки, что предполагает полимодальность патогенеза образования полипов при МВ [170; 171]. Выявлено минимальное повреждение поверхностного эпителия, наличие капилляров сплошного и фенестрированного типа; многочисленные дегранулированные тучные клетки [19; 171]. При электронной микроскопии описывают скопления негомогенных железистых пузырьков в надъядерной части клеток, ядра содержат рассеянный хроматин как признак их повышенной активности, и четко различимые структуры аппарата Гольджи [168]. Также характерной особенностью изменений слизистой оболочки ОНП при МВ является наличие внутрислизистых микроколоний бактерий, в основном представленных *S. aureus* [20; 172; 173; 174], вокруг которых определяется меньшее количество клеток по сравнению с другими участками полипа, что объясняется первичными дефектами фагоцитоза моноцитов и нейтрофилов у пациентов с МВ. При отсутствии эффективного фагоцитоза неадекватное производство супероксид-анионов может усиливать повреждения тканей [175].

Одним из возможных недостатков приведенных выше работ явились малые выборки пациентов (таблица 3), а также различные критерии оценки патоморфологической картины, что было учтено при планировании настоящего исследования.

Таблица 3 – Характеристика исследований в области патоморфологии ХРС при МВ (выборки пациентов)

Авторы	Год	Выборка пациентов с МВ
Tos, Mogensen, Thomsen [39]	1977	n=11
Henderson, Chi [19]	1992	n=5
Rowe-Jones et al. [176]	1997	n=44
Beju D et al. [171]	2004	n=7
Knipping S et al. [168]	2007	n=21
Schraven S.P. et al. [67]	2011	n=16
Steinke J.W. et al. [170]	2012	n=12
Kim RJ et al. [20]	2015	n=9

1.2.7. Консервативное лечение хронического риносинусита на фоне муковисцидоза

ХРС на фоне МВ многие исследователи относят к группе т.н. “*difficult-to-treat rhinosinusitis*”, тем самым характеризуя его как плохо поддающийся лечению. Наличие ХРС у пациента с МВ требует его постоянной терапии, независимо от того, выполнялось ли хирургическое лечение или нет.

Консервативное лечение складывается из методов ирригационно-элиминационной терапии, ингаляционной терапии (преимущественно с использованием компрессорных систем с пульсирующей подачей лекарственного препарата) и топических средств с иными механизмами доставки (спреи, капли, промывание методом перемещения жидкости) [177]. Эффективность местной терапии значительно снижается при обтурирующем полипозе и/или нарушении проходимости полости носа за счет медиализации стенок верхнечелюстных пазух.

Системная антибактериальная терапия проводится при обострениях ХРС, а также периоперационно.

Отдельно рассматривается терапия макролидами с точки зрения их, в первую очередь, иммуномодулирующего, а не антибактериального действия. Было продемонстрировано значительное снижение количества нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов, а также снижение содержания различных молекул, а именно нейтрофильной эластазы, провоспалительных цитокинов (интерлейкина-8, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α) в назальном секрете пациентов с МВ, получающих кларитромицин и рокситромицин. Тем не менее, вопрос включения макролидов в схему терапии ХРС на фоне МВ, режимы дозирования и длительность курса требуют дальнейшего изучения [178; 179].

Еще одним направлением системной терапии является длительное использование высоких доз ибупрофена. Однако существует единственное исследование, продемонстрировавшее исчезновение назального полипоза у всех ($n=12$) пациентов на фоне терапии ибупрофеном в дозе 40,9 мг/кг/сут в течение в среднем 52 месяцев, но у большинства детей развился рецидив после отмены препарата [55; 180].

Из средств местной терапии наибольшей степенью доказательности обладает интраназальное использование дорназы альфа в виде пульсирующих ингаляций (с помощью компрессорного ингалятора с пульсирующей подачей аэрозоля PariSinus[®]), создающего относительно более высокие концентрации вещества именно в синоназальной области – осаждение на слизистой оболочке $62,6 \pm 12,7\%$ препарата [181]. В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях доказана эффективность ежедневного постоянного применения дорназы альфа по 2,5 мл через PariSinus[®] дополнительно к базисной терапии, через мундштук небулайзера для нижних дыхательных путей [182; 183]. Однако наибольший эффект продемонстрирован при назначении препарата в послеоперационном периоде на фоне восстановления проходимости соустьей ОНП [184; 185; 186].

Кроме того, через подобные ингаляционные системы может проводиться и топическая антибактериальная терапия при наличии соответствующих клиничес-

микробиологических показаний. Так, была доказана эффективность интраназальной ингаляционной терапии тобрамицином при колонизации верхних дыхательных путей синегнойной палочкой [182].

Оценка эффективности интраназального применения антибиотиков с разными механизмами доставки у пациентов с МВ была также проведена в отношении колистина, ципрофлоксацина, мупироцина, ванкомицина [187; 188]

Обязательным компонентом терапии ХРС у пациентов с МВ является ирригационно-элиминационные мероприятия с использованием солевых растворов. Возможно использование официальных спреев с мелкодисперсным распылением («назальных душей»), узконаправленных струйных устройств, объемного промывания, промывания методом перемещения жидкости по Proetz, небулизация. Помимо изотонического раствора натрия хлорида или стерилизованной морской воды, возможно использование слабо гипертонических растворов, обладающих осмотически обусловленным противоотечным и секретолитическим действием. Ряд авторов рекомендует использование 3% солевых растворов [106]. Тем не менее, вопреки доказанной эффективности ингаляционного использования гипертонических растворов в отношении бронхиального поражения, некоторые сравнительные исследования не подтверждают преимуществ солевых растворов высокой концентрации в лечении ХРС на фоне МВ [189].

Интраназальные глюкокортикостероиды, обладающие превосходным уровнем доказательности эффективности и безопасности при идиопатическом ХРС, показали свое положительное терапевтическое действие и при МВ. Хотя характер патологических изменений («нейтрофильный» назальный полипоз на фоне МВ против «эозинофильного» – при ином ХРС) может свидетельствовать о несколько меньшей ожидаемой эффективности этой группы препаратов у пациентов с МВ. Несмотря на это, ИНГКС достоверно сокращают размер носовых полипов у больных МВ [190] и положительно влияют на клиническое течение ХРС [53].

Все это позволило включить топические стероиды в консенсусные рекомендации по лечению ХРС у пациентов с МВ [53; 191].

Интраназальные глюкокортикостероиды являются препаратами для длительного курсового использования, однако в настоящее время отсутствует единство взглядов в отношении длительности их применения: возможно как курсовое использование (недели, месяцы), так и непрерывное.

При обострении ХРС или на фоне острой респираторной вирусной инфекции может быть обосновано использование назальных деконгестантов с целью уменьшения отека нижних носовых раковин, однако вероятность развития эффекта рикошета и медикаментозного ринита, как и в общей когорте больных без МВ, ограничивает возможность их применения 7 днями. Поэтому данная группа препаратов не должна включаться в базисную терапию ХРС на фоне МВ [62].

В таблице 4 обобщены уровни достоверности доказательств и сила рекомендаций всех описанных выше методов консервативного лечения ХРС у пациентов с МВ.

Таблица 4 – Методы терапии ХРС у пациентов с МВ и их уровни достоверности доказательств и сила рекомендаций (по: по Kang et al., 2015 и Spielman et al., 2022 [106; 53])

Авторы	По Kang S.H., Dalcin Pde T., Piltcher O.B. et al., 2015			По Spielman D.B., Beswick D.M., Kimple A.J. et al., 2022	
	Метод введения	Уровень достоверности доказательств	Сила рекомендаций	Уровень достоверности доказательств	Сила рекомендаций
Изотонический (0,9%) солевой раствор	Промывание полости носа	IV	D	C	Рекомендовано
Гипертонический (3%) солевой раствор	Промывание полости носа	IV	D	Не анализировалось	
Гипертонический (7%) солевой раствор	Через небулайзер, назальная маска	Не анализировалось		Не анализировалось	
Антибиотик системный	Внутрь, < 4 недель	Нет данных		Не анализировалось	
Антибиотик системный	Внутрь, > 12 недель	III	C	Не анализировалось	

Макролиды	Внутри	III	C	Не анализировалось	
Антибиотик топический	Интраназально, распыление; ингаляционно	IIb	B	C	Опция
Глюкокортико-стероиды системные	Внутри, в/в, в/м	IV	D	Не анализировалось	
Глюкокортикостероиды топические	Интраназально, распыление	Ib	A	C	Опция
Рекомбинантная человеческая ДНК-аза	Ингаляционно (в т.ч. PariSinus [®]), назальная маска	IIa (I)	B(A)	Не анализировалось	
Назальные деконгестанты	Интраназально, распыление	IV	D	Не анализировалось	
Ибупрофен	Внутри	IV	D	Не анализировалось	
CFTR-модуляторы	Внутри	Не анализировалось		C	Рекомендовано
FESS (рассматривается как отдельная опция, без адьювантной терапии)	Хирургия	III	(B/C)	B	Рекомендовано

1.2.8. Хирургическое лечение хронического риносинусита на фоне муковисцидоза

Несмотря на расширение спектра препаратов для консервативного лечения и средств их доставки при топическом использовании, эффективность подобной терапии очевидно значительно снижается или эффект вовсе отсутствует при механической непроходимости полости носа и соустьев ОНП, на содержимое и слизистую оболочку которых она направлена. Системная же антибактериальная, противовоспалительная и муколитическая терапия также оказывается недостаточной в связи со снижением пенетрации препаратов в условиях фиброзных изменений слизистой оболочки ОНП и повышенной вязкости секрета [192].

Таким образом, в случае выраженного «блокирующего» полипозно-гнойного процесса в ОНП на фоне МВ на первое место выступает хирургическое лечение, призванное не излечить от ХРС, а в т.ч. обеспечить анатомические условия для последующей доставки средств топической терапии, которая в свою очередь, по мнению Zheng и соавт., становится адьювантной [193].

По данным анализа работы 29 крупнейших педиатрических клиник в США, хирургическому лечению подвергаются от 1 до 24% детей с МВ [17], а по данным Zheng и соавт., от 20 до 60% пациентов с МВ требуют ринохирургического лечения [193]. Подобный разброс, по-видимому, связан с отсутствием четких показаний к хирургическому лечению.

Несмотря на возрастающее число публикаций, посвященных риносинусохирургии при МВ, до сих пор отсутствует какой-либо стандартизированный подход как к определению сроков и показаний, так и к объему (радикальности) вмешательства. Об этом свидетельствует и публикация «Working towards consensus in the management of pediatric chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis», вышедшая в 2020 г., в которой ведущие мировые эксперты в области МВ и оториноларингологии не смогли прийти к согласию по подавляющему числу вопросов [191].

Еще в 1998 г. в Бельгии состоялся Консенсус, определяющий показания к функциональным эндоскопическим вмешательствам на околоносовых пазухах (FESS) у детей, который поставил формулировку «Полная назальная обструкция за счет полипоза или медиализации латеральной стенки полости носа на фоне муковисцидоза» на первое место среди 9 абсолютных показаний. С тех пор эндоскопический доступ к ОНП у детей с МВ считается методом выбора, однако вплоть до последнего времени в нашей стране и за рубежом сохранялись сторонники «открытой» хирургии по типу Caldwell-Luc, рекомендующие выполнение радикальной операции на верхнечелюстных пазухах (ВЧП) и клетках решетчатого лабиринта при возрасте пациентов с МВ старше 5 лет, а в более младшем возрасте предлагая полипотомию носа как максимальный объем возможного хирургического лечения [3].

Эффективность FESS у пациентов данной группы к настоящему времени подтверждена, как минимум, двумя крупными систематическими обзорами [194; 195] и не вызывает сомнений, однако обзор базы данных Cochrane 2023 года приходит к более сдержанным выводам [196]. Критерии эффективности, помимо клинической симптоматики самого ХРС, эндоскопической картины и влияния на

качество жизни, обычно включают снижение частоты обращений/госпитализаций по поводу обострений бронхолегочного процесса, снижение выделения патогенной флоры из верхних и нижних дыхательных путей и влияние на показатели функции внешнего дыхания. При этом воздействие FESS на последний параметр до сих пор остается противоречивым.

Предлагаемый в современной литературе объем хирургического лечения ХРС на фоне МВ колеблется от стандартной эндоскопической полисинусотомии до радикальных вмешательств в объеме эндоскопической медиальной максиллэктомии (ЕММ) и даже радикальной пансинусотомии с полным удалением передней и нижней стенок клиновидной пазухи, резекцией средних носовых раковин и операцией на лобных пазухах типа Draf III/Lathrop [197]. Сторонники более расширенных эндоскопических операций справедливо апеллируют к необходимости максимального дренирования ВЧП (как наибольшей по объему) в полость носа. В силу известных анатомических особенностей – расположения естественного соустья в верхних отделах синуса – неизбежным становится повторное скопление густого секрета в прооперированных в меньшем объеме ВЧП в силу отсутствия мукоцилиарного клиренса. Поэтому главной целью операции в данном случае становится не вентиляция пазухи, а объединение ее с полостью носа для пассивного дренирования и создания наиболее благоприятных анатомических условий для инструментальной санации в амбулаторных условиях и, как было отмечено выше, доступа лекарственных веществ [198]. В связи с этим предложен термин “*gravity-dependent drainage surgery*” (т.е. хирургическое создание гравитационно-зависимого дренажа ОНП) [193], что опять же в силу указанных анатомических свойств ставит во главу угла ВЧП.

Ряд авторов предлагает т.н. модифицированную эндоскопическую медиальную максиллэктомию (МЕММ) с удалением практически всей медиальной стенки ВЧП (ее марсупиализацию), однако с сохранением головки нижней носовой раковины и слезных путей [38].

Тем не менее, такой очевидный недостаток, как отсутствие полного визуального контроля альвеолярной бухты и области передней стенки

верхнечелюстной пазухи при стандартных и расширенных (за исключением прелакримального) доступах мотивировали ряд хирургов применять т.н. «комбинированный доступ», сочетающий эндоскопическую хирургию и доступ через переднюю стенку ВЧП по типу Caldwell-Luc [198].

Противники расширенных вмешательств на ОНП, в свою очередь, обосновывают меньшую инвазивность лечения все возрастающей продолжительностью жизни пациентов с МВ, что увеличивает число вмешательств на ОНП и при многократных операциях создает риск выраженного спаечного и/или атрофического процесса и развития синдрома «пустого носа». Более того, потеря основных внутриносовых ориентиров затрудняет проведение последующих процедур и повышает риск осложнений при ревизионных вмешательствах [62].

К сожалению, зачастую независимо от радикальности проведенного хирургического лечения, частота рецидивирования и потребность в повторном хирургическом лечении в течение 4 лет после первичной операции составляют 46-100% [199]. По-видимому, необходимость повторных вмешательств – крайне многофакторная проблема, включающая в себя и тип мутации гена *CFTR*, и микробиологический статус, и степень приверженности послеоперационному лечению.

Еще одним аспектом является безопасность хирургии, которая, в соответствии с некоторыми исследованиями, значительно уступает таковой у пациентов без МВ. Если частота осложнений при FESS в педиатрической популяции больных составляет 1,4% [200], то на фоне МВ, по данным Albritton и Kingdom, достигает 11,5% [201]. Большая распространенность осложнений при МВ может быть связана с несколькими факторами. Во-первых, кровотечения могут быть объяснены наличием у многих пациентов коагулопатии за счет дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания на фоне панкреатической недостаточности и нарушения всасывания жирорастворимых витаминов, в частности, витамина К. Во-вторых, вероятность интраоперационных осложнений возрастает при выраженном ремоделировании внутриносовых структур,

характерном для МВ, а также послеоперационных изменениях в случае ревизионной хирургии после радикальных эндоназальных операций.

Тем не менее, более современные многоцентровые исследования говорят о снижении частоты интра- и послеоперационных осложнений до сопоставимой с общей когортой пациентов показателей. По-видимому, это связано с развитием эндоскопической хирургии полости носа и ОНП у пациентов с МВ, формированием специализированных ринохирургических центров [202; 203].

Для оценки эффективности хирургических вмешательств в разных исследованиях используются разнообразные параметры, зачастую не позволяющие их сравнивать: это назальная симптоматика, эндоскопическая картина, функция легких, скорость рецидивирования/потребность в повторной хирургии, частота госпитализаций, потребность в антибактериальной терапии, рентгенологическая (КТ) картина, частота обострений бронхо-легочного процесса. Так в систематическом обзоре Liang et al. (2013 г.) с глубиной поиска 26 лет (первично отобрано 416 публикаций при отсутствии хотя бы одного рандомизированного клинического исследования) делается вывод о достоверном влиянии риносинусохирургии лишь в отношении назальной обструкции и эндоскопической картины полости носа из всех перечисленных выше параметров [195].

Одним из недавно описанных группой хирургов из США эффектов «агрессивной» эндоскопической риносинусохирургии у пациентов с МВ является формирование костной облитерации ВЧП за счет послеоперационного репаративного неоостеогенеза, что оценивается авторами как положительный исход с позиций рассмотрения ВЧП как основного резервуара патогенной флоры. Данное явление описано на выборке из 9 детей и до настоящего времени подобное описание остается единственным в научной литературе [126].

Во всех имеющихся на данный момент многочисленных исследованиях, посвященных риносинусохирургии у детей с МВ, на наш взгляд, есть и ряд недостатков: отсутствие внимания к смежным анатомическим областям (внутриносовые структуры, носоглотка, слезные пути) и предоперационной подготовке, отсутствие попыток классифицировать состояние ОНП и

стандартизировать в соответствии с ними хирургический протокол, оценка результатов лечения в разнородных по объему вмешательства группам.

1.2.9. Таргетная терапия муковисцидоза и ее влияние на течение хронического риносинусита

Наиболее значимым результатом развития фармакотерапии МВ является современная стратегия, направленная на восстановление структуры и нормальной функции CFTR. С целью решения этой проблемы продолжают разрабатываться несколько направлений: генная терапия, терапия с помощью РНК-технологий, коррекция генетического варианта F508del с помощью метода CRISP/Cas9, модуляторы CFTR.

На сегодняшний день полная замена мутантного гена нормальной копией невозможна, но учеными идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция становится близка к нормальной. Возможность лекарственной коррекции определяется классом мутации и конкретным генетическим вариантом. К настоящему моменту терапия CFTR-модуляторами более 13 лет используется в реальной клинической практике.

Эффективность CFTR-модуляторов определяется способностью молекул увеличивать количество белка CFTR на поверхности эпителиальной клетки путем фолдинга и/или усиливать его функцию.

CFTR-модуляторы подразделяются на несколько видов, каждый из которых активен в отношении определенных классов мутаций. Различают потенциаторы, корректоры, амплификаторы (усилители), стабилизаторы. В клинической практике в настоящее время возможно использование только корректоров и потенциаторов, другие виды CFTR-модуляторов пока находятся на разных стадиях разработки.

Корректоры позволяют мутантному белку CFTR принять правильную форму и пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране.

Потенциаторы позволяют восстановить (активировать) функцию ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III-VI классов). Мишенью данных препаратов являются молекулы мутантного белка CFTR, уже расположенные в апикальной мембране [1].

CFTR-модуляторы первого поколения

Первым одобренным к применению в 2012 году препаратом является потенциатор ивакафтор – Калидеко®. Применяется у пациентов со специфической мутацией G551D, которая приводит к ограничению способности открытия CFTR-канала. Ивакафтор потенцирует работу канала, приводя к увеличению способности его к открытию [204]. В настоящее время список мутаций в гене *CFTR*, отвечающих на введение препарата ивакафтор расширен до 97, но тем не менее ивакафтор является неэффективным в качестве монотерапии у пациентов, гомозиготных по самой частой мутации – F508del, так как она нарушает процессинг белка, снижая его суммарное количество на поверхности эпителиальных клеток, а ивакафтор в свою очередь является лишь потенциатором функции [205].

Вторым CFTR-модулятором и первым препаратом для пациентов гомозиготных по генетическому варианту F508del стал препарат Оркамби®, который представляет собой комбинацию ивакафтора и лумакафтора, которая в свою очередь позволяет корректировать дефект процессинга, вызванный мутацией F508del, и положительно влияет на миграцию зрелого белка к поверхности клеток [206]. Однако несмотря на то, что комбинация препаратов ивакафтор/лумакафтор в 2015 году была одобрена FDA США для клинического использования, реальная клиническая эффективность препарата оказалась ниже «золотого стандарта» ивакафтора и продолжает изучаться. В настоящее время частота назначения препарата значительно снизилась и составляет в США 1%, а в Европе – 4,79% [10; 25].

Третьим CFTR-модулятором является препарат Симдеко® – комбинация ивакафтора и тезакафтора, которая показала большую эффективность в клинической практике, чем описанный выше препарат Оркамби® [207].

После проведения многочисленных исследований были сделаны выводы о том, что комбинированная терапия (лумакафтор/ивакафтор и тезакафтор/ивакафтор) приводит к одинаковым небольшим улучшениям клинических результатов у людей с МВ, влияющих на качество жизни, повышение дыхательной функции и снижение частоты обострений со стороны дыхательной системы [208].

CFTR-модуляторы второго поколения

Первым одобренным в ряде стран в 2019 году препаратом является Трикафта[®], который представляет собой тройную комбинацию модуляторов – элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор. Появление нового корректора элексакафтора значительно повысило эффективность терапии и позволило улучшить профиль безопасности. Клинические исследования продемонстрировали значительное улучшение функции легких и снижение частоты обострений со стороны органов дыхательной системы [209].

В РФ препарат был одобрен в январе 2021 года и с этого времени сотни детей с муковисцидозом обеспечены им за счет Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра» [210].

Большое число исследований в мире продемонстрировало высокую эффективность таргетной терапии в отношении наиболее важных проявлений МВ: функции легких, частоты респираторных обострений, нутритивного статуса и функции поджелудочной железы. При этом вплоть до настоящего времени лишь единичные работы, выполненные на небольших и неоднородных выборках, посвящены оценке эффективности подобного лечения применительно к состоянию синоназальной области, рассматривая это действие как условно «нецелевое» [207; 208].

Одно из первых исследований, посвященное ринологическим эффектам монотерапии ивакафтором среди пациентов-носителей хотя бы одной мутации G551D было опубликовано группой авторов из США в 2019 году. Среди 153 пациентов старше 6 лет 129 смогли завершить исследование, заполнив

стандартизированный опросник SNOT-20 (необходимо отметить, что он валидирован только для взрослых [211]), который явился единственным инструментом оценки в этой работе. Авторы данного наблюдательного исследования пришли к выводу о положительном влиянии таргетной терапии на качество жизни, связанное с синоназальными жалобами, качество сна и психологическое состояние пациентов. При этом методы объективизации состояния ОНП (компьютерная или магнитно-резонансная томография, эндоскопия) не использовались [212]. В дальнейшем специально для оториноларингологов был опубликован обзор, включивший 5 исследований активности ивакафтора в отношении ХРС на фоне МВ, который объединил приведенную выше работу с тремя описаниями единичных клинических случаев и одной серией наблюдений (n=12), в которых были уже продемонстрированы результаты КТ ОНП в динамике [23].

В 2022 году в одном из изданий, посвященных лучевой диагностике, появляется описание динамики КТ-картины 148 взрослых пациентов, получавших таргетную терапию МВ (без уточнения препаратов). Продемонстрирована высокая степень корреляции качества жизни, оцененной с помощью опросника SNOT-22, и рентгенологической характеристикой ОНП [213].

Изучению эффективности «тройной» (элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор) таргетной терапии в отношении ХРС посвящено всего несколько работ. Одна, включившая 34 пациента (подростки старше 12 лет и взрослые) и основанная на оценке КТ и эндоскопической картины, продемонстрировала быстрое улучшение и стойкость эффекта (как минимум в течение 180 дней) [214]. Во второе исследование, выполненное в Германии, были включены только взрослые пациенты (основная группа составила 19 пациентов, контрольная – 24 пациента с МВ), а методом динамического наблюдения стала магнитно-резонансная томография, не являющаяся «золотым» стандартом оценки состояния ОНП за исключением опухолевой патологии данной анатомической области [215].

Первое клиническое наблюдение влияния «тройной» таргетной терапии на течение ХРС у ребенка с МВ в России было опубликовано нашим коллективом летом 2023 года [216].

Наконец, в сентябре 2023 года в *Cystic Fibrosis Journal* был представлен первый систематический обзор публикаций, посвященный влиянию таргетной терапии на течение ХРС, который также не выявил ни одной работы, посвященной эффектам тройной терапии на состояние ОНП исключительно у детей [217]. И лишь в 2024 году группой ученых из Германии представлено первое исследование, включившее 30 детей с МВ и продемонстрировавшее высокую эффективность «тройной» таргетной терапии как самой по себе, так и в равнении с двойной комбинацией ивакафтора и лумакафтора [218].

Таким образом, очевиден дефицит исследований, отражающих эффекты подобной инновационной терапии муковисцидоза в отношении его «внелегочных» респираторных проявлений, особенно у детей.

1.3. Поражение органа слуха у детей с муковисцидозом

По сравнению с ХРС еще реже внимание уделяется иной патологии ЛОР-органов у данной категории больных – поражению органа слуха. В отечественной оториноларингологии существует единственная диссертационная работа, посвященная данной проблеме [5]. Отсутствие информированности врачей и пациентов приводит к поздней диагностике нарушений слуха или неправильной тактике ведения пациентов с МВ оториноларингологами.

Нарушение слуха у пациентов с МВ можно ожидать на нескольких уровнях: кондуктивную тугоухость на фоне экссудативного среднего отита, развитие которого теоретически возможно спрогнозировать, основываясь на знаниях о патогенезе МВ (повышение вязкости секрета слизистой оболочки), а также развившегося на фоне характерного для данных пациентов хронического гнойно-воспалительного процесса в синоназальной области;

сенсоневральную тугоухость (СНТ), обусловленную применением ототоксичных препаратов – прежде всего, антибиотиков аминогликозидного ряда –

часто назначаемых с целью эрадикации грамотрицательной бактериальной инфекции, в большинстве случаев и определяющей фатальный исход основного заболевания. Кроме того, список потенциально ототоксичных лекарственных средств, согласно Междисциплинарному Консенсусу по оториноларингологической помощи Фонда муковисцидоза США (2022 г.), включает гликопептиды, макролиды и нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, напроксен) [42].

Несмотря на это, обе формы тугоухости встречаются у пациентов с МВ нечасто. По данным В.В. Барияк, распространенность кондуктивной тугоухости среди пациентов с МВ не превышает таковую в остальной популяции, что подтверждено и зарубежными исследованиями [5].

Это может объясняться несколькими причинами.

Парадоксально нормальное состояние среднего уха у пациентов с МВ, вопреки указанным выше «предрасполагающим факторам», долгое время оставалось необъяснимым, пока в 2006 году Choi с соавторами не продемонстрировали, что в нормальной слизистой оболочке среднего уха CFTR представлен в значительно меньшей степени, чем в дыхательных путях (и в полости носа в частности), что было обнаружено с помощью метода иммуноблоттинга. Здесь канал, проводящий хлорид-ионы, представлен другим АТФ-зависимым белком – натриевым каналом эпителия млекопитающих (ENaC), не страдающим при муковисцидозе [219]. Более того, для МВ характерен гиперпневматический тип строения клеток сосцевидного отростка, что косвенно свидетельствует о нормальной аэрации полостей среднего уха и адекватной функции слуховой трубы [220; 221].

В литературе также хорошо описаны и несколько причин меньшей, чем ожидаемая, частоты поражения внутреннего уха на фоне применения высоких доз аминогликозидов.

Во-первых, токсическое действие на волосковые клетки коррелирует со скоростью детоксикации ксенобиотиков, которая является генетически детерминированной и определяется полиморфизмом гена NAT2. То есть чем

медленнее происходит метаболизм антибиотика, тем выше его концентрации и время пребывания в жидкостных средах внутреннего уха [222].

Во-вторых, некоторые антиоксиданты снижают ототоксическое действие аминогликозидов. В частности, к ним относится N-ацетилцистеин, который получает большое число пациентов с МВ в рамках патогенетической и симптоматической муколитической терапии [223; 224]. В связи с этим существуют рекомендации назначать N-ацетилцистеин с кохлеопротективной целью одновременно с терапией парентеральными аминогликозидами.

В-третьих, относительно недавно опубликованы результаты, которые показали еще одну важную особенность во взаимодействии волосковых клеток нейроэпителия улитки с аминогликозидами, которую авторы обозначили как «феномен активации самозащиты гентамицином». Суть этого феномена сводится к тому, что при предварительном введении морским свинкам небольших доз гентамицина (10 мг/кг/сут), последующее введение токсических доз (160 мг/кг/сут) не вызывает морфологических изменений кортиева органа, обычно воспроизводимых этой дозой у тех же животных [225; 226].

Описанный феномен напоминает развитие резистентности бактерий при введении субтерапевтических доз антибиотиков. Вероятно, определенную «десенсбилизирующую» роль здесь может играть ингаляционная терапия аминогликозидами с низкой системной биодоступностью, которую получают многие пациенты с МВ к моменту начала внутривенной терапии. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

И в-четвертых, в настоящее время известно, что существует наследственная предрасположенность к развитию СНТ. Избирательность кохлеотоксичности аминогликозидов (тугоухость развивается лишь у части людей, получающих сравнимые дозы одного и того же препарата) и серия наблюдений семейной тугоухости, приобретенной после применения этих препаратов, привели к поиску генетических детерминант [227; 228].

Анализ митохондриальных рибосом показал, что полиморфизм A1555G в 12S рРНК ассоциирован с АГ-индуцированной потерей слуха. Были выявлены другие

митохондриальные мутации 12S рРНК – С1494Т и Т1095С, которые связаны с несиндромальной и с медикаментозной потерей слуха, вызванной аминогликозидами [1].

По данным Bitner-Glindzicz с соавторами, частота мутации А1555G среди европеоидов составляет 0,19% [229].

Необходимо знать, что наследование этого признака происходит лишь по материнской линии (только от матери детям обоих полов), т.к. ген является митохондриальным, а не ядерным. В 2023 году группа авторов из США предложила использование скрининговой панели генетической диагностики с помощью цифровой ПЦР для выявления мутаций А1555G и С1494Т перед стартом терапии. В ходе апробации на 154 пациентах было выявлено 2 носителя мутации А1555G и ни одного – С1494Т [22].

Следует отметить, что доказанным является отсутствие ототоксичности у ингаляционных форм аминогликозидных антибиотиков (чаще, тобрамицин), которые широко используются при МВ [5]. Исключением является описание единственного клинического случая ототоксичности ингаляционного тобрамицина у пациента с МВ и почечной недостаточностью [230].

Тем не менее, несмотря на все выше сказанное, дети с МВ составляют группу риска по развитию тугоухости. В связи с этим в актуальных клинических рекомендациях по муковисцидозу закреплен определенный протокол сурдологического сопровождения этих пациентов, а именно: тональная пороговая аудиометрия должна выполняться: а) при субъективном снижении слуха и/или появлении ушного шума; б) до и после курса терапии аминогликозидами; в) при уже выявленной СНТ не реже 1 раза в год. Для детей младше 4-7 лет (в зависимости от способности к кооперации во время субъективного исследования слуха) альтернативными объективными методами являются регистрация вызванной отоакустической эмиссии и/или регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, ASSR-тест [2].

В доступной литературе имеются крайне противоречивые данные по эпидемиологии нарушений слуха при МВ.

В таблице 5 представлены исследования, как свидетельствующие о развитии СНТ на фоне применения аминогликозидов при МВ, так и противоположные им.

Таблица 5 – Анализ исследований, оценивающих риск развития СНТ на фоне системного применения аминогликозидов при МВ

Развитие аминогликозидной СНТ			
Авторы, год	Выборка	Методы исследования слуха	Результаты
McRorie et al., 1989 [231]	n=22 (дети/взрослые)	ТПА, ВЧА	СНТ в ВЧ-диапазоне у лиц до 20 лет, СНТ на всем диапазоне частот у лиц старше 20 лет
Al-Malky et al., 2011 [232]	n=45 (дети)	ТПА, ВЧА, ПИОАЭ	ототоксичность у 21%
Al-Malky et al., 2015 [233]	n=70 (дети)	ТПА, ВЧА, ПИОАЭ	24% СНТ только в ВЧ-диапазоне
Geyer et al., 2015 [234]	n=75 (дети/взрослые)	ТПА, ВЧА, ПИОАЭ	Высокая распространенность ВЧ-СНТ, особенно у пациентов, получивших >10 курсов АГ
Zettner, Gleser, 2018 [235]	n=165 (взрослые)	ТПА, ВЧА	СНТ пропорционально числу курсов АГ
Отсутствие (минимальный риск) развития аминогликозидной СНТ			
Авторы, год	Выборка	Методы исследования слуха	Результаты
Pedersen et al., 1987 [236]	n=46 (дети/взрослые)	ТПА	Минимальные изменения у редких пациентов
Mulheran et al., 2001 [237]	n=70 (дети/взрослые)	ТПА, ВЧА	Риск ототоксичности <2%
Mulheran et al., 2006 [238]	n=168 (дети/взрослые)	ТПА, ВЧА	Отсутствие кумулятивной кохлеотоксичности
Scheenstra et al., 2010 [239]	n=19	ТПА	Отсутствие ототоксичности
Martins et al., 2010 [240]	n=120 (дети)	Опросник, ТПА, ПИОАЭ	Распространенность СНТ 4-11%, однако отсутствует корреляция с применением АГ
Solmaz, 2016 [241]	n=32 (дети)	ТПА	Минимальные изменения у 12,5% (формально слух оставался в пределах нормы)

ТПА – тональная пороговая аудиометрия, ВЧА – высокочастотная аудиометрия (в расширенном диапазоне частот >8000 Гц), ПИОАЭ – регистрация отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения; СНТ – сенсоневральная тугоухость, АГ – аминогликозиды

Примечательно, что в половине исследований, свидетельствующих об отсутствии или минимальной степени ототоксичности системных аминогликозидов, в качестве основного инструмента использовалась стандартная тональная пороговая аудиометрия, в то время как во всех работах, выявивших аминогликозидную СНТ, была применена высокочастотная аудиометрия в диапазоне частот более 8000 Гц (8-16 или 8-20 кГц). Это еще раз свидетельствует, что для данного вида тугоухости характерно поражение преимущественно на частотах выше речевого спектра и это делает ее в большинстве случаев субклинической и ограниченно социально значимой. Последнее совпадает с современными представлениями о наибольшей уязвимости перед аминогликозидами базального завитка улитки, вероятно в силу большего объема эндолимфы, в которую проникает препарат [1].

Кроме того, подтверждается факт «накопительного» ототоксического эффекта, когда степень снижения слуха пропорциональна числу курсов/суммарной дозе препарата [234; 235].

В этой связи с диагностической целью рядом авторов важным считается включение в алгоритм обследования пациентов с МВ акустической импедансометрии и регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии, которая имеет тенденцию к угнетению, особенно у детей даже еще до появления клинических проявлений нарушения слуховой функции [242].

Следует еще помнить о существовании не ассоциированной с ототоксичностью генетически детерминированной, т.н. несиндромальной врожденной двусторонней СНТ различной степени, связанной с патологией белка коннексин 26, которая в свою очередь обусловлена мутацией в гене *GJB2* на длинном плече 13 хромосомы [243].

Будучи таким же наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, как МВ, можно допустить независимое их совместное существование у одного человека. Однако до сих пор остается неясным, насколько применение аминогликозидов может приводить к прогрессии несиндромальной врожденной двусторонней СНТ.

Таким образом, обзор доступных отечественных и зарубежных источников литературы, посвященных поражению ЛОР-органов у детей с МВ, продемонстрировал большое число нерешенных вопросов и противоречий. Дефицит же научных изысканий на эту тему в РФ, а также отличительные особенности генетических характеристик российской когорты больных с МВ диктуют необходимость проведения целого ряда фундаментальных и прикладных исследований.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Исследование носило характер комбинированного/многоэтапного экспериментально-обсервационного ретроспективно-проспективного (двунаправленного) и включало на каждом этапе отдельные выборки (частично пересекающиеся). Некоторые этапы соответствовали описательным исследованиям, некоторые – сравнительным.

Основной клинической базой исследования был ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России (директор – член-корреспондент РАН Н.А. Дайхес). В хирургическую группу, помимо пациентов, оперированных в отделении детской оториноларингологии ФГБУ НМИЦО ФМБА России, были включены 24 оперативных вмешательства, выполненные нами на базе отоларингологического отделения «Научного центра здоровья детей» (ныне ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России) с 2006 по 2014 гг.

Работа проведена в тесном сотрудничестве с ФГБУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (директор – академик РАН С.И. Куцев) и Центром (отделением) муковисцидоза ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (директор – профессор Н.Д. Одинаева, заместитель директора по научной работе, руководитель НКО муковисцидоза «МГНЦ» – профессор Е.И. Кондратьева).

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.

В ходе работы были использованы:

- методы онлайн-анкетирования медицинских работников и пациентов/законных представителей пациентов с помощью инструмента для создания форм и опросов и анализа их результатов Google Form с формированием базы данных ответов (опросники распространялись в форме QR-кода-ссылки среди представителей региональных Центров/отделений муковисцидоза адресно посредством электронной почты и на профильных научных форумах в 2022-2023 гг., а также среди пациентского сообщества больных МВ через соответствующие Благотворительные фонды и региональные Центры/отделения);

- клиническое обследование госпитализированных пациентов с обязательным выполнением эндоскопии полости носа, носоглотки;

- результаты компьютерной томографии головы (зоны интереса: околоносовые пазухи, височные кости, смежные анатомические области), выполненные как в ФГБУ НМИЦО ФМБА России, так и в сторонних ЛПУ; анализ результатов КТ проводился совместно с сертифицированными врачами лучевой диагностики;

- результаты микробиологических исследований (анамнестические результаты, по данным предоставленной пациентами медицинской документации, исследования интраоперационного биологического материала на базе аутсорсинговых сертифицированных лабораторий ООО «ДНКМ» и ООО «Клиника новых медицинских технологий Архимед»);

- методы аудиологической диагностики (акустическая импедансометрия (тимпанометрия, регистрация акустического рефлекса стременной мышцы), тональная пороговая аудиометрия, регистрация задержанной вызванной отоакустической эмиссии), все исследования проведены в отделении сурдологии и слухоречевой реабилитации ФГБУ НМИЦО ФМБА России;

- патоморфологические методы прижизненной оценки операционного материала, выполнены в отделении патологической анатомии органов головы и шеи ФГБУ НМИЦО ФМБА России и отделении патологической анатомии ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы;

- молекулярно-генетические исследования, выполнены на базе ФГБУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»;
- статистическая обработка данных.

Дети, поступавшие на хирургическое лечение в отделение детской оториноларингологии ФГБУ НМИЦО ФМБА России, на догоспитальном этапе обследовались в соответствии со стандартным протоколом, утверждённым в Центре на основании регламентирующих СанПиНов и методических рекомендаций. Помимо стандартного предоперационного обследования всем пациентам выполнялась КТ органов грудной клетки с учетом скомпromетированности бронхолегочной системы в рамках основного генетического заболевания.

2.2. Дизайн и характеристики этапов исследования

Учитывая многоэтапность и разнонаправленность исследования, подробные характеристики групп и некоторых методов представлены в соответствующих главах. Основные аспекты дизайна отдельных этапов отражены в таблице 6.

Таблица 6 – 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
	Ретроспективное сплошное поперечное Описательное	Анализ Регистров пациентов с МВ в РФ. (2019, 2020, 2021, 2022, 2023 годы)	Дети, включенные в Регистры: n=2361 (2019 г.) n=2735 (2020 г.) n=2880 (2021 г.) n=2802 (2022 г.) n=2785 (2023 г.) 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	Анализ Регистра пациентов с МВ в РФ. 2021 год	I группа (n=2014) – все дети, включенные в Регистр, подгруппы: Ia – без ХРС; Ib – с ХРС.

	сплошное сравнительное		II группа (n=1239) – только дети с ХРС, подгруппы: IIa – ХРС сНП; 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 17 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 у детей 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 «тройную» таргетную терапию (элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор) (n=15); II группа (IVA/LUM) – дети, получающие «двойную» таргетную терапию (ивакафтор+лумакафтор) (n=10); III группа (Контроль) – контрольная группа детей, не получающих 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)

2.3. Критерии включения, исключения и невключения в клинические этапы исследования

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:

1. Диагноз «муковисцидоз (кистозный фиброз)», верифицированный на основании диагностических критериев, утвержденных Европейскими стандартами и клиническими рекомендациями (положительный результат потового теста и/или две мутации гена *CFTR*, вызывающие МВ, а также неонатальная гипертрипсиногенемия или характерные клинические проявления).

2. Возраст от 0 до 18 лет на момент включения в исследование (в т.ч. госпитализации).

3. Наличие данных об обоих патогенных вариантах гена *CFTR*.

4. Подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании пациентом (после достижения 15 лет) или одним из родителей/опекунов/законных представителей (до достижения возраста пациента 15 лет) (для проспективной части исследования).

Критерии исключения:

1. Отказ пациента или его родителей/опекунов/официальных представителей от продолжения участия в исследовании после включения в него (для проспективной части исследования).
2. Опровержение диагноза «муковисцидоз (кистозный фиброз)» на любом этапе исследования.
3. Смерть пациента в течение срока катамнеза.

Критерии невключения:

1. Отсутствие верифицированного диагноза «муковисцидоз (кистозный фиброз)» или наличие клинического диагноза с неустановленными мутациями гена *CFTR*.
2. Возраст старше 18 лет.
3. Отказ пациента или его родителей/опекунов/официальных представителей от включения в исследование (для проспективной части исследования).
4. Наличие конкурирующей патологии со схожей клинической картиной (например, одномоментное наличие муковисцидоза и первичной цилиарной дискинезии).
5. Для оценки КТ-семиотики поражения ОНП на фоне МВ: перенесенные до выполнения лучевого обследования оперативные вмешательства и/или терапия *CFTR*-модуляторами.

Принципы формирования контрольных групп и специальные критерии в зависимости от этапа работы приведены в соответствующих главах.

2.4. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

2.4.1. Клиническое обследование

Традиционное клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, общий физикальный осмотр и «классический» инструментальный осмотр ЛОР-органов. В связи с указанными ниже диагностическими находками отдельное внимание при сборе анамнеза и осмотре уделялось состоянию слезного аппарата. Во всех случаях передняя риноскопия дополнялась эндоскопическим осмотром полости носа, носоглотки по стандартному протоколу с помощью ригидного торцевого (0°) эндоскопа 2,7 или 4 мм или ринофаринголарингофиброскопа 2,6 мм с фото- и/или видеофиксацией результатов. Для стандартизации описания использовались шкала Lund-Kennedy [244], согласно которой оценивались: наличие назального полипоза (0 баллов – отсутствие полипов, 1 – полипы не выходят за пределы среднего носового хода, 2 – распространяются за пределы среднего носового хода); наличие отделяемого (0 баллов – отсутствие отделяемого, 1 – жидкое прозрачное, 2 – густое окрашенное); отек слизистой оболочки, наличие корок и синехий (0 баллов – отсутствие, 1 – единичные, 2 – множественные).

Распространенность назального полипоза при его наличии, по данным эндоскопии полости носа, характеризовалась в соответствии с классификацией Johansson (0 степень – отсутствие полипоза; I – полипозная ткань находится в пределах среднего носового хода; II – распространяется за пределы среднего носового хода, но не обтурирует общий носовой ход; III – полип обтурирует общий носовой ход) [245] или в модификации Meltzer et al. (0 степень – отсутствие полипоза, I – полипозная ткань находится в пределах среднего носового хода; II – полип обтурирует средний носовой ход и несколько пролабирует в общий носовой ход; III – полип на $\frac{1}{2}$ обтурирует общий носовой ход; IV – полип полностью обтурирует общий носовой ход) [246].

2.4.2. Микробиологические исследования

Микробиологические исследования выполнялись 124 пациентам, поступающим на хирургическое лечение в отделение детской оториноларингологии ФГБУ НМИЦО ФМБА России.

В условиях операционной забор материала производился из трахеи и главного бронха во время интубации (с помощью стерильного аспирационного катетера, введенного в стерильную интубационную трубку), а также интраоперационно из полости носа и правой и левой верхнечелюстных пазух сразу после их вскрытия и получения гнойного отделяемого. Части пациентов выполнялся катamnестический контроль микробиологического статуса ВЧП по предложенному нами способу, который подробно описан в соответствующей главе.

Забранный материал доставлялся в лабораторию в течение 2 часов с соблюдением всех требований транспортировки. Посевы биологического материала производили на питательные среды: кровяной агар с 3% содержанием лошадиной сыворотки, «шоколадный» агар с добавлением никотинамидадениндинуклеотида (НАД) до содержания 10 мкг/мл. Затем инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 - 48 ч. Видовую идентификацию проводили на масс-спектрометре MALDI-TOF-MS (Bruker Daltonics, Германия). Идентификацию *Streptococcus pneumoniae* (если его выделяли) проводили на основании морфологических и культуральных свойств, а также с помощью теста с оптохином и реакции латекс-агглютинации (Slidex Pneumo-Kit, BioMerieux, Франция) [247].

2.4.3. Аудиологическое обследование

Детям с МВ, госпитализированным в ФГБУ НМИЦО ФМБА России, проводились тональная пороговая аудиометрия (ТПА), акустическая импедансометрия (тимпанометрия с интерпретацией результатов по классификации Jerger и регистрация ипси- и контралатеральных акустических рефлексов стремени мышцы), регистрация задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ). Последние 2 исследования (как объективные инструменты оценки состояния органа слуха) были выполнены всем пациентам,

тональная пороговая аудиометрия – только пациентам, способным к адекватной кооперации в силу возраста и уровня интеллектуального развития. Использовался аудиометр импедансный Titan с модулем ОАЭ, Interacoustics (Дания). Критерии регистрации («прошел») ОАЭ для приборов Interacoustics: 4 и более выявленных пиков на 1000 предъявленных стимулов; соотношение сигнал/шум 5,0 дБ и более; менее 10% отброшенных прогонов (rejected). Для ТПА использовался аудиометр Interacoustics AC40 (стандартная методика аудиометрии в диапазоне частот от 125 до 8000Гц); для АИ – Interacoustics AT235 [248].

2.4.4. Молекулярно-генетическое исследование

Для выявления наиболее частых мутаций, с которыми может быть сопряжена наследственная несиндромальная СНТ и т.н. «аминогликозидная» тугоухость – с.35delG в гене *GJB2* (13 хромосома, ядерная ДНК) и A1555G в гене *12S rRNA* (митохондриальная ДНК) – было проведено молекулярно-генетическое исследование.

Выделение геномной ДНК пациентов проводили из лейкоцитов венозной крови с использованием набора реактивов «Wizard Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Promega» (США) в соответствии с рекомендациями производителя. Анализ мутации с.35delG проводили методом ПЦР с последующей детекцией в 12%-ом ПАА-геле (АА:БАА – 19:1). Исследование мутации A1555G проводили методом ПЦР с последующей рестрикцией эндонуклеазой *Msp I*, разделение фрагментов ДНК проводили методом электрофореза в 1,5% агарозном геле. Оптимальная температура отжига при амплификации определялась структурой праймеров и составляла 60°C, количество циклов реакции – 32. Температура на стадии предварительной денатурации составляла 94°C в течение 3 минут, а температура при финальной элонгации – 72°C. Использовали соответствующие праймеры (таблица 7) [248].

Таблица 7 – Праймеры, использованные для поиска мутаций c.35delG в гене *GJB2* и A1555G в гене *12S rRNA* [248]

Патогенные мутации	Последовательность	Фрагмент
NM_004004.6:c.35delG	F 5' CTTTCCAGAGCAAACCGCCC R 5' TGCTGGTGGAGTGTTTGTTCAC	89
NC_012920.1:m.1555A>G	F 5' GGGTTGGTCAATTCGTGCC R 5' GGTTTAGCTCAGAGCGGTCA	807

2.4.5. Патоморфологическое исследование

Для патоморфологического исследования ткани слизистой оболочки и полипов ОНП были отобраны готовые гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, изготовленные в патологоанатомическом отделении ФГБУ НМИЦО ФМБА России.

Оценка проводилась опытным врачом-патологоанатомом. Патоморфологическое исследование проводили на микроскопе Zeiss Axio Scope A1 при увеличении x20, x100, x200, x400. Оценивали эпителиальную выстилку полипа, состояние желез и их протоков, выраженность отека и фиброзирование стромы, а также плотность и состав воспалительной инфильтрации. Оценка эпителиальной выстилки включала в себя определение типа эпителия и выявление интраэпителиальных микрокист и микроабсцессов. Плотность и клеточный состав полиморфноклеточной воспалительной инфильтрации оценивали не менее чем в 10 репрезентативных полях зрения при увеличении микроскопа x400 по традиционной методике.

Для определения плотности воспалительного инфильтрата проводили подсчет клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов, плазматических клеток и лимфоцитов) с последующим вычислением среднего арифметического значения. В зависимости от его величины, условно, выделяли 3 степени плотности полиморфноклеточной воспалительной инфильтрации: слабую (I степень), умеренную (II степень) и выраженную (III степень). К слабой (I степени) относили случаи, в которых среднее арифметическое значение не превышало 200 клеток в тканевом образце, к умеренной (II степени) – наблюдения в которых среднее

арифметическое значение варьировало от 201 до 400 клеток, к выраженной (III степени) – более 400 клеток.

Для определения количественных показателей числа и соотношения эозинофилов и нейтрофилов в ткани полипов в практику введен такой показатель, как эозинофильно-нейтрофильный индекс (ЭНИ) [249]. Он равен отношению среднего арифметического числа эозинофилов к среднему арифметическому числу нейтрофилов в 10 учтенных полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$ по следующей формуле вычисления:

$$\text{ЭНИ} = \frac{\text{Среднее арифметическое число эозинофилов в 10 полях зрения}}{\text{Среднее арифметическое число нейтрофилов в 10 полях зрения}}$$

Таким образом, чем больше представленность эозинофильной инфильтрации и меньше нейтрофильной, тем выше этот показатель и наоборот [250].

2.5. Лучевые методы исследования

Для описания лучевой семиотики поражения ОНП и состояния среднего уха был сформирован архив компьютерных томограмм (570 пациентов), из которых методом простой рандомизации отобраны 190 исследований. Описание проводилось совместно со специалистами по лучевой диагностике по определенной схеме, приведенной в соответствующей главе. Это могли быть как результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), так и конусно-лучевой (КЛКТ).

Оценка проводилась в трех проекциях при мультипланарной реконструкции: аксиальной, коронарной и сагиттальной.

Для балльной оценки тяжести поражения ОНП были использованы валидированные шкалы: Lund-Mackay (LMS) и ее модификация для педиатрической практики (mLMS) (главы 6 и 10), а также Zinreich и аналогичная ее модификация как более чувствительные (глава 6) (таблицы 8, 9). Для унификации расчетов в отношении детей разного возраста и, соответственно, с разной степенью развития тех или иных групп ОНП (прежде всего, лобных и клиновидных) применены педиатрические модификации (mLMS и modified Zinreich), где сумма баллов делится на число развитых (пневматизированных) элементов.

Таблица 8 – Шкала оценки КТ ОНП по системе Lund-Mackay

Анатомическая область	Возможное число баллов*	
	Справа	Слева
Верхнечелюстная пазуха	0-2	0-2
Передние клетки решетчатого лабиринта	0-2	0-2
Задние клетки решетчатого лабиринта	0-2	0-2
Клиновидная пазуха	0-2	0-2
Лобная пазуха	0-2	0-2
Остиомеатальный комплекс	0-2	0-2
Сумма баллов для каждой стороны	0-12	0-12
Общая сумма баллов	0-24	
*Для ОНП: 0 баллов – норма; 1 балл – частичное затемнение; 2 балла – тотальное затемнение Для остиомеатального комплекса: 0 баллов – проходим; 2 балла – заблокирован		

Таблица 9 – Шкала оценки КТ ОНП по системе Zinreich

Анатомическая область	Возможное число баллов*	
	Справа	Слева
Верхнечелюстная пазуха	0-5	0-5
Передние клетки решетчатого лабиринта	0-5	0-5
Задние клетки решетчатого лабиринта	0-5	0-5
Клиновидная пазуха	0-5	0-5
Лобная пазуха	0-5	0-5
Остиомеатальный комплекс	0-2	0-2
Сумма баллов для каждой стороны	0-27	0-27
Общая сумма баллов	0-54	
*Для ОНП: 0 баллов – норма; 1 балл – затемнение <25% объема пазухи; 2 балла – затемнение 26-50% объема пазухи; 3 балла – затемнение 51-75% объема пазухи; 4 балла – затемнение 76-99% объема пазухи; 5 баллов – тотальное затемнение Для остиомеатального комплекса: 0 баллов – проходим; 2 балла – заблокирован		

Денситометрия патологического субстрата в ОНП производилась минимум в 10 точках с фиксацией минимального и максимального показателя и вычислением среднего значения в единицах Хаунсфилда (HU [Hounsfield Unit]).

2.6. Статистическая обработка данных

Формирование баз данных выполнялось с помощью программы «Microsoft Office Excel 2016». Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics v.21.0 (разработчик – IBM, США) и StatTech v.4.0.4 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Соответствие нормальному распределению оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка и

Колмогорова-Смирнова. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) [интерквартильный интервал, $Q1;Q3$].

Для оценки разницы между группами использовали Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Манна-Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При множественности сравнений использовалась поправка Холма-Бонферрони.

Доверительные границы к выборочной частоте рассчитывали на основании биномиального распределения.

Прогнозирование проводили при помощи линейного регрессионного анализа, точность и клиническую значимость прогнозирования (чувствительность/специфичность) определяли при помощи ROC-кривой.

Для всех критериев и тестов нулевая гипотеза отвергалась (различия считались статистически значимыми/достоверными) при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Учитывая крайнюю противоречивость данных о распространенности поражения ОНП у детей с МВ по данным многочисленных исследований, связанную с ограничениями методологии сбора данных и разными подходами к учету патологии, была запланирована данная часть работы. Она предполагает одновременное использование различных критериев индексации и использование нескольких источников данных.

С одной стороны, применен опрос пациентов (родителей/законных представителей пациентов) в соответствии с адаптированными для МВ критериями (в основу легли клинические дефиниции риносинусита Европейского ринологического общества [18]) и ряд вспомогательных вопросов, с другой – совершенствование системы учета патологии ОНП при формировании ежегодного Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации (далее «Регистр») за период с 2019 по 2024 годы [8; 24; 66; 251]. Подобное сопоставление данных призвано повысить достоверность эпидемиологических показателей.

3.1. Анализ распространенности хронического риносинусита по данным Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации на фоне изменения критериев учета

С момента создания в нашей стране в 2011 году Регистра, соответствующего Европейскому и являющегося его частью [25], там проводится ежегодный учет пациентов с МВ, страдающих назальным полипозом (как максимальной степенью и наиболее очевидной формой поражения верхних дыхательных путей). Неуклонный рост распространенности полипоза со временем (рисунок 2) скорее свидетельствует о повышении его выявляемости, связанной с расширением диагностических возможностей, прогрессирующей осведомленностью

специалистов по МВ, привлечением к проблеме оториноларингологов, а также увеличением продолжительности жизни пациентов.

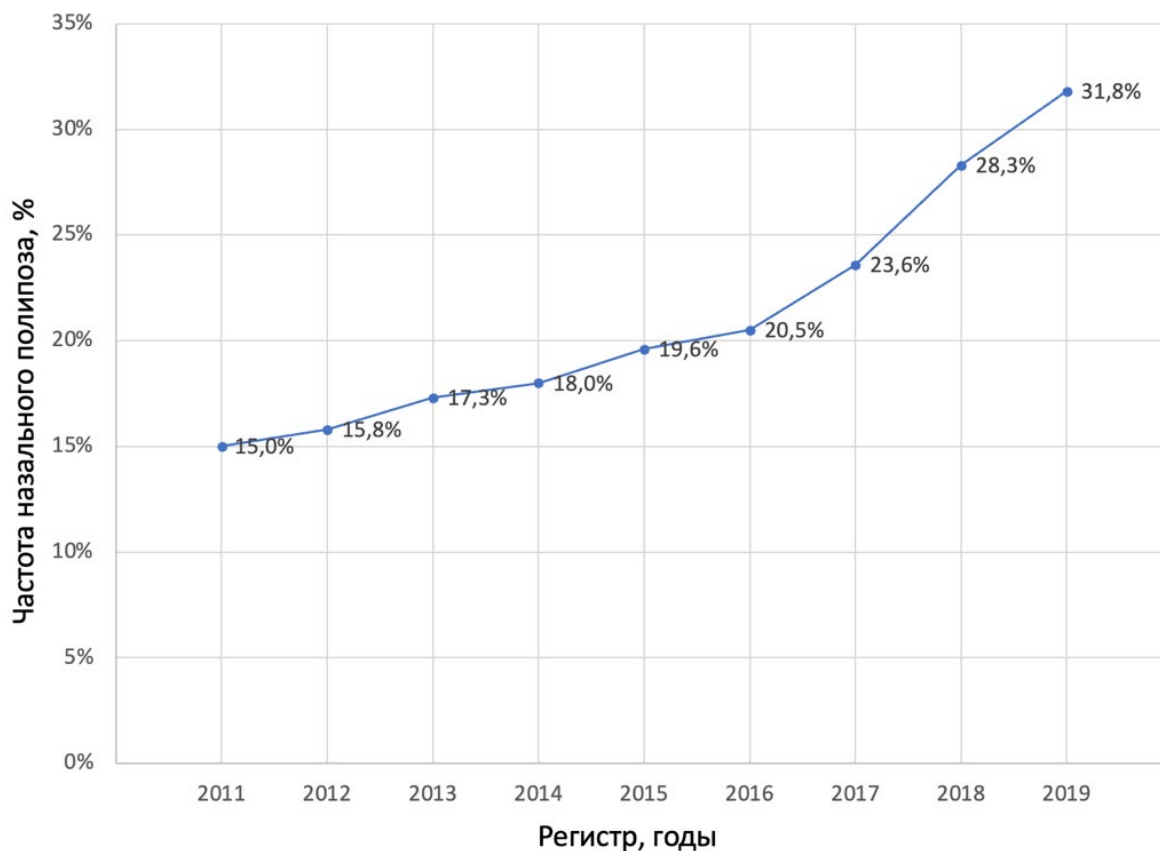
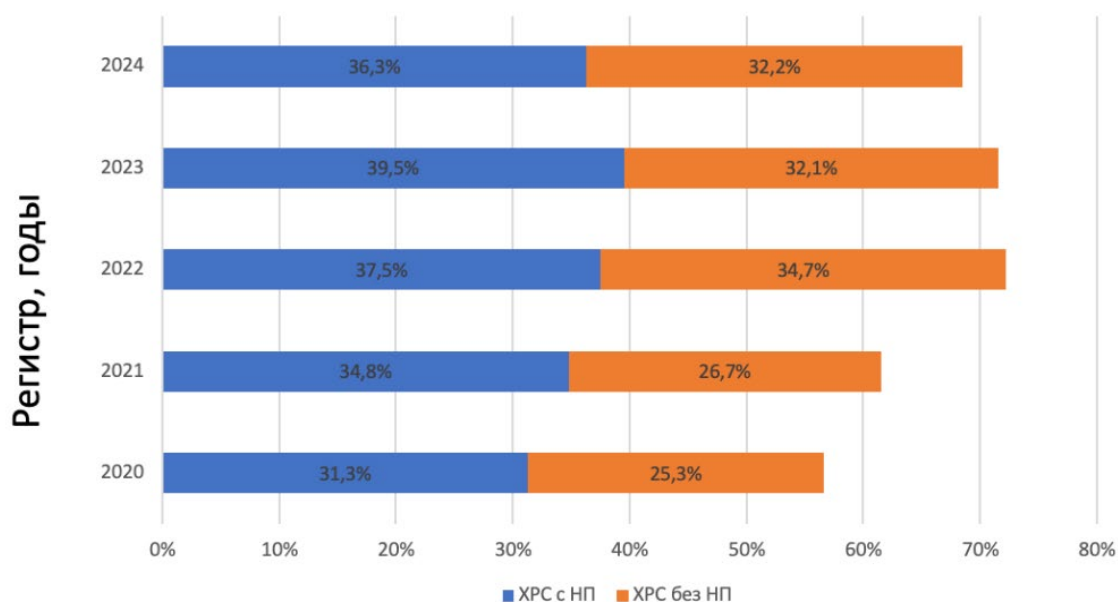


Рисунок 2 – Частота назального полипоза у детей с МВ по данным Регистров в период с 2011 по 2019 гг.

Эти данные представлялись недостаточными для формирования целостного суждения о распространенности ХРС на фоне МВ, в связи с чем была предложена и внедрена расширенная система сбора информации, которая с 2020 года учитывала как ХРС с НП, так и ХРС без НП, а с 2021 – факт выполнения хирургических вмешательств на ОНП [252].

Результаты подобной системы учета представлены на рисунке 3, из которой видно, что общая частота ХРС у детей в Регистре 2020 года составила 56,6% (из них ХРС с НП – 31,3%, ХРС без НП – 25,3%), а в Регистре 2023 года уже 72,1% (из них ХРС с НП – 39,5%, ХРС без НП – 32,1%, без уточнения формы – 0,5%), что стало сопоставимо с данными наиболее крупных мировых эпидемиологических исследований. Доля оперированных детей, по данным Регистра, в 2021 году составила 5,6% от всех детей и 9,1% от детей с ХРС, в 2022 – 4,7% и 6,5%, в 2023 –

5,4% и 7,5% соответственно. Неопубликованные на момент написания диссертации результаты сбора информации за 2024 год говорят о распространенности ХРС среди детей с МВ в целом в 69,6%, из которых 36,3% страдают ХРС с НП, 32,2% – ХРС без НП, а у 1,1% форма поражения ОНП не уточнена. Из всех пациентов детского возраста, в отношении которых имелась подобная информация, операции на ОНП перенесли 3,9%, а из детей с ХРС – 5,2%. Таким образом, статистические данные говорят о стабилизации показателей на протяжении 3 лет, что может свидетельствовать о достоверности предоставляемой информации, а также о тенденции к постепенному снижению числа ринохирургических вмешательств на фоне внедрения таргетной терапии в Российской Федерации с 2021 года.



Частота хронического риносинусита в зависимости от формы, %

Рисунок 3 – Частота ХРС в зависимости от формы у детей с МВ по данным Регистров в период с 2020 по 2024 гг.

Соотношение абсолютных и относительных показателей распространенности ХРС и его фенотипов в возрастных группах, по данным Регистра 2024 г., представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Распространенность ХРС у детей с МВ в зависимости от фенотипа и возраста по данным Регистра 2024 г.

Форма ХРС	Возрастные группы				Всего (n=2351)
	0-2 года (n=253)	3-6 лет (n=480)	7-11 лет (n=749)	12-17 лет (n=869)	
ХРС всего, абс. (%)	29 (11,4%)	277 (57,7%)	592 (79,1%)	737 (84,8%)	1635 (69,6%)
ХРС с НП, абс. (%)	14 (5,5%)	147(30,6%)	306 (40,9%)	386 (44,4%)	853 (36,3%)
ХРС без НП, абс. (%)	15 (5,9%)	121(25,2%)	281 (37,5%)	339 (39,0%)	756 (32,2%)
ХРС без уточнения формы, абс. (%)	0 (0%)	9 (1,9%)	5 (0,7%)	12 (1,4%)	26 (1,1%)

Из таблицы видно нарастание распространенности ХРС в целом и его форм с возрастом с наибольшим (пятикратным) увеличением показателей между возрастными группами 0-2 года и 3-6 лет. Именно в этом возрасте у большинства детей формируется поражение ОНП на фоне МВ, а также становится более воспроизводимой его диагностика. У подростков (12-17 лет) ХРС зарегистрирован в 2024 году в 84,8% случаев.

Таким образом, распространенность хронической синоназальной патологии у детей в МВ стабильно не изменяется на протяжении ряда лет и составляет около 70%. Значимая разница достигнута в ее частоте в возрастных группах к этапу перехода во «взрослую сеть».

3.2. Анализ распространенности хронического риносинусита на фоне муковисцидоза по данным анкетирования пациентов (родителей/законных представителей)

Для проведения дистанционного опроса в электронном виде была разработана анкета с использованием электронной платформы Google Forms и распространена в пациентском сообществе посредством благотворительных фондов, осуществляющих помощь детям с орфанными заболеваниями. В ходе онлайн-анкетирования родителей/законных представителей детей с МВ в рамках данного этапа были заданы вопросы о наличии симптомов риносинусита в соответствии с EPOS 2020 [18]: затруднение носового дыхания (назальная обструкция), отделяемое из носа и/или стекание отделяемого по задней стенке глотки, боль или чувство дискомфорта в области проекции ОНП (лоб, щеки, между

глазом и носом). Вопрос о наличии кашля как симптома поражения верхних дыхательных путей был исключен в связи с персистирующим бронхолегочным воспалительным процессом у пациентов с МВ. Из-за исключения критерия «кашель» был сохранен признак «обонятельные нарушения», который с 2012 года реокмендован только для диагностики риносинусита у взрослых [253].

В соответствии с критериями EPOS, заключение о наличии хронического риносинусита делалось на основании длительного (более 12 недель) присутствия двух или более симптомов, один из которых представляет собой заложенность носа/затрудненное носовое дыхание или отделяемое из носа \pm боль/давление в проекции ОНП \pm снижение или потеря обоняния.

На данную часть анкеты получены ответы от 487 из 503 респондентов, что составило 16,9% от числа детей с МВ, вошедших в Регистр 2021 года. Выборка превысила доверительную вероятность 97% и доверительный интервал \pm 5%, то есть является репрезентативной. Медиана возраста детей составила 8,0 [5,0;11,0] лет и колебалась от 1 года до 17 лет включительно.

Представленность критериев диагностики ХРС в возрастных группах отражена на рисунке 4.

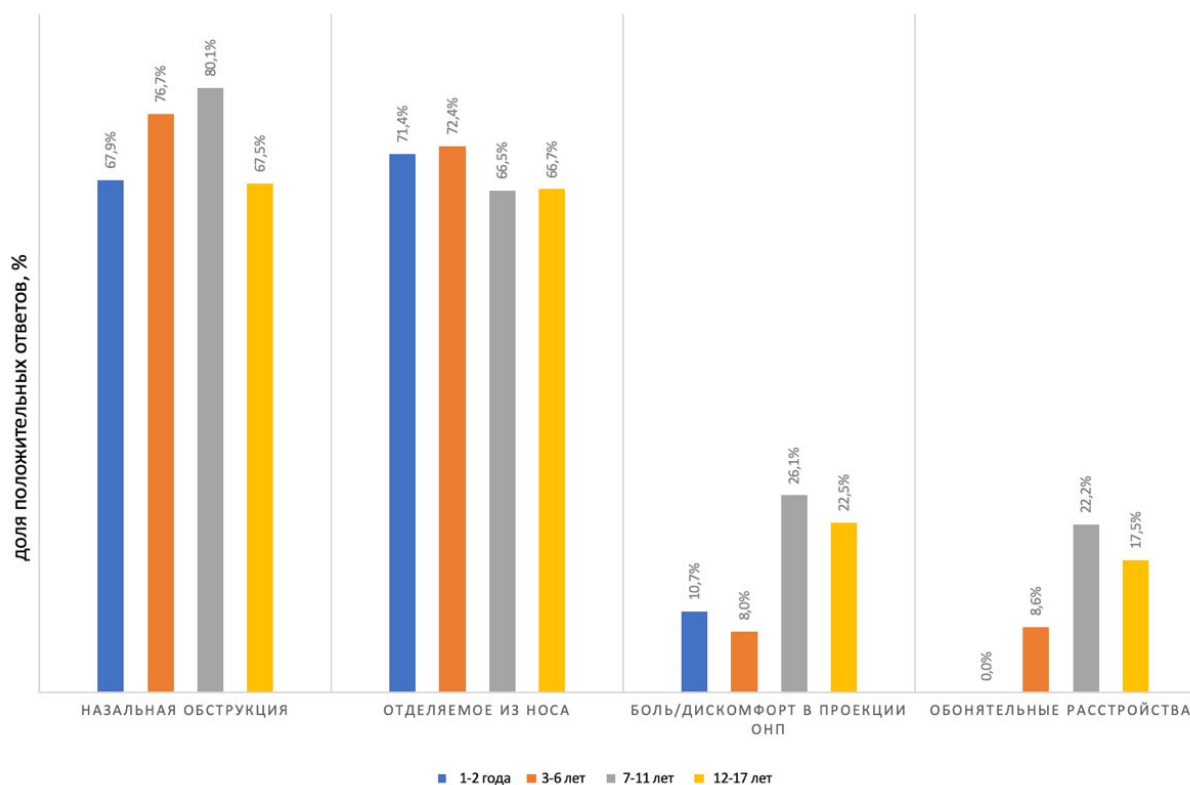


Рисунок 4 – Относительная распространенность критериев диагностики риносинусита (модифицировано по EPOS 2020) у детей с МВ в зависимости от возраста по данным анкетирования

Видно нарастание с 67,9% до 80,1% в первых трех возрастных группах одного из основных критериев «назальная обструкция/затруднение носового дыхания», что отражает рост распространенности ХРС со снижением частоты предъявления данной жалобы с 12 лет до 67,5%. Вероятно, это связано с накоплением детей, подвергшихся ринохирургическому лечению с положительным эффектом в отношении этого симптома. Распространенность признака «отделяемое из носа» оказалась выше в возрасте 1-6 лет с последующим небольшим снижением. Это можно объяснить формированием у детей более старшего возраста псевдомукопиоцеле и назального полипоза, блокирующего дренирование патологического содержимого ОНП и, таким образом, не отражает истинной положительной динамики в течении болезни. Боль и/или чувство дискомфорта в области проекции ОНП в 2,5 раза чаще отмечают дети после 7 лет. Аналогично нарастает частота жалоб на обонятельные нарушения. Последнее 2 факта можно связать с невозможностью осознать и вербализовать эти явления детьми младших возрастных групп, что и повлекло в 2012 г. исключение ольфакторных расстройств

из критериев диагностики риносинусита в детском возрасте по EPOS [253]. Тем не менее, увеличение частоты назального полипоза с возрастом может быть объективной причиной роста доли пациентов с нарушением обоняния. Учитывая, что диагноз «риносинусит» в соответствии с приведенными выше критериями EPOS устанавливается при наличии, как минимум, двух из них, показатели распространенности ХРС оказались ниже частоты отдельных симптомов и составили 42,9% в возрастной группе с 1 до 2 лет, 55,2% – с 3 до 6 лет, 57,4% – с 7 до 11 лет и несколько ниже – 50,8% – с 12 до 18 лет. Возможно, как снижение частоты предъявления всех групп жалоб в отдельности, так и возможности в соответствии с ними констатировать наличие ХРС в возрасте после 12 лет, может быть связано с известным фактом адаптации пациентов с МВ к медленно прогрессирующей ринологической симптоматике или доминированием клинических проявлений поражения других органов [55].

При этом анализ возрастной динамики установленного врачом диагноза «хронический риносинусит» (отдельный вопрос при анкетировании) демонстрирует неуклонный рост верификации патологии ОНП на фоне МВ с 25% в возрасте 1-2 года до 85,8% – у детей с 12 до 17 лет. На рисунке 5 отражено увеличение с возрастом частоты подтвержденных диагнозов, доли пациентов, которым выполнялась КТ ОНП и кумуляция детей, которым проводилось ринохирургическое лечение, по данным опросника, в сравнении с частотой ХРС, установленного в соответствии с критериями EPOS.

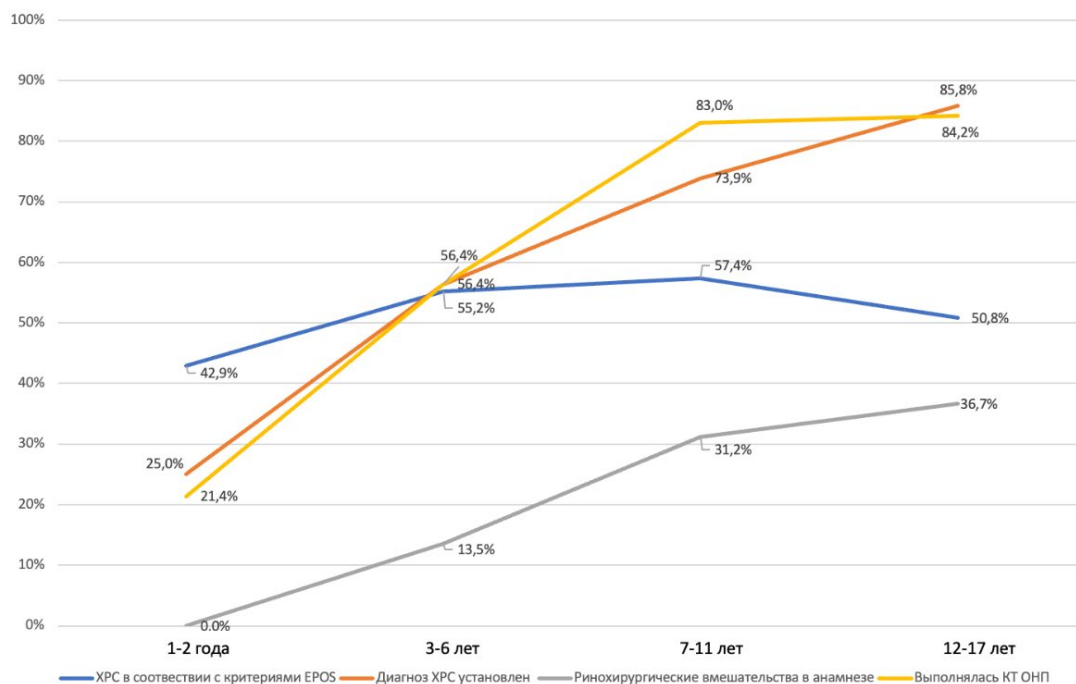


Рисунок 5 – Возрастная динамика относительной частоты верифицированных врачом и установленных в соответствии с критериями EPOS диагнозов «хронический риносинусит», выполнения КТ ОНП и проведения ринохирургических вмешательств у детей с МВ по данным анкетирования

Очевиден параллелизм установления диагноза и выполнения КТ ОНП (к возрасту 7 лет хотя бы 1 раз КТ ОНП проведена 56,4% пациентов).

Таким образом, визуализирующие исследования более объективно характеризуют состояние синоназальной области детей с МВ, чем ориентация исключительно на жалобы и субъективную 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).

На вопрос о выполненном ринохирургическом лечении положительно ответил 121 пациент/законный представитель ребенка, что составило 24,8% с максимальной кумулятивной частотой 36,7% в старшей возрастной группе и кратно

превышает данные Регистров 2021-2024 гг. Отчасти это может быть обусловлено тем, что в наибольшей степени на просьбу заполнения опросника откликнулись пациенты, для которых проблема патологии ЛОР-органов наиболее актуальна. Однако столь выраженные различия говорят о недостаточном учете оперированных пациентов в Регистре.

Абсолютные и относительные величины анализируемых показателей представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты анкетирования детей/представителей пациентов с МВ в отношении патологии ОНП

Раздел анкеты	Число, абс (доля, %) положительных ответов				Всего (n=487)
	Возрастные группы				
	1-2 года (n=28)	3-6 лет (n=163)	7-11 лет (n=176)	12-17 лет (n=120)	
Назальная обструкция/затруднение носового дыхания	19 (67,9%)	125 (76,7%)	141 (80,1%)	81 (67,5%)	366 (75,2%)
Наличие отделяемого из носа	20 (71,4%)	118 (72,4%)	117 (66,5%)	80 (66,7%)	335 (68,8%)
Чувство боли/дискомфорта в области проекции ОНП	3 (10,97%)	13 (8,0%)	46 (26,1%)	27 (22,5%)	89 (18,3%)
Снижение/отсутствие обоняния	0 (0%)	14 (8,6%)	39 (22,2%)	21 (17,5%)	74 (15,2%)
Диагноз «ХРС» в соответствии с критериями EPOS	12 (42,9%)	90 (55,2%)	101 (57,4%)	61 (50,8%)	264 (54,2%)
Верифицированный врачом диагноз «ХРС»	7 (25,0%)	92 (56,4%)	130 (73,9%)	103 (85,8%)	332 (68,2%)
Указание на выполнение КТ ОНП	6 (21,4%)	92 (56,4%)	146 (83%)	101 (84,2%)	345 (70,8%)
Указание на проведенное ринохирургическое лечение	0 (0%)	22 (13,5%)	55 (31,2%)	44 (36,7%)	121 (24,8%)

Отдельной задачей стала оценка распространенности поражения органа слуха и форм тугоухости у детей с МВ. Учитывая аналогичную ХРС противоречивость литературных эпидемиологических данных, был предпринят «трехсторонний» подход к сбору данных: поперечное аудиологическое обследование пациентов, поступающих на хирургическое лечение в ФГБУ НМИЦО

ФМБА России (n=136), анализ базы КТ головы (височных костей) (n=192 пациента/384 уха) и результатов приведенного выше анкетирования в разделе «слух» (n=503). Так, жалобы на снижение слуха, по данным опросника, когда-либо имели место у 17,6% пациентов. Объем полученных данных обусловил выделение их в отдельную главу (глава 11).

Заключение

В ходе эпидемиологической части работы установлено, что объективность данных о распространенности поражения ЛОР-органов на фоне МВ, в частности ХРС, может быть повышена за счет совершенствования параллельного сбора информации как со стороны врачей, участвующих в заполнении ежегодного Регистра, так и пациентов или их законных представителей в виде электронного анкетирования. Модификация критериев учета патологии синоназальной области в ежегодном Регистре пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации, предполагающая указание обеих форм ХРС (ХРС с НП и ХРС без НП) с 2020 г., а также факта выполнения хирургического вмешательства на ОНП с 2021 г., с одной стороны, позволила получить более реалистичные показатели, с другой – продемонстрировало осознание значимости ЛОР-патологии сообществом специалистов по МВ. Так в 2023 году распространенность ХРС, по данным Регистра, составила 72,1% (из них ХРС с НП – 39,5%, ХРС без НП – 32,1%, без уточнения формы – 0,5%). Однако очевиден недостаточный учет оперированных пациентов (2023 г. – 5,4% детей) по сравнению с данными, полученными при анкетировании самих детей/законных представителей (24,8%). Анкетирование репрезентативной выборки пациентов (n=487) выявило сопоставимую с данными Регистра частоту установленных диагнозов (68,2%, разница с Регистром составила 3,9%, $p=0,080$), что свидетельствует об объективности полученных результатов.

Применение критериев EPOS для скрининговой диагностики ХРС на фоне МВ оказалось более информативным у детей раннего и дошкольного возраста, о чем свидетельствовало преобладание числа случаев, установленных в соответствии с дефинициями Европейского ринологического общества диагнозов по сравнению

с «официально верифицированными». Напротив, у детей старше 7 лет, субъективная оценка по данным критериям теряет свою диагностическую ценность. По-видимому, это связано как с повышением воспроизводимости КТ ОНП без потребности в анестезиологическом пособии или депривации сна, так и с известным фактом адаптации пациентов с МВ к медленно прогрессирующей ринологической симптоматике или доминированием клинических проявлений поражения других органов. Этот факт отличает детей и подростков с МВ от общей популяции ринологических пациентов, для которых валидированы данные критерии, и требует учета в клинической практике. Особенностью детской когорты пациентов с МВ от взрослой является нарастание как частоты выявления, так и истинной распространенности патологии ОНП с возрастом, а также смена преобладания ХРС без НП на ХРС с НП.

Жалобы на снижение слуха, по данным опросника, когда-либо имелись у 17,6% детей, однако подробно эти показатели будут оценены в сопоставлении с результатами сурдологического обследования и КТ височных костей в главе 11, полностью посвященной состоянию слуха у детей с МВ.

В целом, знание истинной распространенности поражения ЛОР-органов у пациентов с МВ должно способствовать рациональному планированию системы оказания им оториноларингологической помощи в нашей стране.

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Согласно отечественным и зарубежным рекомендательным документам, в междисциплинарную команду специалистов, осуществляющих ведение пациентов с МВ, должны быть включены врачи-оториноларингологи, которые осведомлены о специфике заболевания и соответствующих методах обследования и динамического наблюдения. Она подразумевает правильную интерпретацию патогномичной для МВ эндоскопической и рентгенологической картины, назначение специфической ингаляционной муколитической (в т.ч. препаратом человеческой рекомбинантной ДНазы) и антибактериальной терапии через специальные устройства доставки (ингаляторы с пульсирующей подачей вещества), оценку микробиологического статуса верхних дыхательных путей, определение показаний и объема хирургического лечения, знание закономерностей развития аминогликозидной отовестибулотоксичности, путей маршрутизации пациентов на ринохирургическое лечение и т.д.

Большой опыт оториноларингологического и сурдологического сопровождения детей с МВ и их ринохирургического лечения, накопленный в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России и тесное взаимодействие с Медико-генетическим научным центром им. академика Н.П. Бочкова и Центром муковисцидоза Московской области выявил необходимость оптимизации оториноларингологической помощи данной группе пациентов и повышения информированности врачей-оториноларингологов об особенностях поражения ЛОР-органов при МВ. Основой для планирования этой объемной организационно-методической работы должно служить объективное суждение о состоянии проблемы на сегодняшний день, что и стало предпосылкой для данного исследования [254].

В связи с этим целью этой части работы стала оценка обеспеченности детей с МВ оториноларингологической помощью и ее соответствие принятым стандартам и Клиническим рекомендациям в регионах Российской Федерации.

С помощью непосредственного взаимодействия с Центрами и отделениями муковисцидоза в регионах Российской Федерации среди главных специалистов по муковисцидозу (координаторов помощи детям с МВ в субъекте РФ) была распространена интерактивная анкета на основе инструмента для создания форм и опросов и анализа их результатов Google Form с созданием базы данных ответов. Информация была получена по следующим направлениям:

- наличие в субъекте Центра муковисцидоза;
- наличие в составе Центра постоянного консультанта-оториноларинголога или врача-оториноларинголога в субъекте, ориентированного в проблеме МВ или потребность в нем при отсутствии;
- принятая периодичность осмотра оториноларингологом;
- возраст начала наблюдения оториноларингологом;
- частота выполнения КТ ОНП;
- возможность проведения эндоскопического осмотра полости носа, носоглотки;
- приоритетные методы исследования синоназальной области;
- используемые направления терапии МВ-ассоциированного ХРС;
- маршрутизация на сурдологическое обследование детей, получающих системную антибактериальную терапию;
- проведение мониторинга микрофлоры верхних дыхательных путей и взаимодействие с референсными микробиологическими лабораториями [254].

4.1. Характеристика Центров-респондентов, принявших участие в анкетировании

За период 2022-2024 гг. получено 58 ответов из 45 субъектов Российской Федерации.

Превышение числом ответов количества регионов связано с наличием в крупных субъектах нескольких Центров и/или отделений, оказывающих помощь детям с МВ (Москва, Санкт-Петербург и ряд других). Ответы получены из: Архангельской, Астраханской, Брянской, Владимирской, Волгоградской, Воронежской, Иркутской, Калининградской, Калужской, Кемеровской, Кировской, Курской, Магаданской, Московской, Нижегородской, Новосибирской, Омской, Ростовской, Рязанской, Самарской, Свердловской, Томской, Тульской, Тюменской, Ульяновской, Челябинской, Ярославской областей, Республик Башкортостан, Бурятия, Крым, Мордовия, Татарстан, Удмуртия, Чувашия, Карачаево-Черкесской и Чеченской Республик, Алтайского, Красноярского, Пермского, Приморского, Ставропольского и Хабаровского краев, а также городов Москва, Санкт-Петербург и Севастополь. Наглядно географическое распределение регионов, принявших участие в анкетировании, представлено на рисунке 6.



Рисунок 6 – Карта России с указанием регионов, принявших участие в анкетировании о состоянии оториноларингологической помощи детям с МВ (выделены красным цветом)

Несмотря на то, что указанные территории составляют всего 52,9% от числа субъектов Российской Федерации (на момент начала исследования в 2022 г.), согласно «Регистру пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год» на них проживает 79,3% детей с МВ (2284 ребенка), а в ряде регионов

отсутствуют специализированные Центры и отделения (таблица 12). Это позволяет считать результаты репрезентативными (доверительная вероятность >99,7%) [254].

Таблица 12 – Распределение детей с МВ по регионам РФ, принявших участие в анкетировании о состоянии оториноларингологической помощи (согласно Регистру пациентов с МВ в Российской Федерации за 2021 год)

№	Субъект РФ	Абсолютное число пациентов	Число детей	
			Абс. (чел.)	Отн. (%)
В Российской Федерации		3969	2880	100%
1	Москва	455	285	9,9%
2	Московская область	256	191	6,7%
3	Брянская область	21	18	0,6%
4	Владимирская область	36	25	0,9%
5	Воронежская область	80	58	2%
6	Калужская область	38	30	1%
7	Курская область	13	11	0,4%
8	Рязанская область	24	18	0,6%
9	Тульская область	35	19	0,65%
10	Ярославская область	52	28	1%
11	Архангельская область	11	6	0,2%
12	Калининградская область	29	25	0,9%
13	Санкт-Петербург	183	133	5%
14	Астраханская область	23	17	0,6%
15	Волгоградская область	47	40	1,4%
16	Республика Крым	69	51	1,8%
17	Ростовская область	121	93	3,2%
18	Севастополь	11	7	0,2%
19	Республика Башкортостан	91	67	2,3%
20	Кировская область	42	33	1,1%
21	Республика Мордовия	22	16	0,55%
22	Нижегородская область	117	90	3,1%
23	Пермский край	63	45	1,6%
24	Самарская область	111	74	2,6%
25	Республика Татарстан	133	84	2,9%
26	Республика Удмуртия	36	13	0,45%
27	Ульяновская область	26	20	0,7%
28	Республика Чувашия	61	37	1,3%
29	Свердловская область	109	80	2,8%
30	Тюменская область	48	41	1,4%
31	Челябинская область	84	62	2,2%
32	Алтайский край	63	56	1,9%
33	Иркутская область	54	44	1,5%
34	Кемеровская область	60	48	1,7%
35	Красноярский край	91	79	2,7%
36	Новосибирская область	80	56	1,9%

37	Омская область	66	42	1,5
38	Томская область	30	26	0,9%
39	Республика Бурятия	24	17	0,6%
40	Магаданская область	1	1	0,03%
41	Приморский край	54	32	1,1%
42	Хабаровский край	47	34	1,2%
43	Карачаево-Черкесская Республика	23	22	0,8%
44	Ставропольский край	75	51	1,8%
45	Чеченская Республика	61	59	2%
Итого в принявших участие в анкетировании регионах		3176	2284	79,3%

Среди 58 респондентов 27 (46,6%) представляли отделения стационаров, а 31 (53,4%) – амбулаторные подразделения (Центры муковисцидоза с/или без дневного стационара, специализированные кабинеты консультативно-диагностических центров и т.п.) (рисунок 7) [254].



Рисунок 7 – Распределение учреждений-респондентов по типу оказания медицинской помощи (n=58)

4.2. Состояние диагностической оториноларингологической помощи детям с муковисцидозом

Постоянный консультант-оториноларинголог имеется в 43 из 58 (74,1%) опрошенных отделений/Центров (согласно Национальному консенсусу «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», штатное расписание крупного (200 и более прикрепленных пациентов) Центра предполагает

наличие врача-оториноларинголога, а для меньших – должны быть организованы консультации специалистами [254; 255]).

Распределение ответов на вопрос: «Направляете ли Вы детей к определенному врачу-оториноларингологу, осведомленному о специфике ЛОР-патологии детей с МВ?» представлено на рисунке 8.



Рисунок 8 – Распределение врачей-оториноларингологов, к которым направляют пациентов из отделений/Центров МВ, по степени компетентности в специфике заболевания (n=58)

Периодичность осмотра детей с МВ оториноларингологом варьировала от ежеквартального до 1 раза в год или «по необходимости». Распределение ответов представлено на рисунке 9 (рекомендованная Консенсусом периодичность наблюдения врачом-оториноларингологом пациента с МВ составляет 1 раз в 6 мес., а при наличии ХРС – ежеквартально [254; 255]).

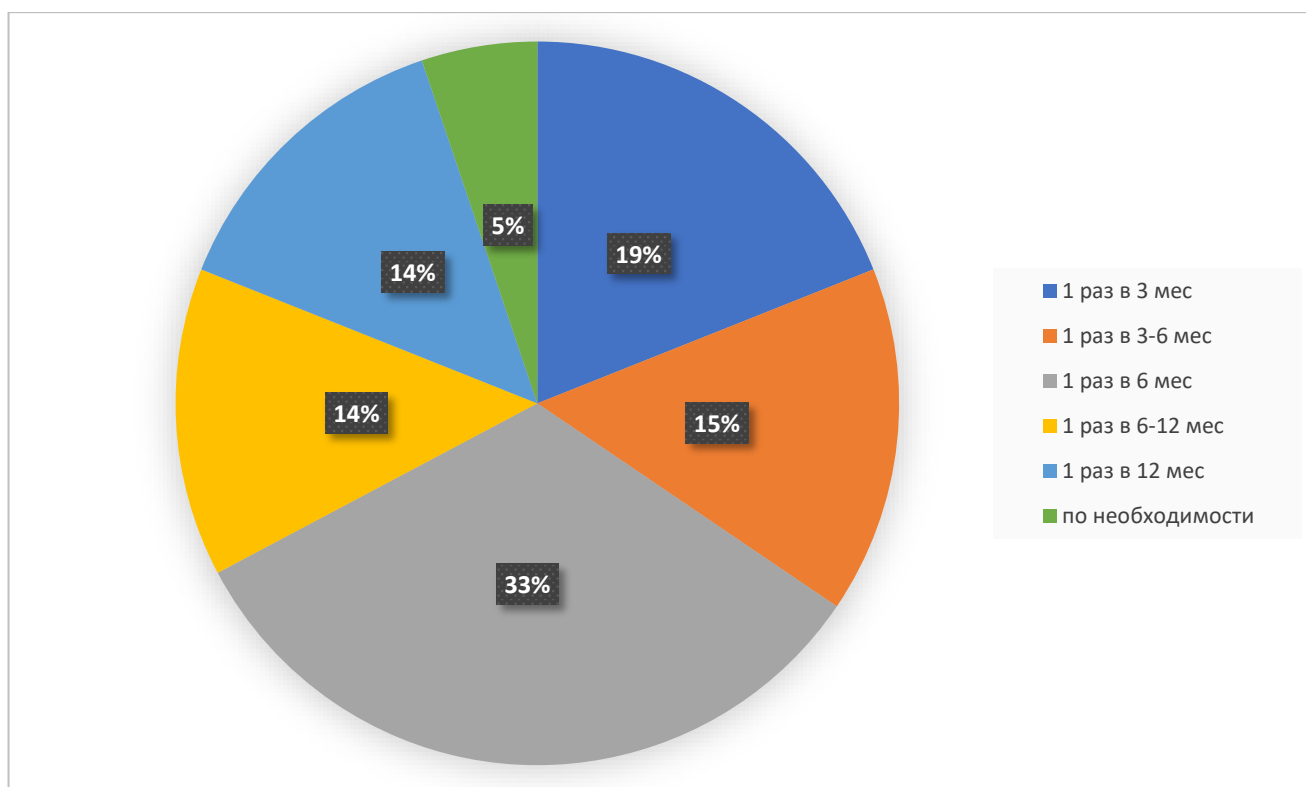


Рисунок 9 – Частота наблюдения оториноларингологом детей с МВ (n=58) [254]

Из диаграммы видно, что в большинстве (77%) отделений/Центров соблюдается рекомендованная Консенсусом частота осмотров 1 раз в 3-6 мес. в зависимости от наличия у пациента ХРС. Кроме того, 11 ответов (13,4%) отразили практику увеличения кратности наблюдения при наличии соответствующих клинических показаний. При этом в 5% случаев отсутствует систематический подход к оториноларингологическому сопровождению детей с МВ и консультации специалиста выполняются «по необходимости».

Аналогично отсутствует единство в определении момента начала наблюдения врачом-оториноларингологом, что наглядно отражено на рисунке 10.

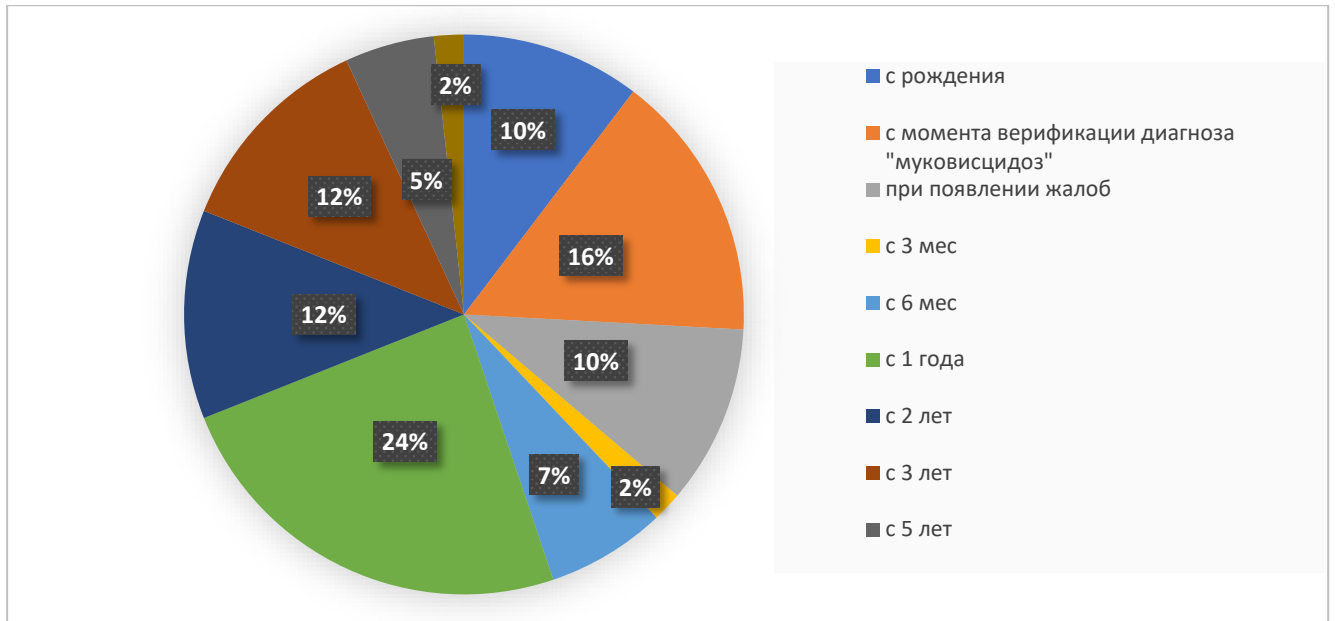


Рисунок 10 – Момент/возраст начала наблюдения врачом-оториноларингологом детей с МВ (n=58)

Наиболее распространенными точками начала оториноларингологического наблюдения оказались «с 1 года» и «с момента верификации диагноза «муковисцидоз»». При этом 5 Центров-респондентов (8,6%), которые практикуют более позднее начало наблюдения, все же направляют к специалисту детей с МВ в более младшем возрасте при появлении клинических показаний [254].

Приоритетной методикой визуализации синоназальной области в 70,7% случаев была названа компьютерная томография околоносовых пазух, в 29,3% – осмотр оториноларинголога с проведением эндоскопии полости носа и носоглотки. О возможности выполнения эндоскопии (наличие оборудования и/или профессионального навыка) сообщили 37 (63,8%) респондентов, об ее отсутствии – 14 (24,1%); у 7 (12,1%) подобной информации не было, что, вероятно, свидетельствует о недостаточной степени взаимодействия между специалистами по муковисцидозу и врачами-оториноларингологами [254].

Периодичность выполнения КТ ОНП, по данным опроса, колебалась от 1 раза в 6 мес. до 1 раза в 2 года (согласно Клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз)», проведение КТ ОНП (конусно-лучевой или мультиспиральной) показано при первичной оценке патологического процесса в околоносовых пазухах и при подготовке к каждому ринохирургическому

вмешательству, однако с учетом высокой лучевой нагрузки не должно являться средством рутинного динамического наблюдения [2]. В части регионов назначение компьютерной томографии производится только по согласованию с врачом-оториноларингологом или в соответствии с Клиническими рекомендациями, т.е. «при первичной оценке патологического процесса в околоносовых пазухах и при подготовке к каждому ринохирургическому вмешательству». В 2-х регионах данное исследование детям с МВ не выполняется [254]. Варианты ответов представлены на рисунке 11.

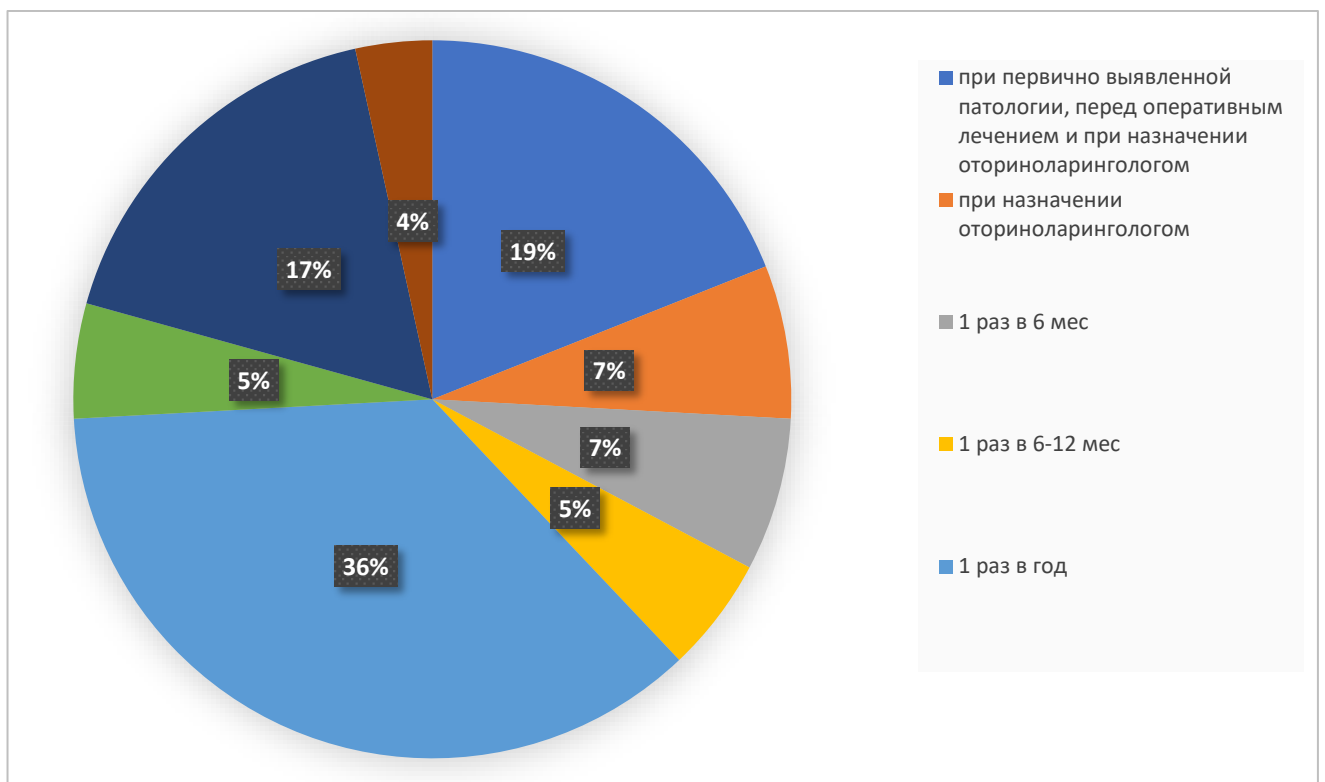


Рисунок 11 – Периодичность выполнения КТ ОНП детям с МВ (n=58) [40]

В 7 Центрах (12,1%) в качестве комментария была обозначена необходимость более частого выполнения КТ ОНП в случае клинической необходимости.

При этом, вопреки распространенному мнению о более частом выполнении КТ ОНП в стационарах при каждой госпитализации, среди сообщивших о проведении исследования ежегодно или чаще было лишь 40,7% стационарных отделений и 59,7% амбулаторных подразделений; напротив – среди сообщивших о проведении КТ в соответствии с Клиническими рекомендациями и/или по

назначению врача-оториноларинголога – стационарные подразделения составили 66,7%.

Важной составляющей наблюдения за пациентами с МВ является мониторинг бактериальной флоры дыхательных путей, однако зачастую (в т.ч. и в соответствии с регламентирующими документами) анализу подвергается лишь мокрота и/или материал с задней стенки глотки. Тем не менее 38 Центров (65,5%) проводят мониторинг флоры как нижних, так и верхних дыхательных путей, и лишь 17 (29,3%) выполняют микробиологическое исследование только отделяемого из бронхо-легочного сегмента. В 3-х регионах регулярный микробиологический мониторинг не проводится. Чуть более половины Центров, систематически проводящих бактериологические исследования отделяемого из верхних дыхательных путей, (23/60,5%) для бактериологической диагностики взаимодействуют с региональными микробиологическими лабораториями, 15 (39,5%) – с сертифицированными Федеральными лабораториями, максимально учитывающими специфику инкубации и идентификации микрофлоры, характерной для МВ [254] (рисунок 12).

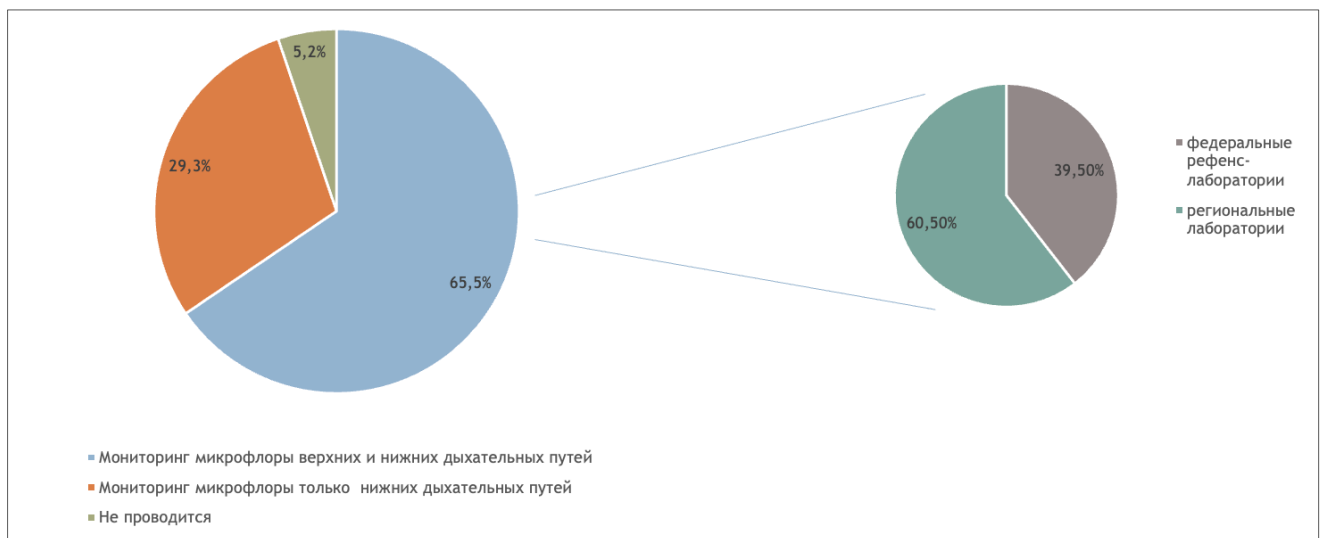


Рисунок 12 – Распределение учреждений-респондентов по практике мониторинга микрофлоры у детей с МВ (n=58)

Аудиологическое обследование детей, получивших внутривенную терапию отовестибулотоксичными препаратами (прежде всего, аминогликозидами), в соответствии с регламентирующими документами, проводится пациентам

37 (63,8%) включенных в исследование Центров из 30 (66,6%) субъектов РФ. Столь малые показатели, вероятно, связаны или с проблемами маршрутизации пациентов в сурдологические Центры/кабинеты, или с имеющимся кадровым дефицитом сурдологической службы. Кроме того, нельзя исключить отсутствие соответствующей настороженности у врачей-педиатров (специалистов по муковисцидозу), несмотря на действующие Клинические рекомендации, что подтвердилось при анализе результатов анкетирования пациентов (глава 11) [254].

4.3. Состояние лечебной оториноларингологической помощи детям с муковисцидозом

При ответе на вопрос об используемых в Центре/регионе методах и направлениях лечения МВ-ассоциированного ХРС респонденты могли отметить следующие позиции: ирригационная терапия (промывание носа большим объемом), сосудосуживающие препараты, топические антисептики, топические глюкокортикостероиды (непрерывное или курсовое использование), применение дорназы альфа в виде интраназальных пульсирующих ингаляций, а также добавить свои опции. Распространенность применяемых лечебных направлений представлена на рисунке 13 [254].



Рисунок 13 – Распространенность использования направлений терапии ХРС у детей с МВ [254]

Наиболее часто назначаемой терапией по поводу ХРС у детей с МВ (91,4%) оказались интраназальные глюкокортикостероиды, применяемые как на постоянной основе, так и курсами (65,5% и 25,9% соответственно). Практически аналогичная доля Центров (87,9%) практикует назначение дорназы альфа (человеческая рекомбинантная ДНаза), которая вводится в полость носа и ОНП с помощью ингалятора с пульсирующей подачей вещества (дополнительно к «эндобронхиальному» введению с помощью стандартного небулайзера). Лишь в половине анкетированных учреждений назначается ирригационная терапия (51,7%). Значительно реже в спектр назначений входят топические антисептики, деконгестанты, антибактериальные и муколитические препараты системного действия.

При достаточном разнообразии направлений терапии ХРС на фоне МВ, предлагаемых в Клинических рекомендациях и Консенсусе, как правило, применяемое в конкретном Центре число вариантов лечения не превышает трех (74,1%), а в 12 учреждениях (11 регионах) используется только одно из них: в 9 – интраназальные ингаляции дорназой альфа, в 3 – интраназальные

глюкокортикостероиды, что представляется определенно недостаточным. Распределение Центров-респондентов по числу используемых в практике направлений терапии ХРС у детей с МВ представлено на рисунке 14 [254].

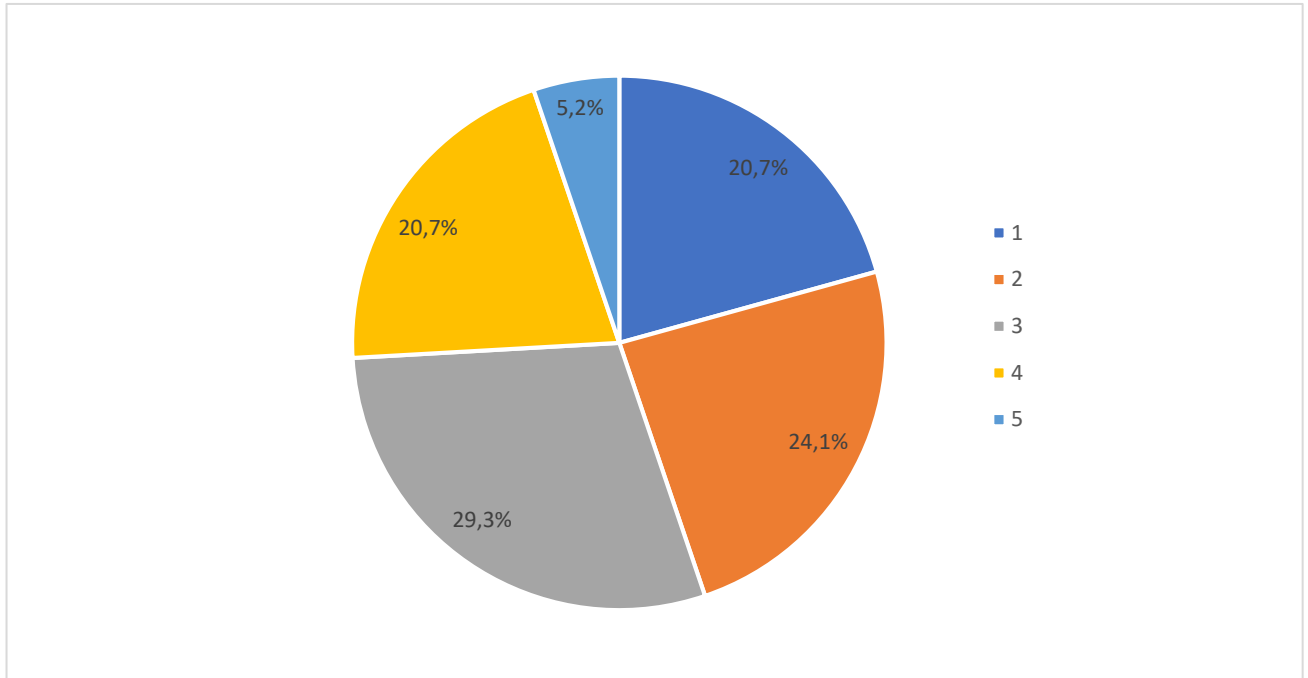


Рисунок 14 – Распределение числа используемых в Центрах МВ направлений терапии ХРС у детей с МВ [254]

Наконец, финальным вопросом при анкетировании педиатров-специалистов по муковисцидозу была потребность в наличии в регионе оториноларинголога, имеющего расширенные знания и компетенции в отношении данного заболевания. На этот вопрос положительно ответил 51 (87,9%) респондент.

Заключение

За трехлетний период нами было проведено анкетирование 58 Центров/отделений муковисцидоза в 45 субъектах Российской Федерации, в которых проживает 79,3% от всех российских детей с МВ. Это позволяет считать результаты репрезентативными и ориентироваться на них в дальнейшей организационно-методической работе по совершенствованию оториноларингологической помощи детям с МВ.

Анализ результатов анкетирования показал, что несмотря на то, что в составе 74,1% Центров/отделений имеется консультант-оториноларинголог, потребность в

специалистах, обладающих расширенными знаниями о нюансах течения, диагностики, консервативного и хирургического лечения ЛОР-патологии у детей с МВ остается высокой. В 33% учреждений не соблюдается рекомендованная частота наблюдения оториноларингологом, а позднее начало наблюдения (в возрасте 2-х лет и старше в 31% случаев), вероятно, связано с недостаточной осведомленностью врачей-педиатров о возрастной анатомии околоносовых пазух и возрастной эпидемиологии дебюта МВ-ассоциированного ХРС. Очевидно редкое использование эндоскопической диагностики поражения ЛОР-органов у детей с МВ, что предположительно можно объяснить как проблемами взаимодействия с оториноларингологической службой, так и отсутствием должного оснащения рабочих мест оториноларингологов на базе Центров/отделений муковисцидоза или в сотрудничающих с ними профильных отделениях/кабинетах или навыков работы с эндоскопической техникой. Приоритетным методом визуализации остается компьютерная томография околоносовых пазух. При этом намечается положительная тенденция отказа стационарных подразделений от выполнения КТ каждые полгода-год (при каждой госпитализации). Напротив, большинство амбулаторных Центров используют КТ для динамического наблюдения, не учитывая годовую и суммарную лучевую нагрузку. Практикующийся в 65,5% Центров мониторинг флоры верхних дыхательных путей отражает нарастающее осознание специалистами по муковисцидозу важности полости носа и ОНП как резервуара патогенной флоры, влияющего на течение бронхо-легочного процесса. Спектр направлений терапии МВ-ассоциированного ХРС представляется недостаточным в большинстве Центров: в 74,1% подразделений используется не более 3-х направлений. Неоправданно редко назначается ирригационная терапия и топические средства с антибактериальной и антисептической активностью. Проведенный опрос показал и дефицит сурдологического сопровождения детей с МВ, который может быть связан как с отсутствием соответствующей настороженности у лечащих врачей-педиатров, так и объективными проблемами организации сурдологической службы в регионах и трудностями маршрутизации пациентов.

Стремительное развитие эффективных методов лечения муковисцидоза как полиорганного заболевания требует участия и профессионального развития всех специалистов, вовлеченных в этот процесс. Очевидна необходимость включения в работу Центров муковисцидоза оториноларингологов, имеющих углубленные знания в этой области, а также повышение знаний педиатров-специалистов по муковисцидозу о поражении ЛОР-органов на фоне данного заболевания. В связи с этим в Национальном медицинском исследовательском центре оториноларингологии ФМБА России в рамках данной исследовательской работы была разработана и внедрена Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Муковисцидоз в оториноларингологической практике» (по специальности «оториноларингология») (приложение 1).

Подобная подготовка врачей, а также пересмотр штатных расписаний Центров муковисцидоза, формирование рабочих мест консультантов-оториноларингологов и оснащение их современным эндоскопическим и аудиологическим оборудованием, определение путей маршрутизации пациентов в службы лучевой диагностики, сурдологии, специализированные ринохирургические стационары должны ликвидировать выявленные в ходе проведенного нами анкетирования недостатки [254].

ГЛАВА 5. АССОЦИАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА С ДРУГИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

Хронический риносинусит является одним из многих связанных единым патогенезом проявлений муковисцидоза. Взаимосвязь между функциональным состоянием синоназальной области, бронхолегочным сегментом респираторного тракта и другими органами и системами органов всего организма известны и доказаны. Это позволяет предположить наличие подобных зависимостей как в патогенезе, так и в клинике муковисцидоза. Анализ больших баз данных (в частности, Регистра пациентов с муковисцидозом) позволяет проверить эту гипотезу с высокой достоверностью.

На настоящем этапе в исследование были включены 2014 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с диагнозом муковисцидоз. Использовались данные «Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации 2021 года» [8] (далее – «Регистр»). Формат Регистра пациентов РФ соответствует Европейскому Регистру [25].

Диагноз «муковисцидоз» у всех включенных в Регистр пациентов был установлен в соответствии с критериями соответствующих Клинических рекомендаций [2].

До 2019 года включительно единственным параметром, характеризующим состояние верхних дыхательных путей в ежегодном Регистре пациентов, было наличие или отсутствие полипов в полости носа. С 2020 года по нашей инициативе в Регистре учитывались следующие характеристики в отношении ХРС: наличие/отсутствие ХРС, характеристика ХРС в соответствии с классификацией EPOS (ХРС с назальным полипозом/ХРС без назального полипоза), а с 2021 года также указаны пациенты, которым выполнялись ринохирургические вмешательства по поводу ХРС. Это позволило на методически новом, по сравнению с предшествующими работами уровне, проследить взаимосвязь между характеристиками ХРС и другими мультисистемными проявлениями МВ.

5.1. Общая характеристика детей с хроническим риносинуситом, включенных в Регистр пациентов с муковисцидозом РФ 2021 года

Из 2014 пациентов 775 (38%) наблюдались без признаков синусита, у 1239 (62%) диагностирован хронический риносинусит. Все дети были разделены по группам в зависимости от наличия или отсутствия хронического синусита, наличия или отсутствия назального полипоза и выполненного в анамнезе оперативного вмешательства на ОНП. Сформированы следующие группы сравнения:

I группа (n=2014) – все дети, включенные в Регистр, которые были разделены по признаку наличия хронического риносинусита (с целью сравнения сформированы также подгруппы: Ia – без ХРС; Ib – с ХРС).

II группа (n=1239) – только дети с хроническим риносинуситом, которые были разделены по признаку назального полипоза (с целью сравнения сформированы подгруппы: IIa – ХРС с назальным полипозом; IIб – ХРС без назального полипоза).

III группа (n=1239) – дети с хроническим риносинуситом, которые были разделены по признаку выполнения оперативного вмешательства на ОНП (с целью сравнения сформированы подгруппы: IIIa – оперированные; IIIб – неоперированные). При этом подгруппу пациентов, которым была выполнена операция на ОНП, можно отождествлять с наиболее тяжелым течением ХРС, однако с поправкой на отсутствие единых критериев отбора на хирургическое лечение. Таким образом, факт выполнения оперативного вмешательства рассматривался как суррогатный критерий тяжести заболевания.

Как видно из характеристик групп, для выявления интересующих нас взаимосвязей, применен принцип их взаимопоглощения и пересечения.

Каждая группа/подгруппа была разделена по возрасту – от 0 до 6 лет, от 7 до 10 лет и от 11 до 17 лет. Распределение по группам, подгруппам и возрасту представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение детей с МВ по признаку наличия ил отсутствия ХРС и его характеристик (по данным Регистра пациентов с МВ РФ 2021 года, n=2014)

Группы сравнения	Возраст		все дети n (абс)/%	0-6 ЛЕТ n (абс)/%	7-10 ЛЕТ n (абс.)/%	11-17 ЛЕТ n (абс)/%
	Подгруппы					
В зависимости от наличия ХРС (n= 2014)						
I группа (все дети в Регистре в зависимости от наличия ХРС)	Ia	без ХРС	775/38,48%	505/65,16%	132/17,03%	138/17,81%
	Iб	с ХРС	1239/61,52%	255/20,58%	384/30,99%	600/48,42%
Итого			2014/100%	760/37,73%	516/25,62%	738/36,64%
С ХРС в зависимости от наличия назального полипоза (n=1239)						
II группа (все дети с ХРС в зависимости от наличия назального полипоза)	IIa	ХРС с НП	701/56,58%	115/16,41%	210/29,95%	376/53,63%
	IIб	ХРС без НП	538/43,42%	137/25,46%	176/32,71%	225/41,82%
Итого			1239/100%	252/20,34%	386/31,15%	601/48,51%
С ХРС в зависимости от выполнения ринохирургических вмешательств (n=1239)						
III группа (все дети с ХРС в зависимости от выполнения операции на ОНП)	IIIa	оперированные	115/9,28%	23/20,0%	32/27,82%	60/52,17%
	IIIб	неоперированные	1124/90,72%	210/18,68%	319/28,38%	480/42,70%
Итого			1239/100%	233	351	540

По данным Регистра, 61,52% пациентам детского возраста был установлен диагноз «хронический риносинусит». В возрасте 11-17 лет отмечалась самая высокая частота ХРС – 48,42%, в то время как в младшей возрастной группе, от 0 до 6 лет, в 2,4 раза ниже – 20,58%, а у детей от 7 до 10 лет частота хронического риносинусита составила 30,99%.

В группе пациентов с ХРС преобладали больные с назальным полипозом – 701/56,58%, с максимальным числом детей в подгруппе от 11 до 17 лет – 53,63%. У детей I и II возрастных подгрупп частота полипоза составляла 16,41% и 29,95% соответственно. Оперированные (суммарно учитывались пациенты с ХРС с и без назального полипоза) составили 115/9,28%. Наибольшее число оперированных пациентов закономерно зафиксировано в старшей возрастной группе – 52,17% за счет кумулятивной событийности.

По полу пациенты в группах не различались. Среди мальчиков и девочек одинаково часто регистрировали ХРС, полипоз носа и факт проведения хирургического лечения (таблица 14).

Таблица 14 – Гендерное распределение детей, включенных в Регистр пациентов с МВ РФ 2021 года, в изучаемых группах (n=2014)

Группы сравнения	Подгруппы		Пол			Достоверность различий, <i>p</i>
			мальчики	девочки	ИТОГО	
			n (абс.)/%	n (абс.)/%	n (абс.)	
I группа (все дети в Регистре в зависимости от наличия ХРС)	Ia	без ХРС	409/52,8%	366/47,2%	775	<i>p</i> =0,114
	Iб	с ХРС	609/49,2%	630/50,8%	1239	
II группа (все дети с ХРС в зависимости от наличия назального полипоза)	IIa	ХРС с НП	333/47,5%	368/52,5%	701	<i>p</i> =0,185
	IIб	ХРС без НП	276/51,3%	262/48,7%	538	
III группа (все дети с ХРС в зависимости от выполнения операции на ОНП)	IIIa	оперированные	61/53,0%	54/47,0%	115	<i>p</i> =0,381
	IIIб	неоперированные	550/48,8%	578/51,2%	1128	

Примечание: Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона

Статистически значимой разницы гендерного состава подгрупп в I, II и III группах сравнения не получено, что демонстрирует их сопоставимость (контроль сопоставимости) и отсутствие влияния пола на формирование ХРС.

Были проанализированы медианы возраста детей с МВ во всех группах. Возрастные особенности распределения пациентов представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Распределение детей, включенных в Регистр пациентов с МВ РФ 2021 года, по возрасту в изучаемых группах (n=2014)

Группы сравнения	Подгруппы		n (абс.)	Медиана, лет	Q25, лет	Q75, лет	Достоверность различий, <i>p</i>
I группа (все дети в Регистре в зависимости от наличия ХРС)	Ia	без ХРС	775	4,9	2,1	9,2	<i>p</i> <0,001
	Iб	с ХРС	1239	10,8	7,5	14,0	

II группа (все дети с ХРС в зависимости от наличия назального полипоза)	IIa	ХРС с НП	701	11,4	8,2	14,1	<i>p</i><0,001
	IIб	ХРС без НП	538	10,1	6,8	13,6	
III группа (все дети с ХРС в зависимости от выполнения операции на ОНП)	IIIa	оперирова- нные	115	11,1	7,3	14,2	<i>p</i> =0,785
	IIIб	неопериро- ванные	1128	10,7	7,5	14,0	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

При анализе среднего возраста пациентов без и с поражением верхних дыхательных путей получены статистически значимые различия: Ме [Q25;Q75] у пациентов без ХРС составила 4,9 [2,1;9,2] лет, с ХРС – 10,8 [7,5;14,0] лет ($p < 0,001$). Аналогично разница медианы возраста наблюдается во II группе детей (при сравнении группы детей с МВ и ХРС с назальным полипозом и без него). Дети, страдающие ХРС с НП достоверно старше (11,4 [8,2;14,1] лет), чем дети с ХРС без НП (10,1 [6,8;13,4] лет) ($p < 0,001$). При этом возраст оперированных по поводу ХРС и неоперированных детей не отличался.

Распределение числа пациентов с поражением верхних дыхательных путей в зависимости от возраста представлено на рисунке 15.

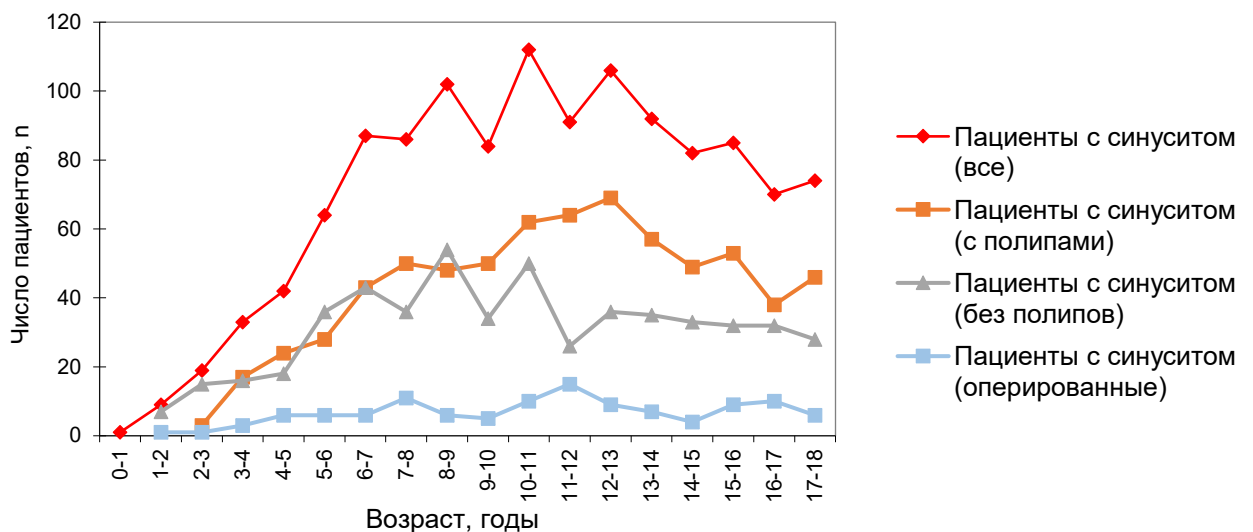


Рисунок 15 – Распределение числа пациентов с поражением ВДП в зависимости от возраста

Видно, что число пациентов с ХРС растет с увеличением возраста, с максимальной частотой в промежутке от 8 до 14 лет. Число пациентов, оперированных по поводу ХРС максимально увеличивается в возрастном периоде с 8 до 13 лет с повторным подъемом числа оперированных подростков в возрасте с 15 до 17 лет.

На рисунке 16 продемонстрирован рост кумулятивной частоты поражения верхних дыхательных путей с возрастом.

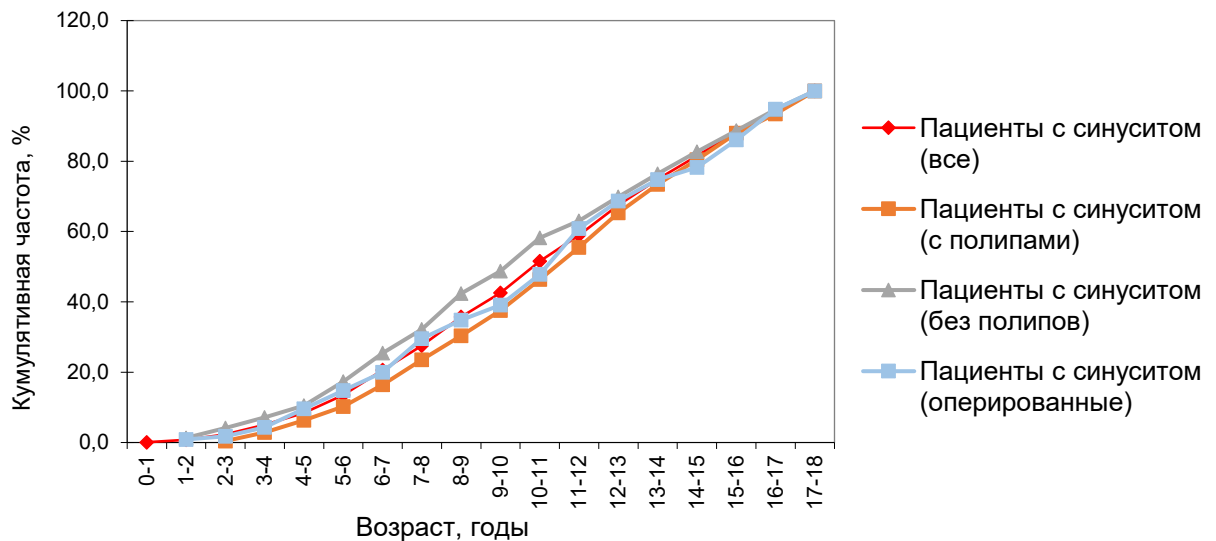


Рисунок 16 – Кумулятивное число пациентов с ХРС на фоне МВ в зависимости от возраста

С возрастом нарастает накопленная (кумулятивная) частота пациентов из всех групп – с ХРС (как с ХРС с НП, так и ХРС без НП) и оперированных.

Таким образом, дети с ХРС значительно старше пациентов без ХРС, а с полипозом – старше детей без полипоза. Первое позволяет сделать заключение о том, что синусит формируется с возрастом, однако отчасти это может быть связано с верификацией диагноза в более старшем возрасте, когда становится возможно выполнение КТ ОНП без наркоза. Второе позволяет предположить, что ХРС без НП и ХРС с НП являются последовательными стадиями одного и того же процесса, который прогрессирует с возрастом.

5.2. Взаимосвязь хронического риносинусита с основными характеристиками течения МВ у детей

В данном разделе работы были проанализированы основные диагностические критерии (возраст установления диагноза, результаты неонатального скрининга на муковисцидоз, характер генотипа) и клинические показатели (параметры функции внешнего дыхания (ФВД), индекс массы тела (ИМТ), проявления и осложнения МВ и получаемая терапия), учтенные в Регистре и соответственно в изучаемых группах. Число пациентов в группах в зависимости от изучаемого критерия могло быть меньше изначально заявленного для группы в связи с отсутствием данных в Регистре у некоторых пациентов по тем или иным характеристикам.

Возраст установления диагноза «муковисцидоз» в изучаемых группах детей, по данным регистра пациентов с муковисцидозом в РФ 2021 года, представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Возраст установления диагноза «муковисцидоз» в изучаемых группах, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Группы сравнения	Подгруппы		п (абс.)	М, лет	±SD, лет	Достоверность различий, <i>p</i>
I группа (все дети в Регистре в зависимости от наличия ХРС)	Ia	без ХРС	769	0,8	2,0	<i>p</i><0,001
	Iб	с ХРС	1227	1,3	2,6	
II группа (все дети с ХРС в зависимости от наличия назального полипоза)	IIa	ХРС с НП	692	1,31	2,5	<i>p</i>=0,008
	IIб	ХРС без НП	535	1,25	2,6	
III группа (все дети с ХРС в зависимости от выполнения операции на ОНП)	IIIa	оперированные	115	1,4	3,1	<i>p</i> =0,159
	IIIб	неоперированные	1116	1,3	2,5	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели *p*<0,05

Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

Достоверно значимое отличие возраста установления диагноза $M \pm SD$ получено в I и II группах при сравнении пациентов с ХРС ($1,3 \pm 2,6$ лет) и без ХРС ($0,8 \pm 2,0$ лет) ($p < 0,001$) и ХРС с назальным полипозом ($1,31 \pm 2,5$ лет) и без него ($1,25 \pm 2,6$ лет) ($p = 0,008$). Между оперированными и неоперированными пациентами значимой разницы в отношении возраста установления диагноза не получено ($p = 0,159$).

Подобный результат может отражать гипотезу о более раннем старте адекватной терапии МВ при установлении диагноза в более младшем возрасте, что является мерой профилактики поражения верхних отделов респираторного тракта.

Дети в первой группе сравнения (с ХРС и без ХРС) также достоверно отличались по частоте выполнения неонатального скрининга. В группе детей с ХРС было достоверно больше детей без неонатального скрининга (27,2% не проведен неонатальный скрининг), в то время как в группе детей без ХРС неонатальный скрининг на муковисцидоз не проведен лишь у 11,2% пациентов ($p < 0,001$), что согласуется с числом детей с проведенным неонатальным скринингом и полученным положительным результатом – в группе с ХРС – 66,5%, в группе без синуситов – 81,6% ($p < 0,001$). Полученные данные можно объяснить тем, что частота выявления ХРС, как было показано ранее, зависит от возраста пациента и, так как хроническими риносинуситами страдают чаще подростки, а неонатальный скрининг на муковисцидоз был введен в 2007 году, очевидно, что большая часть пациентов старше 14 лет (на момент создания Регистра 2021 года) не прошли неонатальный скрининг. Однако, при разделении детей на возрастные группы по наличию ХРС и признаку выполнения неонатального скрининга достоверно отличались лишь пациенты в младшей возрастной группе (0-6 лет) ($p = 0,018$), что противоречит озвученной выше гипотезе и поддерживает предположение о роли раннего старта терапии.

Во второй и третьей группах сравнения статистически значимых отличий по данному признаку не было ($p > 0,05$).

Также не было выявлено достоверных отличий у пациентов всех групп по наличию мекониевого илеуса в анамнезе ($p > 0,05$).

При сравнении генетических характеристик были выявлены различия по характеру генотипа – «мягкий» и «тяжелый» – у пациентов во всех группах (таблица 17).

Таблица 17 – Распределение генотипов пациентов по критерию «мягкий»/«тяжелый» в изучаемых группах, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Группы сравнения	Подгруппы		Генотип					Достоверность различий, <i>p</i>
			«тяжелый»	«мягкий»	ИТОГО	«тяжелый»	«мягкий»	
			п, абс.	п, абс.	п, абс.	%	%	
I группа (все дети в Регистре в зависимости от наличия ХРС)	Ia	без ХРС	456	118	574	79,4%	20,6%	<i>p</i> >0,05
	Iб	с ХРС	865	183	1048	82,5%	17,5%	
II группа (все дети с ХРС в зависимости от наличия назального полипоза)	IIa	ХРС с НП	523	84	607	86,2%	13,8%	<i>p</i> =0,001
	IIб	ХРС без НП	342	96	438	78,1%	21,9%	
III группа (все дети с ХРС в зависимости от выполнения операции на ОНП)	IIIa	оперированные	88	9	97	90,7%	9,3%	<i>p</i> =0,027
	IIIб	неоперированные	780	174	954	81,8%	18,2%	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Результаты показали, что пациенты с назальным полипозом достоверно чаще имели «тяжелый» генотип (86,2%) в то время, как пациенты с ХРС без полипов «тяжелый» генотип имели в 78,1% ($p=0,001$). В группе детей с синуситом, разделенных по признаку оперативного вмешательства, 90,7% оперированных пациентов имели «тяжелый» генотип и 81,2% детей имели «тяжелый» генотип в группе без оперативного вмешательства в анамнезе ($p=0,027$).

При этом при анализе вида генотипа в возрастных подгруппах, подобная достоверность отсутствует у детей в диапазоне 7-10 лет; в младшей возрастной группе, 0-6 лет, имеется достоверная разница только по признаку наличия

назального полипоза ($p=0,019$), а в старшей группе, 11-18 лет, она регистрируется по обоим признакам (назальный полипоз и перенесенное ринохирургическое лечение) ($p=0,018$ и $p=0,045$ соответственно), вероятно, за счет «накопления» оперированных больных с возрастом.

Таким образом, генетический вариант, который определяет степень нарушения функционирования хлорного канала в клетках респираторного эпителия, влияет на тяжесть поражения полости носа и ОНП, если рассматривать наличие назального полипоза как более тяжелый вид или стадию ХРС, а выполнение операции – как суррогатный критерий тяжести.

Результаты сравнения двух основных показателей ФВД – объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) и функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), продемонстрированы в таблице 18. Для корректного сравнения результатов ФВД среди детей разного возраста и с различными антропометрическими данными был избран относительный показатель – % от должного.

Таблица 18 – Показатели ФВД в изучаемых группах, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Группы сравнения	Подгруппы		ОФВ ₁ , % от должного		Достоверность различий, p	ФЖЕЛ, % от должного		Достоверность различий, p
			М	\pm SD		М	\pm SD	
I группа (все дети в Регистре в зависимости от наличия ХРС)	Ia	без ХРС	86,5	23,2	$p=0,791$	89,8	20,0	$p=0,981$
	Iб	с ХРС	87,3	23,9		89,9	22,4	
II группа (все дети с ХРС в зависимости от наличия назального полипоза)	IIa	ХРС с НП	88,9	24,0	$p=0,041$	91,7	23,1	$p=0,019$
	IIб	ХРС без НП	85,1	23,5		87,3	20,9	
III группа (все дети с ХРС в зависимости от выполнения операции на ОНП)	IIIa	оперированные	90,0	20,4	$p=0,277$	92,8	19,7	$p=0,158$
	IIIб	неоперированные	87,0	24,2		89,6	22,6	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p<0,05$

Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

При оценке показателей функции внешнего дыхания выявлена разница во II группе сравнения. Дети с назальным полипозом имели лучшие показатели ФЖЕЛ ($M \pm SD$) $91,7 \pm 23,1\%$ по сравнению с группой детей с ХРС без НП – $87,3 \pm 20,9\%$ ($p=0,019$). Аналогичная зависимость наблюдалась при сравнении $ОФВ_1$ у детей с полипами ($88,9 \pm 24,0\%$) по сравнению с пациентами без назального полипоза ($85,1 \pm 23,5\%$) ($p=0,041$).

Оценка показателей ФВД в различных возрастных группах выявила отличие показателей в группе пациентов 7-10 лет во II группе сравнения. Дети с назальным полипозом в возрасте 7-10 лет имели лучшие показатели ФЖЕЛ ($M \pm SD$) $94,4 \pm 21,2\%$ по сравнению с пациентами II группы этого же возраста без полипов $88,4 \pm 19,3\%$ ($p=0,011$).

Аналогичная зависимость наблюдалась в этой возрастной группе при оценке $ОФВ_1$: $93,5 \pm 23,3\%$ у пациентов с ХРС с НП по сравнению с группой детей с ХРС без НП – $87,2 \pm 22,9\%$ ($p=0,026$).

Подобное, на первый взгляд, парадоксальное явление, когда дети с более выраженным поражением ОНП демонстрируют лучшие показатели функции легких, может иметь несколько объяснений. Во-первых, дети с большей степенью нарушения носового дыхания в силу постоянного дыхания через рот могут лучше выполнять маневры при оценке ФВД (через мундштук) – исследования, требующего осознания и кооперации со стороны ребенка. Во-вторых, дети с более тяжелым течением ХРС и в более старшем возрасте, чаще получают дополнительную дозу дорназы альфа через ингаляционные системы с пульсирующей подачей вещества (PariSinus® или аналогичные), которые обеспечивают создание максимальных концентраций лекарственного средства в полости носа и ОНП, однако $10,0 \pm 4,2\%$ осаждаются в легких [181], что может в конечном итоге реализовать положительный дозозависимый эффект препарата дорназы альфа в нижних отделах респираторного тракта.

Одной из важнейших характеристик пациентов с МВ является физическое развитие. Оценка физического развития (ИМТ per , $кг/м^2$) ожидаемо

продемонстрировала лучшие показатели у детей без хронического риносинусита (таблица 19).

Таблица 19 – Физическое развитие пациентов детского возраста с МВ в изучаемых группах, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Группы сравнения	Подгруппы		ИМТ per, кг/м ²		Достоверность различий, <i>p</i>
			М	±SD	
I группа (все дети в Регистре в зависимости от наличия ХРС)	Ia	без ХРС	41,1	31,6	<i>p</i><0,001
	Iб	с ХРС	34,6	29,2	
II группа (все дети с ХРС в зависимости от наличия назального полипоза)	IIa	ХРС с НП	34,6	29,1	<i>p</i> =0,809
	IIб	ХРС без НП	34,5	29,4	
III группа (все дети с ХРС в зависимости от выполнения операции на ОНП)	IIIa	оперированные	37,5	29,6	<i>p</i> =0,198
	IIIб	неоперированные	34,3	29,2	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели *p*<0,05

Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

При оценке ИМТ per (M±SD) было показано, что дети без ХРС имели достоверно лучший ИМТ per (41,1±31,6) по сравнению с детьми с синуситом (34,6±29,2) (*p*<0,001). Кроме того, в группе детей 7-10 лет получено достоверное различие в III группе сравнения: оперированные пациенты имели лучший ИМТ 47,1±29,4 по сравнению с неоперированными 35,4±29,0 (*p*=0,028).

Лучшие показатели физического развития (нутритивного статуса) у детей без ХРС может быть связано как с более легким течением МВ (меньшей частотой и выраженностью панкреатической недостаточности), так и ролью нормального носового дыхания в гармоничном развитии ребенка. Помимо этого, возможна реализация влияния обонятельных нарушений, сопровождающих ХРС, на аппетит и пищевое поведение ребенка и, как итог, на его нутритивный статус. Однако подобное заключение имеет недостаточное обоснование, т.к. общеизвестно, что обоняние значительно сильнее страдает при полипозном синусите, а при сравнении группы детей с ХРС с полипами и без них достоверной разницы ИМТ обнаружено не было (*p*=0,809).

Оценка микробиологического статуса пациентов, отраженного в Регистре, выявила значимые различия во всех группах сравнения: среди детей с ХРС по сравнению с детьми без ХРС, среди детей с назальным полипозом и без полипов, среди оперированных и нет (таблицы 20-22), подтверждая важную роль ОНП как одного из важных локусов микробной контаминации.

В Регистре приведены лишь результаты микробиологического исследования материала из нижних дыхательных путей (мокрота или «глубокий орофарингеальный мазок»).

Таблица 20 – Характеристика микробиологического статуса респираторного тракта детей с МВ в I группе сравнения, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Микроорганизм	Выделение	Число детей [группа I], абс.		Доля детей [группа I], %		Достоверность различий, <i>p</i>
		без ХРС	с ХРС	без ХРС	с ХРС	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 – Нет	508	615	67,1%	50,0%	<i>p</i><0,001
	1 – Да	249	614	32,9%	50,0%	
	ИТОГО	757	1229	100,0%	100,0%	
<i>MRSA</i>	0 – Нет	727	1150	96,3%	94,0%	<i>p</i>=0,022
	1 – Да	28	74	3,7%	6,0%	
	ИТОГО	755	1224	100,0%	100,0%	
<i>MSSA</i>	0 – Нет	272	388	36,2%	31,5%	<i>p</i>=0,030
	1 – Да	479	844	63,8%	68,5%	
	ИТОГО	751	1232	100,0%	100,0%	
<i>Escherichia coli</i>	0 – Нет	715	1196	94,6%	97,1%	<i>p</i>=0,005
	1 – Да	41	36	5,4%	2,9%	
	ИТОГО	756	1232	100,0%	100,0%	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 – Нет	704	1183	93,6%	97,3%	<i>p</i><0,001
	1 – Да	48	33	6,4%	2,7%	
	ИТОГО	752	1216	100,0%	100,0%	
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	0 – Нет	737	1179	97,6%	95,8%	<i>p</i>=0,031
	1 – Да	18	52	2,4%	4,2%	
	ИТОГО	755	1231	100,0%	100,0%	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 – Нет	727	1167	96,3%	95,1%	<i>p</i> =0,215
	1 – Да	28	60	3,7%	4,9%	
	ИТОГО	755	1227	100,0%	100,0%	
<i>Achromobacter spp.</i>	0 – Нет	727	1140	96,3%	93,0%	<i>p</i>=0,002
	1 – Да	28	86	3,7%	7,0%	
	ИТОГО	755	1226	100,0%	100,0%	
НТМБ	0 – Нет	656	1026	99,4%	99,0%	<i>p</i> =0,425
	1 – Да	4	10	0,6%	1,0%	
	ИТОГО	660	1036	100,0%	100,0%	

Интегральное наличие грамотрицательной флоры*	0 – Нет	414	493	54,6%	39,9%	p=0,001
	1 – Да	344	742	45,4%	60,1%	
	ИТОГО	758	1235	100,0%	100,0%	

Примечания: *наличие хотя бы одного из микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*

Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 21 – Характеристика микробиологического статуса респираторного тракта детей с МВ во II группе сравнения, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Микроорганизм	Выделение	Число детей [группа II], абс.		Доля детей [группа II], %		Достоверность различий, p
		ХРС с НП	ХРС без НП	ХРС с НП	ХРС без НП	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 – Нет	328	284	47,1%	54,1%	p=0,015
	1 – Да	369	241	52,9%	45,9%	
	ИТОГО	697	525	100,0%	100,0%	
MRSA	0 – Нет	648	496	93,2%	95,0%	p=0,195
	1 – Да	47	26	6,8%	5,0%	
	ИТОГО	695	522	100,0%	100,0%	
MSSA	0 – Нет	211	176	30,2%	33,4%	p=0,238
	1 – Да	487	351	69,8%	66,6%	
	ИТОГО	698	527	100,0%	100,0%	
<i>Escherichia coli</i>	0 – Нет	679	510	97,0%	97,1%	p=0,884
	1 – Да	21	15	3,0%	2,9%	
	ИТОГО	700	525	100,0%	100,0%	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 – Нет	678	498	97,6%	96,9%	p=0,482
	1 – Да	17	16	2,4%	3,1%	
	ИТОГО	695	514	100,0%	100,0%	
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	0 – Нет	671	501	96,1%	95,2%	p=0,447
	1 – Да	27	25	3,9%	4,8%	
	ИТОГО	698	526	100,0%	100,0%	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 – Нет	662	498	95,1%	95,0%	p=0,951
	1 – Да	34	26	4,9%	5,0%	
	ИТОГО	696	524	100,0%	100,0%	
<i>Achromobacter spp.</i>	0 – Нет	643	490	92,5%	93,5%	p=0,502
	1 – Да	52	34	7,5%	6,5%	
	ИТОГО	695	524	100,0%	100,0%	
НТМБ	0 – Нет	583	436	99,0%	99,1%	p=0,859
	1 – Да	6	4	1,0%	0,9%	
	ИТОГО	589	440	100,0%	100,0%	
	0 – Нет	267	223	38,1%	42,2%	p=0,147
	1 – Да	433	305	61,9%	57,8%	

Интегральное наличие грамотрицательной флоры*	ИТОГО	700	528	100,0%	100,0%	
---	-------	-----	-----	--------	--------	--

Примечания: *наличие хотя бы одного из микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*

Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 22 – Характеристика микробиологического статуса респираторного тракта детей с МВ в III группе сравнения, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Микроорганизм	Выделение	Число детей [группа III], абс.		Доля детей [группа III], %		Достоверность различий, p
		оперированные	неоперированные	оперированные	неоперированные	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 – Нет	58	558	50,9%	49,9%	$p=0,837$
	1 – Да	56	561	49,1%	50,1%	
	ИТОГО	114	1119	100,0%	100,0%	
MRSA	0 – Нет	110	1044	96,5%	93,7%	$p=0,236$
	1 – Да	4	70	3,5%	6,3%	
	ИТОГО	114	1114	100,0%	100,0%	
MSSA	0 – Нет	19	371	16,5%	33,1%	$p < 0,001$
	1 – Да	96	750	83,5%	66,9%	
	ИТОГО	115	1121	100,0%	100,0%	
<i>Escherichia coli</i>	0 – Нет	111	1089	96,5%	97,1%	$p=0,705$
	1 – Да	4	32	3,5%	2,9%	
	ИТОГО	115	1121	100,0%	100,0%	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 – Нет	106	1081	93,8%	97,7%	$p=0,016$
	1 – Да	7	26	6,2%	2,3%	
	ИТОГО	113	1107	100,0%	100,0%	
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	0 – Нет	109	1073	94,8%	95,8%	$p=0,607$
	1 – Да	6	47	5,2%	4,2%	
	ИТОГО	115	1120	100,0%	100,0%	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 – Нет	104	1066	92,0%	95,3%	$p=0,122$
	1 – Да	9	52	8,0%	4,7%	
	ИТОГО	113	1118	100,0%	100,0%	
<i>Achromobacter spp.</i>	0 – Нет	107	1037	94,7%	92,8%	$p=0,462$
	1 – Да	6	80	5,3%	7,2%	
	ИТОГО	113	1117	100,0%	100,0%	
HTMB	0 – Нет	77	951	97,5%	99,2%	$p=0,138$
	1 – Да	2	8	2,5%	0,8%	
	ИТОГО	79	959	100,0%	100,0%	
	0 – Нет	45	449	39,1%	39,9%	$p=0,865$
	1 – Да	70	675	60,9%	60,1%	

Интегральное наличие грамотрицательной флоры*	ИТОГО	115	1124	100,0%	100,0%	
---	-------	-----	------	--------	--------	--

Примечания: *наличие хотя бы одного из микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp.*

Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

В группе детей с ХРС достоверно чаще отмечался высев синегнойной палочки (50,0%) по сравнению с пациентами без синусита (32,9%) ($p < 0,001$). Аналогично для пациентов с ХРС чаще зафиксирован высев *MRSA* ($p = 0,022$), *MSSA* ($p = 0,030$), *Achromobacter spp.* ($p = 0,002$), а также одного из наиболее прогностически неблагоприятных микроорганизмов – *Burkholderia cepacia complex* ($p = 0,031$). Напротив, выделение *E. coli* достоверно чаще отмечалось у пациентов без ХРС ($p = 0,005$), так же, как и рост *Haemophilus influenzae* ($p < 0,001$). При интегральной оценке выделения любого из грамотрицательных микроорганизмов оно оказалось сопряжено с наличием ХРС ($p = 0,001$), что подтверждает многочисленные литературные данные о роли поражения ОНП в смене микрофлоры в сторону более значимых грамотрицательных видов.

В отношении высева *Stenotrophomonas maltophilia* и нетуберкулезных микобактерий достоверной разницы при сравнении групп с и без ХРС получено не было.

При этом в возрастном аспекте подобная достоверная разница присутствует только в младшей возрастной группе (0-6 лет) и сохраняется в отношении синегнойной палочки в группе детей от 7 до 10 лет, т.е. на этапах активной смены патогенов в сторону грамотрицательных/более прогностически неблагоприятных. В старшем возрасте значимых различий не наблюдается, вероятно, за счет возрастания доли пациентов с хроническим риносинуситом.

При анализе пациентов с синегнойной инфекцией во второй группе сравнения была получена достоверная разница среди детей с полипами – (369/52,9%) и без полипов (241/45,9%) ($p = 0,015$). Таким образом, инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* ассоциировано с прогрессией течения ХРС до появления

назального полипоза. Иных значимых различий при сравнении во II группе не получено.

При сравнении оперированных и неоперированных детей с ХРС (III группа) достоверная разница при оценке микробиологического статуса была получена только в отношении *MSSA* ($p < 0,001$) и *Haemophilus influenzae* ($p = 0,016$) – наиболее «благоприятной» флоры, которая чаще выделялась у пациентов, перенесших хирургическое лечение. При этом не отмечено снижения инфицирования наиболее значимыми видами бактерий и грамотрицательной флорой в целом, как это было показано в ряде исследований и продемонстрировано в рамках нашей группы оперированных пациентов. Данные результаты могут быть объяснены разнородностью подгруппы по методике и радикальности хирургического вмешательства (от полипотомии до радикальных операций, выполненных хирургами с разным опытом лечения детей с МВ и инструментально-технологическими возможностями).

Общей тенденцией явилось уменьшение значимости связей наличия ХРС с выделением тех или иных микроорганизмов с увеличением возраста.

Таким образом, изучение микробиологической характеристики респираторного тракта выявило ассоциацию между наличием ХРС и выделением клинически значимой грамотрицательной флоры, а также между наличием синегнойной инфекции и ХРС с назальным полипозом. С одной стороны, это позволяет подтвердить роль ОНП как места колонизации бактериями, с другой, наоборот – предположить развитие ХРС на фоне инфицирования более «агрессивной» флорой.

Следующим аспектом поиска взаимных связей ХРС и характеристик течения МВ в целом явилась оценка всего спектра осложнений муковисцидоза: наличие цирроза печени с портальной гипертензией и без, поражение печени без цирроза, муковисцидоз-зависимого сахарного диабета (МЗСД), аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО), синдрома потери солей (псевдо-Барттер синдром), пневмоторакса, легочного кровотечения, остеопороза, амилоидоза. Выявлена

зависимость наличия основных осложнений МВ от поражения верхних дыхательных путей (таблицы 23-25).

Таблица 23 – Распределение основных осложнений МВ в I группе сравнения, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Осложнение	Наличие/характеристика осложнения	Число детей, [группа I], абс.		Доля детей [группа I], %		Достоверность различий, <i>p</i>
		без ХРС	с ХРС	без ХРС	с ХРС	
Пневмото-ракс	0 – Нет	770	1234	99,4%	99,6%	<i>p</i> =0,361
	1 – Да, дренаж плевральной полости	5	3	0,6%	0,2%	
	2 – Да, наблюдение	0	1	0,0%	0,1%	
	3 – Да, лечение неизвестно	0	1	0,0%	0,1%	
	ИТОГО	775	1239	100,0%	100,0%	
Поражение печени	0 – Нет	621	870	80,6%	70,3%	<i>p</i> <0,001
	1 – цирроз печени с гипертензией	13	54	1,7%	4,4%	
	2 – цирроз печени без гипертензии	16	63	2,1%	5,1%	
	3 – цирроз печени, о гипертензии неизвестно	0	2	0,0%	0,2%	
	4 – поражение печени без цирроза	120	248	15,6%	20,0%	
	ИТОГО	770	1237	100,0%	100,0%	
Выраженное легочное кровотечение (более 250 мл)	0 – Нет	773	1232	100,0%	99,6%	<i>p</i> =0,077
	1 – Да, по крайней мере 1 раз	0	5	0,0%	0,4%	
	ИТОГО	773	1237	100,0%	100,0%	
АБЛА	0 – Нет	765	1205	99,1%	98,1%	<i>p</i> =0,084
	1 – Да	7	23	0,9%	1,9%	
	ИТОГО	772	1228	100,0%	100,0%	
СДИО	0 – Нет	748	1212	96,5%	97,8%	<i>p</i> =0,004
	1 – Да, госпитализация	18	8	2,3%	0,6%	
	2 – Да, без госпитализации	9	19	1,2%	1,5%	
	ИТОГО	775	1239	100,0%	100,0%	
Псевдо-Бартгер синдром	0 – Нет	706	1209	91,3%	97,8%	<i>p</i> <0,001
	1 – Да	67	27	8,7%	2,2%	
	ИТОГО	773	1236	100,0%	100,0%	
МЗСД	0 – диабета нет	767	1196	99,0%	96,5%	<i>p</i> =0,012
	1 – Да, лечение инсулином ежедневно	5	28	0,6%	2,3%	
	2 – Да, лечение таблетированными гипогликемическими препаратами	0	1	0,0%	0,1%	

	3 – Да, только диета	3	8	0,4%	0,6%	
	4 – Да, лечение неизвестно	0	6	0,0%	0,5%	
	ИТОГО	775	1239	100,0%	100,0%	
Остеопороз	0 – Нет	661	969	98,8%	97,7%	<i>p</i> =0,097
	1 – Да	8	23	1,2%	2,3%	
	ИТОГО	669	992	100,0%	100,0%	
Амилоидоз	0 – Нет	740	1184	99,5%	99,5%	<i>p</i> =0,921
	1 – Да	4	6	0,5%	0,5%	
	ИТОГО	744	1190	100,0%	100,0%	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 24 – Распределение основных осложнений МВ в II группе сравнения, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Осложнение	Наличие/характеристика осложнения	Число детей [группа II], абс.		Доля детей [группа II], %		Достоверность различий, <i>p</i>
		ХРС с НП	ХРС без НП	ХРС с НП	ХРС без НП	
Пневмоторакс	0 – Нет	699	528	99,7%	99,4%	<i>p</i> =0,430
	1 – Да, дренаж плевральной полости	2	1	0,3%	0,2%	
	2 – Да, наблюдение	0	1	0,0%	0,2%	
	3 – Да, лечение неизвестно	0	1	0,0%	0,2%	
	ИТОГО	701	531	100,0%	100,0%	
Поражение печени	0 – Нет	502	366	71,8%	68,9%	<i>p</i> =0,580
	1 – цирроз печени с гипертензией	33	21	4,7%	4,0%	
	2 – цирроз печени без гипертензии	36	27	5,2%	5,1%	
	3 – цирроз печени, о гипертензии неизвестно	1	1	0,1%	0,2%	
	4 – поражение печени без цирроза	127	116	18,2%	21,8%	
	ИТОГО	699	531	100,0%	100,0%	
Выраженное легочное кровотечение (более 250 мл)	0 – Нет	699	526	99,7%	99,4%	<i>p</i> =0,442
	1 – Да, по крайней мере 1 раз	2	3	0,3%	0,6%	
	ИТОГО	701	529	100,0%	100,0%	
АБЛА	0 – Нет	679	519	97,7%	98,7%	<i>p</i> =0,216
	1 – Да	16	7	2,3%	1,3%	
	ИТОГО	695	526	100,0%	100,0%	
СДИО	0 – Нет	685	520	97,7%	97,9%	<i>p</i> =0,794
	1 – Да, госпитализация	4	4	0,6%	0,8%	

	2 – Да, без госпитализации	12	7	1,7%	1,3%	
	ИТОГО	701	531	100,0%	100,0%	
Псевдо-Барттер синдром	0 – Нет	685	518	98,1%	97,6%	$p=0,479$
	1 – Да	13	13	1,9%	2,4%	
	ИТОГО	698	531	100,0%	100,0%	
МЗСД	0 – диабета нет	675	514	96,3%	96,8%	$p=0,262$
	1 – Да, лечение инсулином ежедневно	20	8	2,9%	1,5%	
	2 – Да, лечение таблетированными гипогликемическими препаратами	0	1	0,0%	0,2%	
	3 – Да, только диета	4	4	0,6%	0,8%	
	4 – Да, лечение неизвестно	2	4	0,3%	0,8%	
	ИТОГО	701	531	100,0%	100,0%	
Остеопороз	0 – Нет	526	436	97,2%	98,2%	$p=0,315$
	1 – Да	15	8	2,8%	1,8%	
	ИТОГО	541	444	100,0%	100,0%	
Амилоидоз	0 – Нет	674	503	99,3%	99,8%	$p=0,198$
	1 – Да	5	1	0,7%	0,2%	
	ИТОГО	679	504	100,0%	100,0%	

Примечание: Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 25 – Распределение основных осложнений МВ в III группе сравнения, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Осложнение	Наличие/ характеристика осложнения	Число детей [группа III], абс.		Доля детей [группа III], %		Достоверность различий, p
		оперированные	неоперированные	оперированные	неоперированные	
Пневмоторакс	0 – Нет	115	1123	100,0%	99,6%	$p=0,916$
	1 – Да, дренаж плевральной полости	0	3	0,0%	0,3%	
	2 – Да, наблюдение	0	1	0,0%	0,1%	
	3 – Да, лечение неизвестно	0	1	0,0%	0,1%	
	ИТОГО	115	1128	100,0%	100,0%	
Поражение печени	0 – Нет	83	790	72,8%	70,1%	$p=0,656$
	1 – цирроз печени с гипертензией	2	52	1,8%	4,6%	
	2 – цирроз печени без гипертензии	5	58	4,4%	5,1%	
	3 – цирроз печени, о гипертензии неизвестно	0	2	0,0%	0,2%	

	4 – поражение печени без цирроза	24	225	21,1%	20,0%	
	ИТОГО	114	1127	100,0%	100,0%	
Выраженное легочное кровотечение (более 250 мл)	0 – Нет	115	1121	100,0%	99,6%	<i>p</i> =0,474
	1 – Да, по крайней мере 1 раз	0	5	0,0%	0,4%	
	ИТОГО	115	1126	100,0%	100,0%	
АБЛА	0 – Нет	113	1096	98,3%	98,1%	<i>p</i> =0,915
	1 – Да	2	21	1,7%	1,9%	
	ИТОГО	115	1117	100,0%	100,0%	
СДИО	0 – Нет	111	1105	96,5%	98,0%	<i>p</i> =0,136
	1 – Да, госпитализация	0	8	0,0%	0,7%	
	2 – Да, без госпитализации	4	15	3,5%	1,3%	
	ИТОГО	115	1128	100,0%	100,0%	
Псевдо-Бартгер синдром	0 – Нет	112	1100	97,4%	97,8%	<i>p</i> =0,790
	1 – Да	3	25	2,6%	2,2%	
	ИТОГО	115	1125	100,0%	100,0%	
МЗСД	0 – диабета нет	105	1095	91,3%	97,1%	<i>p</i>=0,018
	1 – Да, лечение инсулином ежедневно	6	22	5,2%	2,0%	
	2 – Да, лечение таблетированными гипогликемическим и препаратами	0	1	0,0%	0,1%	
	3 – Да, только диета	2	6	1,7%	0,5%	
	4 – Да, лечение неизвестно	2	4	1,7%	0,4%	
	ИТОГО	115	1128	100,0%	100,0%	
Остеопороз	0 – Нет	85	887	98,8%	97,6%	<i>p</i> =0,458
	1 – Да	1	22	1,2%	2,4%	
	ИТОГО	86	909	100,0%	100,0%	
Амилоидоз	0 – Нет	103	1085	99,0%	99,5%	<i>p</i> =0,488
	1 – Да	1	5	1,0%	0,5%	
	ИТОГО	104	1090	100,0%	100,0%	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

При оценке основных осложнений муковисцидоза наибольшее число достоверных зависимостей выявлено при сравнении детей с ХРС и без него.

Это может быть обусловлено продемонстрированной ранее выраженной разницей в возрасте: дети с ХРС значительно старше, чем дети без ХРС, что

объясняет развитие других осложнений и проявлений МВ параллельно с поражением синоназальной области.

Выявлена зависимость между поражением печени и ОНП – чаще циррозы печени с портальной гипертензией ($n=54/4,4\%$), циррозы без портальной гипертензии ($n=63/5,1\%$) и поражение печени без цирроза ($n=248/20\%$) встречались в группе пациентов ХРС по сравнению с группой детей без ХРС ($n=15/1,7\%$, $p<0,001$; $n=16/2,1\%$, $p<0,001$; $n=120/15,6\%$, $p<0,001$ соответственно). Помимо фактора возраста определенную роль здесь может играть само по себе более тяжелое течение МВ, характеризующееся более выраженным поражением печени и верхних дыхательных путей, а также гепатотоксичность системной антибактериальной терапии, назначаемой по поводу частых обострений хронического бронхита и бронхо-легочных осложнений, которые как известно, связаны с нисходящим инфицированием из синоназальной области.

Пациенты без синусита чаще имели осложнение в виде синдрома дистальной интестинальной обструкции, потребовавшей госпитализации для ее разрешения ($p=0,004$).

Синдром потери солей чаще встречался у пациентов без синусита $n=67/8,7\%$ по сравнению с пациентами, страдающими синуситом $n=27/2,2\%$ ($p<0,001$). Последние два факта можно объяснить тем, что данные осложнения характерны для пациентов младшей возрастной группы, у которых ХРС еще не развился или остается еще недиагностированным в силу трудностей объективной визуализации (в т.ч. выполнения КТ ОНП без анестезиологического пособия).

Достоверно чаще в группе пациентов с ХРС встречается МЗСД с применением инсулина ($n=28/2,3\%$), чем у детей без ХРС ($n=5/0,6\%$) ($p=0,012$). Этот факт может быть также объяснен как фактором возраста, так и более тяжелого течения МВ.

Интересной находкой явилось более частое развитие сахарного диабета у детей, перенесших хирургическое вмешательство по сравнению с неоперированными пациентами. Так пациенты, которым выполнялись операции на

ОНП, чаще имели МЗСД с применением инсулина – $n=22/5,2\%$, по сравнению с неоперированными детьми этой группы ($n=6/2\%$) ($p=0,018$). Возможными причинами этого может быть корреляция тяжести течения МВ с потребностью в ринохирургическом лечении, а также гипотеза об операционном стрессе как пусковом факторе сахарного диабета.

По другим осложнениям муковисцидоза (пневмоторакс, легочное кровотечение, АБЛА, остеопороз, амилоидоз) в сравниваемых группах пациентов достоверной разницы не получено. Интересно, что при сравнении пациентов с двумя субфенотипами ХРС (ХРС с НП и ХРС без НП), несмотря на возрастную разницу этих подгрупп, ни по одному из оцениваемых параметров различия не достигали статистической значимости.

При оценке получаемой терапии выявлена разница в отношении применения антибактериальной ингаляционной терапии с антисинегнойной активностью, внутривенной антибактериальной терапии, применению азитромицина в субингибирующих дозировках с преобладанием в группе детей с ХРС.

Дети с хроническим синуситом также чаще получали ингаляционный маннитол и бронходилататоры. Кроме того, достоверно чаще у них применялись урсодезоксихолевая кислота, панкреатические ферменты, жирорастворимые витамины, ингибиторы протонной помпы (ИПП). Оценка применения дорназы альфа проводилась в группах в отношении различных дозировок и путей введения (таблицы 26-28).

Таблица 26 – Терапия в I группе сравнения, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Направление терапии	Факт проведения особенности терапии	Число детей [группа I], абс.		Доля детей [группа I], %		Достоверность различий, <i>p</i>
		без ХРС	с ХРС	без ХРС	с ХРС	
Ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия (>3 мес)	0 – Нет	197	286	25,8%	23,2%	<i>p</i> =0,177
	1 – Да	566	949	74,2%	76,8%	
	ИТОГО	763	1235	100,0%	100,0%	
Ингаляции маннитола (>3 мес)	0 – Нет	760	1145	98,4%	92,7%	<i>p</i> <0,001
	1 – Да	12	90	1,6%	7,3%	
	ИТОГО	772	1235	100,0%	100,0%	

Ингаляционные антибиотики (>3 мес)	0 – Нет	564	633	73,7%	51,7%	<i>p</i><0,001
	1 – Да	201	592	26,3%	48,3%	
	ИТОГО	765	1225	100,0%	100,0%	
Внутривенные антибиотики (более 1 курса)	0 – Нет	591	839	78,5%	68,6%	<i>p</i><0,001
	1 – Да	162	384	21,5%	31,4%	
	ИТОГО	753	1223	100,0%	100,0%	
Таблетированные антибиотики (более 1 курса)	0 – Нет	374	568	49,1%	46,4%	<i>p</i> =0,234
	1 – Да	387	656	50,9%	53,6%	
	ИТОГО	761	1224	100,0%	100,0%	
Неинвазивная вентиляция легких (>3 мес)	0 – Нет	770	1236	99,6%	99,8%	<i>p</i> =0,559
	1 – Да	3	3	0,4%	0,2%	
	ИТОГО	773	1239	100,0%	100,0%	
Бронходилататор (>3 мес)	0 – Нет	508	735	66,5%	59,5%	<i>p</i>=0,002
	1 – Да	256	501	33,5%	40,5%	
	ИТОГО	764	1236	100,0%	100,0%	
Кислород (>3мес)	0 – Нет	755	1210	97,7%	97,8%	<i>p</i> =0,830
	1 – Да	18	27	2,3%	2,2%	
	ИТОГО	773	1237	100,0%	100,0%	
Дорназа альфа (>3 мес)	0 – Нет	28	6	3,6%	0,5%	<i>p</i><0,001
	1 – Да	33	24	4,3%	1,9%	
	2 – 2,5мг 1 раз/сут	696	713	90,3%	57,6%	
	3 – 2,5 мг 2 раза/сут. (вторая ингаляция через мунштук)	2	5	0,3%	0,4%	
	4 – 2,5 мг 2 раза/сут. (вторая ингаляция через PariSinus®)	12	489	1,6%	39,5%	
	ИТОГО	771	1237	100,0%	100,0%	
	Итого	771	1237	100,0%	100,0%	
Ингаляционные стероиды (>3 мес)	0 – Нет	724	1126	93,5%	91,0%	<i>p</i>=0,043
	1 – Да	50	111	6,5%	9,0%	
	ИТОГО	774	1237	100,0%	100,0%	
Таблетированные стероиды (>3 мес)	0 – Нет	763	1214	98,6%	98,1%	<i>p</i> =0,458
	1 – Да	11	23	1,4%	1,9%	
	ИТОГО	774	1237	100,0%	100,0%	
Азитромицин или другие макролиды (>3 мес)	0 – Нет	654	881	86,3%	72,2%	<i>p</i><0,001
	1 – Да	104	339	13,7%	27,8%	
	ИТОГО	758	1220	100,0%	100,0%	
Урсодезоксихолевая кислота (>3 мес)	0 – Нет	85	45	11,0%	3,6%	<i>p</i><0,001
	1 – Да	686	1191	89,0%	96,4%	
	ИТОГО	771	1236	100,0%	100,0%	

Панкреатические ферменты (>3 мес)	0 – Нет	67	64	8,7%	5,2%	<i>p=0,002</i>
	1 – Да	706	1172	91,3%	94,8%	
	ИТОГО	773	1236	100,0%	100,0%	
Ингибиторы протонной помпы (>3 мес)	0 – Нет	656	971	86,9%	80,0%	<i>p<0,001</i>
	1 – Да	99	242	13,1%	20,0%	
	ИТОГО	755	1213	100,0%	100,0%	
Жирорастворимые витамины (>3 мес)	0 – Нет	73	55	9,7%	4,5%	<i>p<0,001</i>
	1 – Да	682	1166	90,3%	95,5%	
	ИТОГО	755	1221	100,0%	100,0%	
Кинезитерапия (>3мес)	0 – Нет	101	189	13,5%	15,6%	<i>p=0,209</i>
	1 – Да	646	1023	86,5%	84,4%	
	ИТОГО	747	1212	100,0%	100,0%	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p<0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 27 – Терапия во II группе сравнения, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Направление терапии	Факт проведения особенности терапии	Число детей [группа II], абс.		Доля детей [группа II], %		Достоверность различий, <i>p</i>
		ХРС с НП	ХРС без НП	ХРС с НП	ХРС без НП	
Ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия (>3 мес)	0 – Нет	165	121	23,6%	22,8%	<i>p=0,740</i>
	1 – Да	533	409	76,4%	77,2%	
	ИТОГО	698	530	100,0%	100,0%	
Ингаляции маннитола (>3 мес)	0 – Нет	630	508	90,3%	95,8%	<i>p<0,001</i>
	1 – Да	68	22	9,7%	4,2%	
	ИТОГО	698	530	100,0%	100,0%	
Ингаляционные антибиотики (>3 мес)	0 – Нет	330	299	47,6%	57,1%	<i>p=0,001</i>
	1 – Да	364	225	52,4%	42,9%	
	ИТОГО	694	524	100,0%	100,0%	
Внутривенные антибиотики (более 1 курса)	0 – Нет	454	382	65,6%	72,9%	<i>p=0,007</i>
	1 – Да	238	142	34,4%	27,1%	
	ИТОГО	692	524	100,0%	100,0%	
Таблетированные антибиотики (более 1 курса)	0 – Нет	320	243	46,2%	46,3%	<i>p=0,988</i>
	1 – Да	372	282	53,8%	53,7%	
	ИТОГО	692	525	100,0%	100,0%	
Неинвазивная вентиляция легких (>3мес)	0 – Нет	700	529	99,9%	99,6%	<i>p=0,409</i>
	1 – Да	1	2	0,1%	0,4%	
	ИТОГО	701	531	100,0%	100,0%	
Бронходилататор (>3мес)	0 – Нет	404	329	57,8%	62,1%	<i>p=0,130</i>
	1 – Да	295	201	42,2%	37,9%	
	ИТОГО	699	530	100,0%	100,0%	
Кислород (>3мес)	0 – Нет	685	518	97,9%	97,7%	<i>p=0,886</i>
	1 – Да	15	12	2,1%	2,3%	
	ИТОГО	700	530	100,0%	100,0%	

Дорназа альфа (>3мес)	0 – Нет	4	2	0,4%	0,0%	<i>p</i><0,001
	1 – Да	14	10	1,9%	2,6%	
	2 – 2,5мг 1 раз/сут	295	412	77,6%	33,0%	
	3 – 2,5 мг 2 раза/сут. (вторая ингаляция через мунштук)	4	1	0,2%	0,0%	
	4 – 2,5 мг 2 раза/сут. (вторая ингаляция через PariSinus®)	382	106	54,6%	20,0%	
	ИТОГО	699	531	100,0%	100,0%	
Ингаляционные стероиды (>3мес)	0 – Нет	615	505	88,0%	95,1%	<i>p</i><0,001
	1 – Да	84	26	12,0%	4,9%	
	ИТОГО	699	531	100,0%	100,0%	
Таблетированные стероиды (>3 мес)	0 – Нет	682	525	97,4%	99,1%	<i>p</i>=0,037
	1 – Да	18	5	2,6%	0,9%	
	ИТОГО	700	530	100,0%	100,0%	
Азитромицин или другие макролиды (>3 мес)	0 – Нет	469	408	68,2%	77,7%	<i>p</i><0,001
	1 – Да	219	117	31,8%	22,3%	
	ИТОГО	688	525	100,0%	100,0%	
Урсодезоксихолевая кислота (>3 мес)	0 – Нет	17	27	2,4%	5,1%	<i>p</i>=0,013
	1 – Да	682	503	97,6%	94,9%	
	ИТОГО	699	530	100,0%	100,0%	
Панкреатические ферменты (>3 мес)	0 – Нет	29	34	4,1%	6,4%	<i>p</i> =0,070
	1 – Да	672	494	95,9%	93,6%	
	ИТОГО	701	528	100,0%	100,0%	
Ингибиторы протонной помпы (>3 мес)	0 – Нет	538	426	79,0%	81,1%	<i>p</i> =0,357
	1 – Да	143	99	21,0%	18,9%	
	ИТОГО	681	525	100,0%	100,0%	
Жирорастворимые витамины (>3 мес)	0 – Нет	22	32	3,2%	6,1%	<i>p</i>=0,016
	1 – Да	665	495	96,8%	93,9%	
	ИТОГО	687	527	100,0%	100,0%	
Кинезитерапия (>3 мес)	0 – Нет	110	79	16,2%	15,0%	<i>p</i> =0,576
	1 – Да	569	447	83,8%	85,0%	
	ИТОГО	679	526	100,0%	100,0%	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 28 – Терапия в III группе сравнения, по данным Регистра пациентов с МВ в РФ 2021 года

Направление терапии	Факт проведения и особенности терапии	Число детей [группа III], абс.		Доля детей [группа III], %		Достоверность различий, <i>p</i>
		оперированные	неоперированные	оперированные	неоперированные	
Ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия (>3 мес)	0 – Нет	16	270	13,9%	24,0%	<i>p</i> =0,014
	1 – Да	99	854	86,1%	76,0%	
	ИТОГО	115	1124	100,0%	100,0%	
Ингаляции маннитола (>3 мес)	0 – Нет	102	1047	89,5%	93,1%	<i>p</i> =0,159
	1 – Да	12	78	10,5%	6,9%	
	ИТОГО	114	1125	100,0%	100,0%	
Ингаляционные антибиотики (>3 мес)	0 – Нет	61	574	53,0%	51,5%	<i>p</i> =0,757
	1 – Да	54	540	47,0%	48,5%	
	ИТОГО	115	1114	100,0%	100,0%	
Внутривенные антибиотики (более 1 курса)	0 – Нет	72	769	63,2%	69,1%	<i>p</i> =0,194
	1 – Да	42	344	36,8%	30,9%	
	ИТОГО	114	1113	100,0%	100,0%	
Таблетированные антибиотики (более 1 курса)	0 – Нет	37	532	32,2%	47,8%	<i>p</i> =0,001
	1 – Да	78	581	67,8%	52,2%	
	ИТОГО	115	1113	100,0%	100,0%	
Неинвазивная вентиляция легких (>3 мес)	0 – Нет	115	1125	100,0%	99,7%	<i>p</i> =0,580
	1 – Да	0	3	0,0%	0,3%	
	ИТОГО	115	1128	100,0%	100,0%	
Бронходилататор (>3 мес)	0 – Нет	66	671	57,4%	59,6%	<i>p</i> =0,639
	1 – Да	49	454	42,6%	40,4%	
	ИТОГО	115	1125	100,0%	100,0%	
Кислород (>3 мес)	0 – Нет	112	1102	97,4%	97,9%	<i>p</i> =0,738
	1 – Да	3	24	2,6%	2,1%	
	ИТОГО	115	1126	100,0%	100,0%	
Дорназа альфа (>3 мес)	0 – Нет	0	6	0,0%	0,5%	<i>p</i> <0,001
	1 – Да	3	21	2,6%	1,9%	
	2 – 2,5 мг 1 раз/сут	38	677	33,0%	60,1%	
	3 – 2,5 мг 2 раза/сут (вторая ингаляция через мунштук)	0	5	0,0%	0,4%	
	4 – 2,5 мг 2 раза/сут. (вторая ингаляция через PariSinus®)	74	417	64,3%	37,0%	
	ИТОГО	115	1126	100,0%	100,0%	

Ингаляционные стероиды (>3 мес)	0 – Нет	101	1028	87,8%	91,3%	<i>p</i> =0,216
	1 – Да	14	98	12,2%	8,7%	
	ИТОГО	115	1126	100,0%	100,0%	
Таблетированные стероиды (>3 мес)	0 – Нет	112	1106	98,2%	98,1%	<i>p</i> =0,934
	1 – Да	2	21	1,8%	1,9%	
	ИТОГО	114	1127	100,0%	100,0%	
Азитромицин или другие макролиды (>3 мес)	0 – Нет	79	804	68,7%	72,5%	<i>p</i> =0,387
	1 – Да	36	305	31,3%	27,5%	
	ИТОГО	115	1109	100,0%	100,0%	
Урсодезоксихолевая кислота (>3 мес)	0 – Нет	0	45	0,0%	4,0%	<i>p</i>=0,029
	1 – Да	115	1080	100,0%	96,0%	
	ИТОГО	115	1125	100,0%	100,0%	
Панкреатические ферменты (>3 мес)	0 – Нет	4	60	3,5%	5,3%	<i>p</i> =0,403
	1 – Да	110	1066	96,5%	94,7%	
	ИТОГО	114	1126	100,0%	100,0%	
Ингибиторы протонной помпы (>3 мес)	0 – Нет	85	889	74,6%	80,6%	<i>p</i> =0,125
	1 – Да	29	214	25,4%	19,4%	
	ИТОГО	114	1103	100,0%	100,0%	
Жирорастворимые витамины (>3 мес)	0 – Нет	3	52	2,6%	4,7%	<i>p</i> =0,306
	1 – Да	112	1058	97,4%	95,3%	
	ИТОГО	115	1110	100,0%	100,0%	
Кинезитерапия (>3 мес)	0 – Нет	11	179	9,6%	16,3%	<i>p</i> =0,060
	1 – Да	104	922	90,4%	83,7%	
	ИТОГО	115	1101	100,0%	100,0%	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона.

При анализе частоты применения ингаляций гипертонического солевого раствора зарегистрировано отсутствие разницы между подгруппами пациентов с ХРС и без ХРС, а также в зависимости от его субфенотипа, однако оперированные пациенты достоверно чаще получали данный вид терапии ($p=0,014$). Эту особенность можно объяснить более тяжелым течением МВ или более выраженным поражением нижних отделов респираторного тракта на фоне более «агрессивного» ХРС, потребовавшего хирургического лечения. Фактор возрастной прогрессии дыхательной недостаточности в данном случае не может считаться ведущим, так как достоверной разницы в возрасте оперированных и неоперированных пациентов получено не было (таблица 15).

Выявлено преобладание пациентов, получающих ингаляционный маннитол среди детей с ХРС по сравнению с детьми без ХРС ($p < 0,001$) и с ХРС с НП по

сравнению с ХРС без НП ($p<0,001$), однако отсутствие подобной разницы между оперированными и неоперированными пациентами ($p=0,159$) скорее отражает возрастную динамику назначения этого препарата, но не связь с тяжестью поражения ОНП. Назначение маннитола в ингаляциях имеет возрастные ограничения и применяется у детей не ранее 8 лет.

Установлено, что чаще пациенты с ХРС, а среди них дети с ХРС с НП, получали ингаляционную антибактериальную терапию: 48,3% ($n=592$) по сравнению с пациентами без риносинусита 26,3% ($n=201$) ($p<0,001$) и 52,4% ($n=364$) с назальным полипозом по сравнению с 42,9% ($n=225$) без такового ($p=0,001$).

Также было показано, что пациенты с ХРС чаще получали внутривенную антибактериальную терапию (31,4%) в отличие от пациентов без ХРС 21,5% ($p<0,001$). Была получена значимая разница в применении внутривенной антибактериальной терапии и среди пациентов II группы сравнения – 34,4% пациента с полипозом против 27,1% пациента без полипоза ($p=0,007$).

Отличие по этим параметрам в зависимости от факта выполнения хирургического вмешательства на ОНП (III группа сравнения) отсутствовало.

Полученные результаты отражают как увеличение распространенности поражения верхних дыхательных путей и смену возбудителей в сторону более значимых и резистентных с возрастом, так и более «неблагоприятный» микробиологический статус у пациентов детского возраста на фоне развития ХРС, особенно с назальным полипозом.

Азитромицин в субингибирующих дозах и ингаляционные кортикостероиды с противовоспалительной целью также чаще получали пациенты с синуситом ($p<0,001$ и $p=0,043$ соответственно) и дети с ХРС с НП по сравнению с детьми без полипоза ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Кроме того, во II группе сравнения достоверно чаще у пациентов с ХРС с НП применялись и таблетированные глюкокортикостероиды ($p=0,037$). Отличий по данным направлениям терапии в III группе сравнения (оперированные/неоперированные) получено не было.

Панкреатические ферменты ($p=0,002$), ингибиторы протонной помпы ($p<0,001$), жирорастворимые витамины ($p<0,001$) чаще получали пациенты с хроническими синуситами, что можно связать с большим числом детей в этой подгруппе с «тяжелыми» генотипами и, соответственно, наличием панкреатической недостаточности.

Регистрация статистически значимой зависимости между частотой назначения урсодезоксихолевой кислоты и наличием ХРС ($p<0,001$), его полипозным субфенотипом ($p=0,013$) и потребностью в хирургическом лечении ($p=0,029$) соотносится с большей частотой поражения печени, продемонстрированной ранее (таблица 23), у детей с ХРС на фоне МВ.

Ожидаемые результаты были получены при анализе различных режимов использования дорназы альфа – единственного препарата, обладающего максимальным уровнем доказательности эффективности в отношении лечения МВ-ассоциированного ХРС.

В I группе сравнения дети с хроническим синуситом чаще получали дорназу альфа в двойной дозировке (вторую дозу через ингалятор с пульсирующей подачей аэрозоля PariSinus®) ($n=489/39,5\%$), чем дети без синусита ($n=12/1,6\%$) ($p<0,001$). С одной стороны, это отражает осведомленность многих врачей (специалистов по оказанию помощи пациентам с МВ и/или оториноларингологов) о необходимости использования данной лечебной опции в терапии поражения ОНП у детей с МВ, с другой – назначение препарата лишь у 39,5% пациентов говорит о недостаточности использования этого вида лечения ХРС на фоне МВ. Полученные нами данные при анкетировании Центров муковисцидоза и приведенные в главе 4 (назначение дорназы альфа ингаляционно интраназально практикует 87,9% респондентов), свидетельствуют о стремительном увеличении назначения препарата в 2022-2024 гг. по сравнению с 2021. Вероятно, это связано с разработкой и внедрением с 2019 г. отечественного биосимиляра зарубежного оригинального препарата дорназы альфа и росте информированности врачей о данном подходе в терапии.

Во II группе сравнения дети с ХРС с НП получали дорназу альфа с пульсирующей подачей аэрозоля чаще – $n=382/54,6\%$, чем без полипоза –

$n=106/20,0\%$ ($p<0,001$). Данный факт может свидетельствовать об относительно позднем старте терапии, т.к. использование препарата на фоне выраженного полипоза потенциально менее эффективно в связи с нарушением проходимости полости носа и соустьев ОНП.

В третьей группе сравнения оперированные пациенты с ХРС получали дорназу альфа в форме ингаляций с пульсирующей подачей аэрозоля чаще и составили 63,4% ($n=74$), в то время, когда в группе неоперированных эта доля составила 37% ($n=417$) ($p<0,001$). Таким образом, при назначении препарата учитывалась одна из целей ринохирургического лечения – создание путей и анатомических условий для осуществления эффективной топической, в т.ч. ингаляционной, терапии ХРС, а дорназа альфа входит в стандартный спектр послеоперационных рекомендаций в оториноларингологических отделениях, выполняющих хирургическое лечение детей с МВ.

Различий между использованием таких видов лечения, как неинвазивная вентиляция легких, оксигенотерапия, кинезитерапия ни в одной из групп сравнения получено не было.

Заключение

Статистический анализ таких относительно «больших данных», как национальный Регистр пациентов, открывает новые возможности в установлении неизвестных ранее взаимосвязей между различными аспектами патогенеза, течения и терапии муковисцидоза. Включение в Регистр информации не только о наличии или отсутствии установленного диагноза «хронический риносинусит», но и о его субфенотипе (с 2020 г.) и факте выполнения ринохирургического вмешательства (в т.ч. как суррогатный критерий тяжести заболевания) (с 2021 г.) позволило провести анализ в соответствующих подгруппах.

В результате противопоставления подгрупп детей с ХРС и без него; с ХРС с назальным полипозом и без полипоза; с ХРС, потребовавших хирургического лечения, и неоперированных пациентов были выявлены следующие взаимосвязи (таблица 29).

Таблица 29 – 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>	$p<0,001$	$p=0,015$	
MRSA	$p=0,022$		
MSSA	$p=0,030$		$p<0,001$
<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>	$p=0,002$		
Интегральное наличие грамотрицательной флоры	$p=0,001$		
Осложнения муковисцидоза			
Поражение печени	$p<0,001$		
СДИО	$p=0,004$		
Псевдо-Барттер синдром	$p<0,001$		
Муковисцидоз-зависимый сахарный диабет	$p=0,012$		$p=0,012$
Терапия муковисцидоза			
Ингаляции гипертонического 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 (более 1 курса)	$p<0,001$	$p=0,007$	
Таблетированные антибиотики (более 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)		$p=0,037$	

Азитромицин или другие 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)	$p<0,001$	$p=0,016$	

Таким образом было показано, что пациенты с ХРС достоверно старше, а возрастное распределение ХРС без НП и ХРС с НП позволяет предположить, что два этих субфенотипа риносинусита являются последовательными стадиями одного и того же воспалительного 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 муковисцидоза несмотря на то, что ХРС развивается у подавляющего числа пациентов независимо от «тяжести» генетического варианта, ХРС с НП и потребность в хирургическом лечении (как критерии более «агрессивного» течения) сопряжены с «тяжелыми» генотипами.

Пациенты с ХРС имеют достоверно более низкий нутритивный статус и показатели физического развития, чем дети без ХРС. Это в очередной раз отражает негативное влияние нарушения носового дыхания на развитие ребенка, а с другой стороны – сочетание ХРС и низких значений ИМТ однонаправленно характеризуют более тяжелое течение МВ.

Анализ микробиологического статуса выявил ассоциацию между наличием ХРС и выделением клинически значимой грамотрицательной флоры, а также между инфицированием *Pseudomonas aeruginosa* и ХРС с назальным полипозом. 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 МВ-ассоциированным ХРС достоверно более характерно развитие таких осложнений, как поражение печени (с циррозом и без него) и муковисцидоз-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 (зачастую взаимно) с признаками более тяжелого течения МВ. Знание этого в какой-то мере может быть использовано в прогнозировании прогрессии клиники болезни и организации превентивных терапевтических мер.

Продемонстрированная высокая распространенность ХРС у пациентов с МВ и тесная патогенетическая связь с поражением других органов позволяет 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 использование термина «муковисцидоз-ассоциированный хронический риносинусит».

ГЛАВА 6. ЛУЧЕВАЯ СЕМИОТИКА ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА И ПОИСК ГЕНОТИП-ФЕНОТИПИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ В ПОРАЖЕНИИ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Компьютерная томография околоносовых пазух считается «золотым стандартом» визуализации данной анатомической зоны при воспалительном/неопухоловом генезе патологических изменений. При МВ-ассоциированном ХРС КТ ОНП также позволяет наилучшим образом судить о характере и распространенности поражения, преодолевая ограничения эндоскопической диагностики. В зарубежных публикациях достаточно широко освещены вопросы особенностей КТ-картины ОНП на фоне МВ (подробно описаны в разделе 1.2.4), однако результаты нашей работы продемонстрировали недостаточное внимание со стороны многих исследователей к ряду высоко патогномоничных признаков. Кроме того, распределение патогенных вариантов гена *CFTR* в российской когорте больных и наличие «эндемичных», или мажорных для региона, мутаций, которые, вероятно, могли бы иметь специфические характеристики поражения верхних дыхательных путей, обосновали выполнение этой части работы.

В ходе исследования был накоплен большой цифровой архив компьютерных томограмм ОНП 570 детей с МВ. В отношении ряда детей имеется динамический архив КТ с исследованиями, выполненными в разном возрасте, что представляет интерес с точки зрения оценки прогрессирования болезни.

Учитывая большое число характеристик, по которым совместно со специалистами в области лучевой диагностики производилась оценка результатов КТ, и ее трудоемкость, нами была проведена рандомизация исследований за счет функции генерации случайных чисел и отобрана 1/3 томограмм, т.е. 190.

Для сопоставимости рентгенологической картины включались только компьютерные томограммы неоперированных на момент исследования пациентов, а также не получавших терапию *CFTR*-модуляторами (таргетную терапию).

В отношении всех отобранных пациентов мы располагали данными о патогенном варианте гена *CFTR* и, соответственно, о классе мутаций и «тяжести» генотипа, исходном показателе уровня хлоридов пота/проводимости пота (ммоль/л) на момент постановки диагноза. В отношении оперированных после выполнения КТ детей – интраоперационном микробиологическом статусе ОНП (n=57).

Отдельно проанализированы архивы пациентов в динамике, а также подробно описаны КТ ОНП детей с мажорными генетическими вариантами МВ, характерными для Российской Федерации.

Спектр характеристик был основан как на стандартных для подобных исследований параметрах, так и на нашем опыте диагностических находок у детей с МВ, и был значительно шире большинства аналогичных зарубежных работ. Помимо пола и возраста на момент выполнения КТ, он включал: оценку по LMS в модификации Zinreich (как более чувствительную по сравнению с базовой балльной системой) [256; 257; 258], наличие гипоплазии лобных и клиновидных пазух, наличие медиализации носовой стенки ВЧП (псевдомукопицеле), 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 такие редко учитываемые явления, как деструкцию кости в проекции слезных путей или их компрессию, наличие «естественного контрастирования» мягкотканного субстрата в ОНП и его денситометрические характеристики. Помимо этого, в зону сканирования в большинстве случаев (n=184 (96,8%)) входили височные кости, в связи с чем оценивалась пневматизация полостей среднего уха и тип строения сосцевидного отростка (результаты этого раздела анализа будут представлены в главе, посвященной состоянию слуха у детей с МВ).

Для уточнения возрастных особенностей прогрессии МВ-ассоциированного ХРС дети были разделены на 3 группы:

- до 6 лет (n=60/31,6%);
- с 6 до 12 лет (n=78/41,0%);
- с 12 до 18 лет (n=52/27,4%).

С целью поиска генотип-фенотипических корреляций было сформировано 3 подгруппы на основе генотипа и соответствующей его «тяжести» (из анализа исключены пациенты, у которых секвенированы генетические варианты с неизвестным клиническим значением (такие как, G194R и др.) или не удалось идентифицировать второй ген (исключено 10 пациентов):

1. «тяжелая»/«тяжелая» мутация (за исключением гомозигот по F508del) (n=87/48,3%);
2. «мягкие» мутации (как минимум, одна «мягкая» мутация, определяющая остаточную функцию хлорного канала) (n=36/20,0%);
3. гомозиготы по варианту F508del (как самый распространенный генетический вариант, традиционно используемый в качестве «контроля») (n=57/31,7%).

Кроме того, производилось и парное сравнение «тяжелых» (включая гомозигот по F508del) и «мягких» генотипов (144/80% и 36/20% пациентов соответственно).

Таким образом, в эту часть анализа вошло 180 пациентов.

Отдельное внимание уделялось генотипам с участием мажорных для РФ мутаций гена *CFTR*: E92K (т.н. «чувашская»), CFTRdele2,3 (т.н. «славянская»), W1282X (т.н. «карачаево-черкесская»), 1677delTA (т.н. «кавказская»), R1066 (т.н. «сибирская»), а также мутаций, характерных для славян: L128ins, W1282R, 2184insA, 2143delT, 3272-16T>A (последняя характерна для славян и финно-угоров).

Нами было принято решение об отсутствии необходимости формирования контрольной группы пациентов с ХРС без МВ, т.к. лучевая семиотика неспецифического поражения ОНП широко известна.

6.1. Общая характеристика КТ-изменений околоносовых пазух у детей с муковисцидозом

При оценке отобранных 190 результатов КТ ОНП медиана возраста детей на момент обследования составила 7,0 (5,0;12,0) лет. Гендерное распределение

оказалось близкое к равному: 97 (51,1%) мальчиков и 93 (48,9%) девочки ($p=0,845$). Распространенность анализируемых признаков в общей выборке представлена в таблице 30. Следует отметить, что ряд характеристик возможно было оценить только при наличии мягкотканного режима выполнения МСКТ. Прежде всего, это касается выявления «естественного контрастирования» содержимого ВЧП и его денситометрия. У 47 (24,7%) пациентов данный режим отсутствовал или была выполнена КЛКТ.

Таблица 30 – 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%

Медиана денситометрических показателей «естественного контрастирования» мягкотканного субстрата ВЧП составила 77,5 [68,5;85,0] HU. Поскольку при денситометрии в разных участках содержимого ВЧП показатели колебались, у каждого пациента отмечали минимальную и максимальную рентгенологическую плотность очага. Так медиана минимальной плотности составила 55,0 [45,0;60,0] HU, медиана максимальной – 100,0 [87,0;112,0] HU. Таким образом, ориентируясь на крайние значения межквартильных интервалов, можно говорить о том, что рентгенологическая плотность очага «естественного контрастирования» колеблется от 45 до 112 HU. Данный рентгенологический 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). Это оказалось самым частым признаком, выявляемым почти у всех (97,9%) детей с МВ, на который чаще всего не обращают внимание как специалисты по лучевой диагностике, так и оториноларингологи (рисунок 17.).

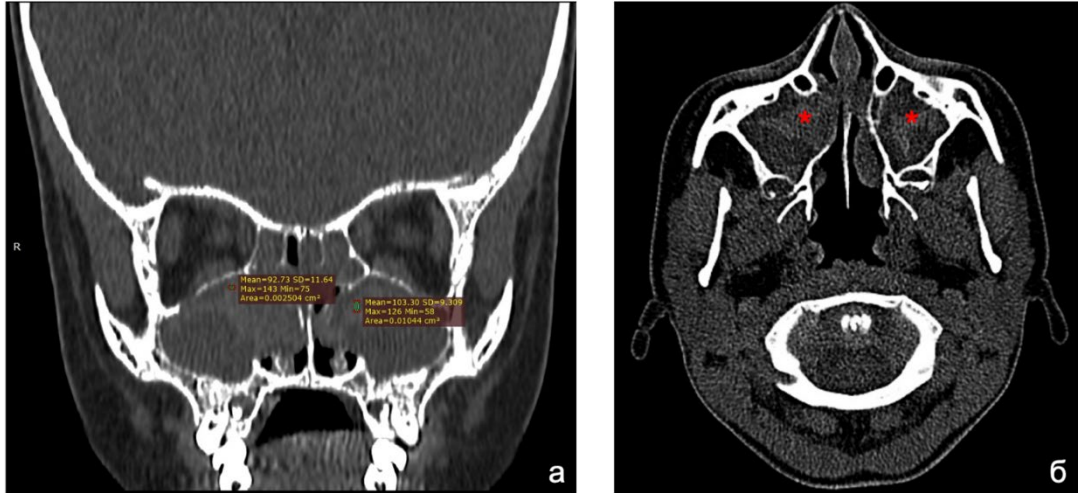


Рисунок 17 – КТ-картина «естественного контрастирования» содержимого ВЧП у детей с МВ, «мягкотканное окно»: (а) коронарная проекция, при денситометрии в разных участках очагов «естественного контрастирования» определена средняя рентгенологическая плотность 92,73HU и 103,30HU; (б) аксиальная проекция (участки «естественного контрастирования» обозначены красной звездочкой)

Асимметричное/одностороннее поражение, по нашим наблюдениям, характерно для пациентов более младшего возраста и является этапом формирования двустороннего ХРС. При этом зачастую развитие псевдомукопиоцеле ВЧП и/или назальный полипоз, настолько выражены сначала с одной стороны, что приводят к деформации перегородки носа в противоположную, еще интактную, сторону. Для проверки данной гипотезы нами был проведен возрастной анализ среди пациентов с асимметричным поражением и искривлением перегородки носа (таблица 31).

Таблица 31 – Возрастное распределение детей с односторонним/ асимметричным поражением ОНП и искривлением перегородки носа на фоне МВ-ХРС

Признак	Наличие признака	Возраст, лет			Достоверность различий, <i>p</i>
		до 6	с 6 до 12	с 12 до 18	
Одностороннее/асимметричное поражение, абс. (%)	Да	11 (18,3%)	7 (9,0%)	1 (1,9%)	<i>p</i>=0,014
	Нет	49(81,7%)	71 (91,0%)	51 (98,1%)	

Искривление перегородки носа, абс. (%)	Да	10 (16,7%)	18 (23,1%)	30 (57,7%)	<i>p</i><0,001
	Нет	50 (83,3%)	60 (76,9%)	22 (42,3%)	
Итого, абс. (%)		60 (100%)	78 (100%)	52 (100%)	190 (100%)

Примечание: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

Из таблицы видно, что статистически значимы как снижение с возрастом доли детей с односторонним/асимметричным поражением ОНП, так и рост доли пациентов с искривлением перегородки носа. Более подробный параллельный анализ этих признаков в зависимости от возраста можно изобразить следующим образом (рисунок 18).

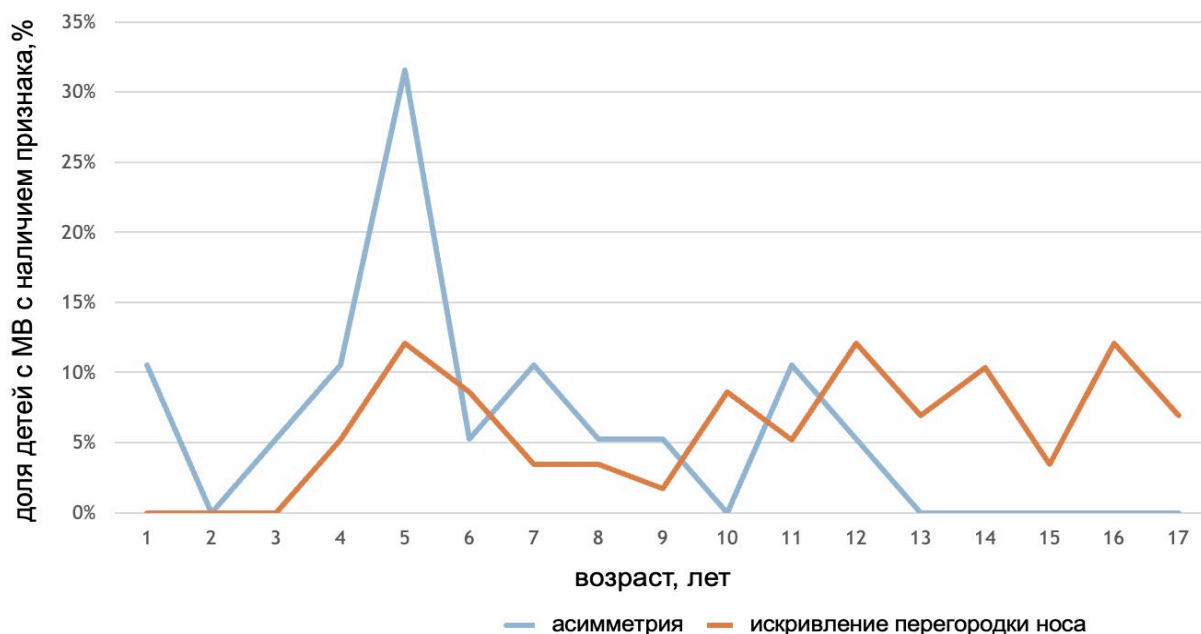


Рисунок 18 – Возрастное распределение одностороннего/асимметричного поражения ОНП и искривления перегородки носа на фоне МВ-ассоциированного ХРС

Видно, что пик асимметрии поражения ОНП и формирования искривления перегородки носа приходится на возраст 4-6 лет, что подтверждает наши наблюдения и говорит о правильности выдвинутой гипотезы. В возрасте старше 13 лет картина одностороннего/асимметричного патологического процесса в ОНП нам уже не встречалась.

Типичный пример подобной картины, а также характерной возрастной прогрессии ХРС в динамике представлен на рисунках 19, 20. Интересен случай пациента с гигантским псевдомукопиоцеле буллезно измененной средней носовой раковины, которое привело к резкому смещению перегородки носа, потребовавшей одномоментного выполнения септопластики (пациент изначально направлен с подозрением на менингоцеле переднего основания черепа) (рисунок 21).

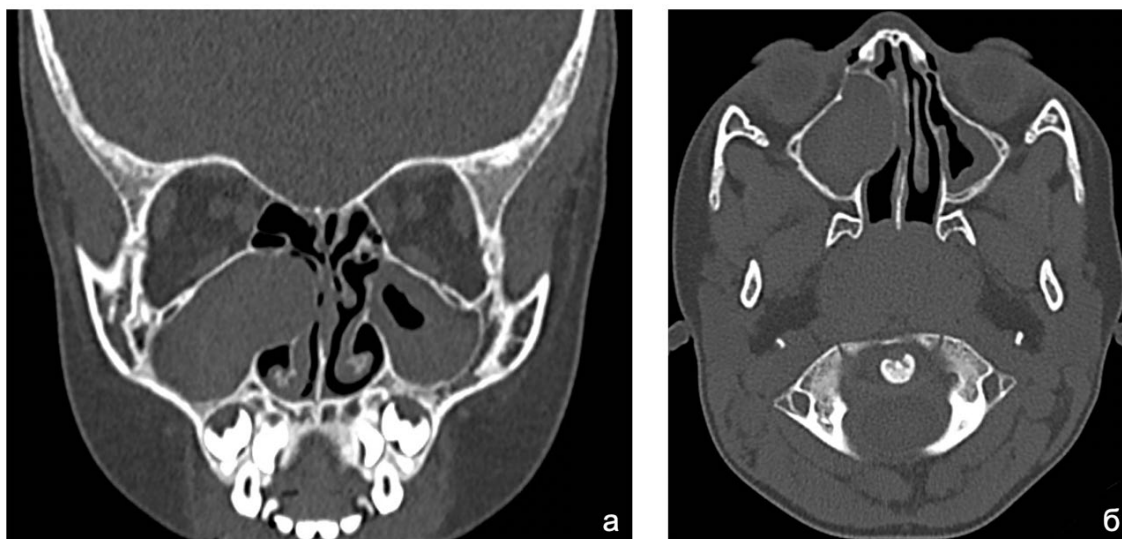


Рисунок 19 – Пример типичной КТ-картины асимметричного поражения ОНП на фоне МВ: выраженная медиализация стенки ВЧП (формирование псевдо-мукопиоцеле) с давлением на перегородку носа справа у пациентки 5 лет (генотип 1677delTA/CFTRdele 2,3, сочетание двух «тяжелых» мутаций). (а) коронарная проекция; (б) аксиальная проекция

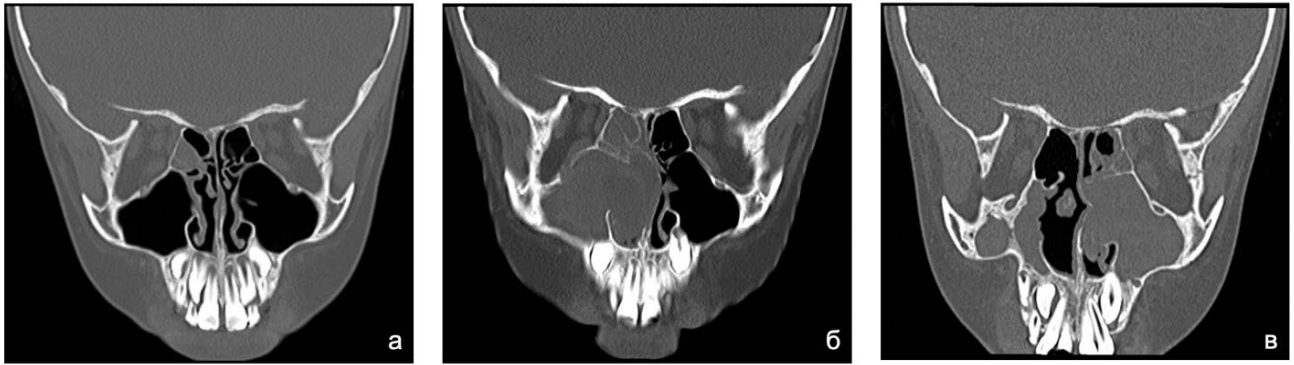


Рисунок 20 – Динамика КТ-картины ОНП у пациента с МВ (генотип F508del/CFTRdele 2,3, сочетание двух «тяжелых» мутаций): (а) возраст 6 лет, ОНП представляются практически интактными с началом поражения клеток решетчатого лабиринта, перегородка носа по средней линии; (б) возраст 7 лет, сформировано одностороннее псевдомукопиоцеле ВЧП справа, смещение перегородки носа в противоположную сторону за счет патологического процесса; (в) возраст 9 лет, через 2 года после эндоскопической операции на ОНП справа: клетки решетчатого лабиринта справа на уровне среза интактны, ВЧП справа уменьшена в размере, заполнена мягкотканым субстратом; картина МВ-ассоциированного ХРС слева с сохранением сформированного ранее искривления перегородки носа влево (коронарные проекции)

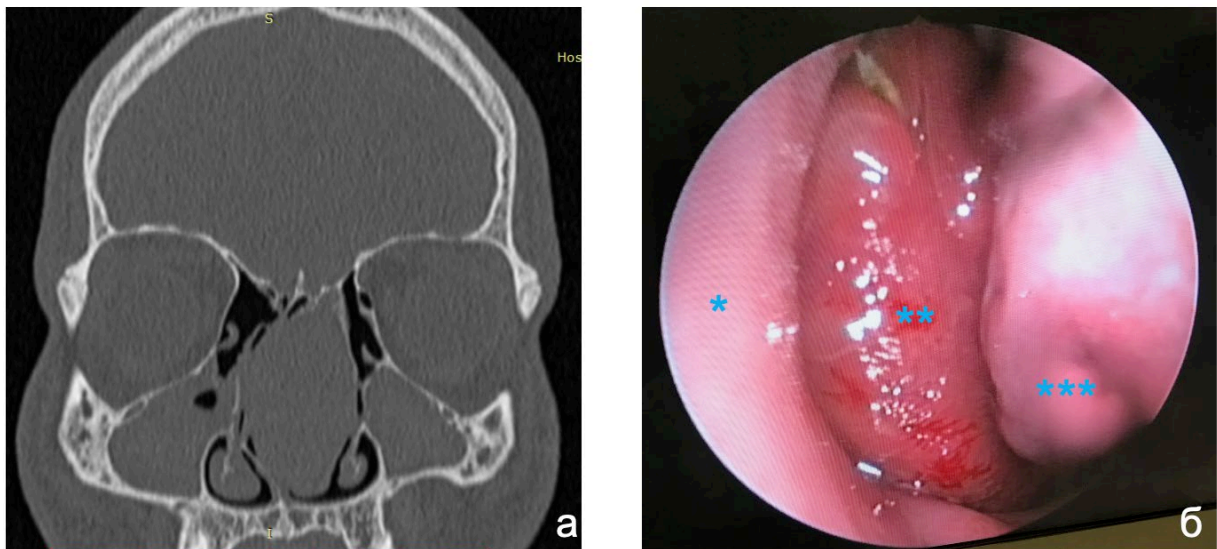


Рисунок 21 – Пример выраженной деформации перегородки носа вправо на фоне формирования гигантского псевдомукопиоцеле буллезно измененной средней носовой раковины у пациента с МВ 16 лет (генотип F508del/ 2184insA, сочетание двух «тяжелых» мутаций). (а) КТ ОНП коронарная проекция; (б) интраоперационная эндоскопическая картина полости носа (эндоскоп 0°) (*перегородка носа, **псевдомукопиоцеле буллезно измененной средней носовой раковины, ***нижняя носовая раковина)

Объяснений такого рода поочередного вовлечения в патологический процесс ОНП с двух сторон найдено не было.

Костная деструкция, помимо области остиомеатального комплекса и медиальной стенки ВЧП, чаще всего затрагивала медиальную стенку орбиты (как в проекции передних, так и задних клеток решетчатого лабиринта), заднюю стенку ВЧП, стенки клиновидной пазухи. В целом этот признак был отмечен у 48,5% пациентов, включенных в анализ. Учитывались как очевидная деструкция, так и декальцинация и узурация костных стенок.

Собственные 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. Обычно и в клинической практике, и в научных работах эта зона остается вне спектра описываемых изменений. Костная деструкция и/или компрессия слезных путей была выявлена у 10,5% детей. Необходимо отметить, что далеко не всегда подобные рентгенологические находки сопровождались соответствующими клиническими проявлениями. Сочетание костно-деструктивных изменений медиальной стенки орбиты, стенок клиновидных пазух, ложа слезного мешка продемонстрированы на рисунке 22.

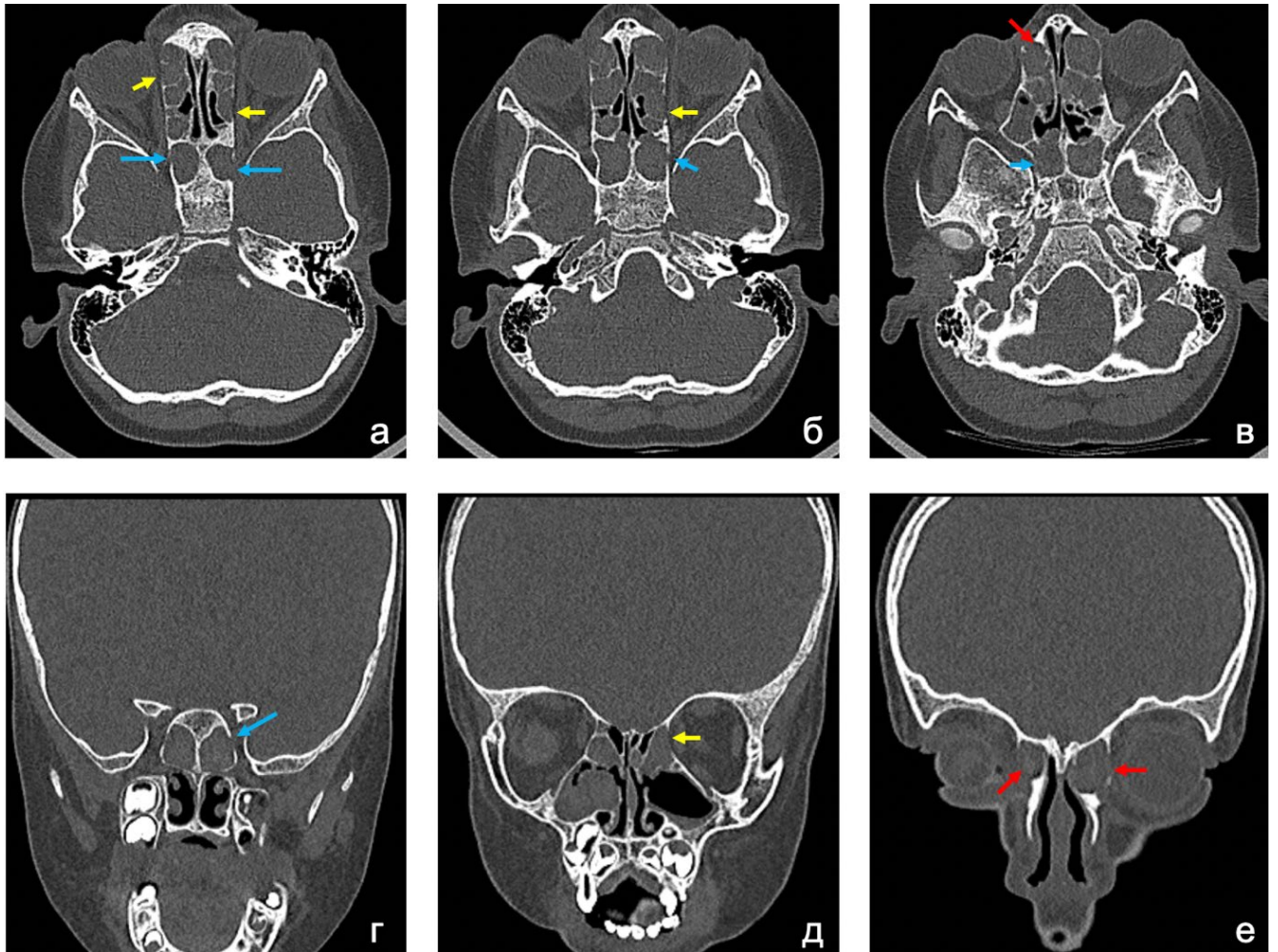


Рисунок 22 – КТ-картина множественных участков деструкции/декальцинации костных стенок у пациента с МВ 5 лет (генотип: сочетание двух мутаций I класса («тяжелых»)): (а-в) – аксиальная проекция, (г-е) – коронарная проекция (голубые стрелки – деструкция/декальцинация стенок клиновидных пазух; желтые стрелки – медиальной стенки орбиты; красные стрелки – ложе слезного мешка)

При этом наличие остеодеструкции, в т.ч. с вовлечением слезных путей, которые имеют анатомически плотные костные стенки, в большей степени можно считать критерием тяжести процесса, а не его длительности, т.к. наличие этих признаков не зависело от возраста детей (таблица 32).

Таблица 32 – Наличие КТ-признаков костной деструкции стенок ОНП и деструкции/компрессии слезных путей в зависимости от возраста детей с МВ

Признак	Наличие признака	Возраст, лет			Достоверность различий, <i>p</i>
		до 6	с 6 до 12	с 12 до 18	
Костная деструкция, абс. (%)	Да	30 (52,6%)	35 (45,5%)	22 (42,3%)	<i>p</i> =0,533
	Нет	27 (47,4%)	42 (54,5%)	30 (57,7%)	

Компрессия/деструкция слезных путей, абс. (%)	Да	5 (8,5%)	11 (14,1%)	4 (7,7%)	$p=0,415$
	Нет	54 (91,5%)	67 (85,9%)	48 (92,3%)	

Примечание: Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

В подавляющем большинстве зарубежных исследований в качестве одних из основных и постоянных лучевых признаков изменений в ОНП на фоне МВ описываются а- или гипоплазия лобных и клиновидных пазух. Так, по данным Orlandi et al. (2009), аплазия лобных пазух встречается у 43-65,9% больных МВ [117; 118; 259]. Гипоплазия клиновидных пазух расценена Eggesbø et al. (2003) как единственный КТ-критерий с высокой прогностичностью в отношении наличия МВ [93]. Отмечено, что данные изменения с наибольшей частотой встречаются среди гомозигот по F508del [92].

На наш взгляд, в детской выборке пациентов констатация гипоплазии клиновидных и лобных пазух является неоднозначной задачей из-за аспектов возрастной анатомии ОНП, пневматизация которых отражает их рост и развитие. В рамках нашей работы мы говорили о гипоплазии пазух, если их анатомические характеристики у детей младших возрастных групп отставали от описанных в наиболее фундаментальных работах и руководствах должных рентгенанатомических норм [260; 261; 262; 263].

Характерная КТ-картина а-/гипоплазии лобных и клиновидных пазух представлена на рисунках 23, 24.

Таким образом, недостаточное развитие лобной и клиновидной пазух у наблюдаемой в исследовании группы детей с МВ (n=190) отмечено с частотой 20,5% и 36,3% соответственно, что значительно меньше, чем в приведенных выше зарубежных работах. Сочетание а- или гипоплазии и лобных, и клиновидных пазух отмечено у 24 (12,6%) пациентов. Подобные показатели, по-видимому, не позволяют судить о данном признаке как патогномоничном для российской когорты больных МВ.

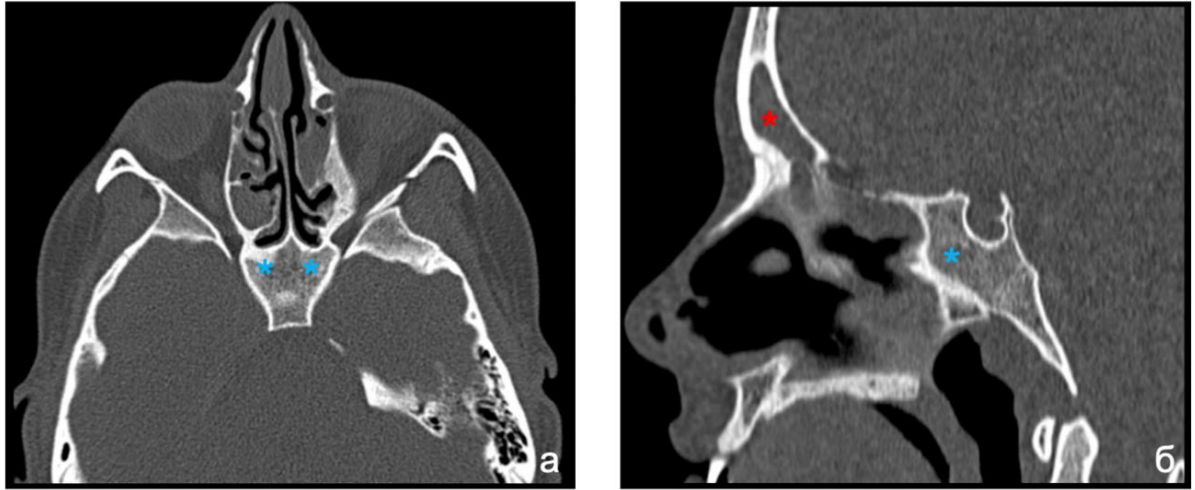


Рисунок 23 – КТ-картина аплазии клиновидных пазух у пациентки с МВ 16 лет (генотип W1282X/N1303K, сочетание двух «тяжелых» мутаций): (а) аксиальная проекция, отсутствие пневматизации тела клиновидной кости; (б) сагиттальная проекция, то же и наличие развитой лобной пазухи (голубыми звездочками отмечены должные проекции клиновидных пазух, красной – лобная пазуха)

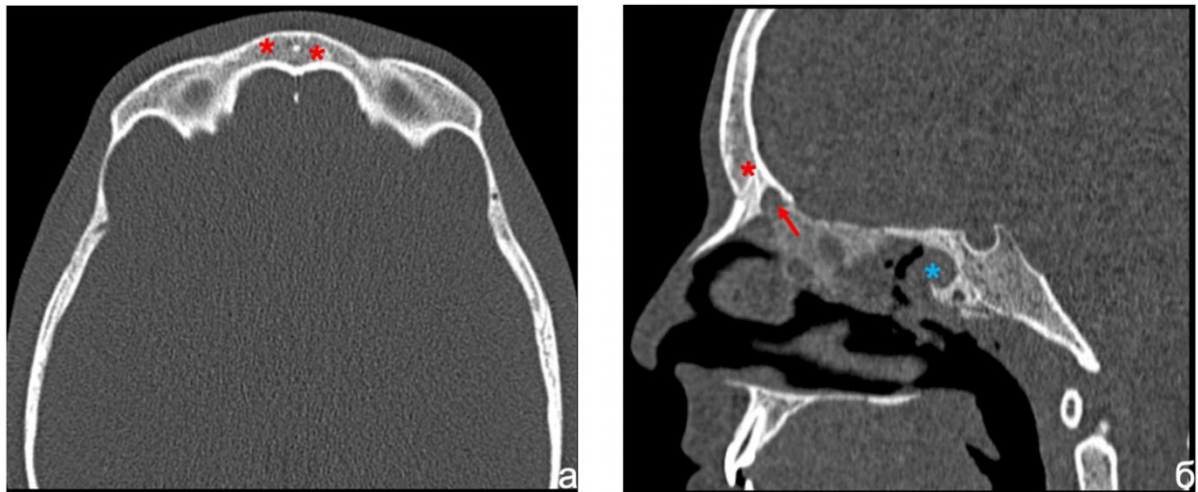


Рисунок 24 – КТ-картина аплазии лобных пазух у пациента с МВ 15 лет (генотип F508del/c.1219delG, сочетание двух «тяжелых» мутаций): (а) аксиальная проекция, отсутствие развития лобных пазух; (б) сагиттальная проекция, то же, визуализируется лобный карман без дальнейшей пневматизации (красная стрелка), гипоплазия клиновидной пазухи (конхальный тип пневматизации (тип А) по Guldner) (красными звездочками отмечены должные проекции лобных пазух, голубой – клиновидная пазуха)

6.2. Тяжесть поражения околоносовых пазух у детей с муковисцидозом на основании анализа компьютерных томограмм

При оценке по системе Zinreich медиана числа баллов составила 35,0 [26,0; 44,0] (возможные колебания от 0 до 54 баллов). При этом необходимо учитывать, что средние значения были занижены, как минимум, за счет пациентов с асимметричным (зачастую, односторонним) поражением в 10% случаев и пациентов младшей возрастной группы с начальными проявлениями МВ-ассоциированного ХРС. Кроме того, пациенты с МВ с аплазией лобных и клиновидных пазух потенциально могут иметь меньшее максимальное число баллов. В связи с этим производилось сравнение как изначального числа баллов по системе Zinreich, так и нормализованного показателя (аналогично mLMS), т.е. число баллов, разделенное на число развитых анатомических элементов.

При анализе в возрастном аспекте достоверно наибольшая тяжесть поражения была отмечена в возрасте с 6 до 12 лет (таблица 33).

Таблица 33 – Тяжесть поражения ОНП у детей с МВ по данным КТ в зависимости от возраста

Возрастные группы	Выборка (n), абс	Число баллов по Zinreich, Me [Q1;Q3]	Достоверность различий, <i>p</i>
до 6 лет	60	30,5 [22,5;37,5]	<i>p</i> ₁₋₂ =0,04 <i>p</i> ₁₋₃ =0,08 <i>p</i> ₂₋₃ =0,999
6-12 лет	78	38,0 [29,0;45,0]	
старше 12 лет	52	37,5 [29,5;44,0]	
ИТОГО	190	35,0 [26,0;44,0]	<i>p</i> =0,002

Примечание: Жирным шрифтом выделены показатели *p*<0,05

Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

Из таблицы видно, что прогрессия МВ-ассоциированного ХРС наблюдается с возрастом. Зарегистрирована наиболее статистически значимая разница между младшей и средней возрастными группами (с 30,5 [22,5;37,5] до 38,0 [29,0;45,0] баллов соответственно). В дальнейшем динамики не отмечено. Возможно, это явление можно объяснить началом проведения адекватной консервативной терапии (промывание полости носа, добавлением дополнительной дозы альфа, подаваемой через ингалятор с пульсирующей подачей лекарственного вещества и

проч.), которая была в полной мере невыполнима в более младшем возрасте, т.е. повышением комплаентности пациентов.

Помимо возможного влияния патогенных вариантов генов *CFTR* и бактериальной флоры на тяжесть поражения ОНП на фоне МВ, которое будет проанализировано ниже, нами была проверена гипотеза о непосредственной взаимосвязи тяжести МВ-ассоциированного 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, характеризующего степень поражения ОНП, 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 (рисунок 25). Аналогичный результат получен и при использовании нормализованного показателя (modified Zinreich score) ($r=0,151$; $p=0,047$) (рисунок 26).

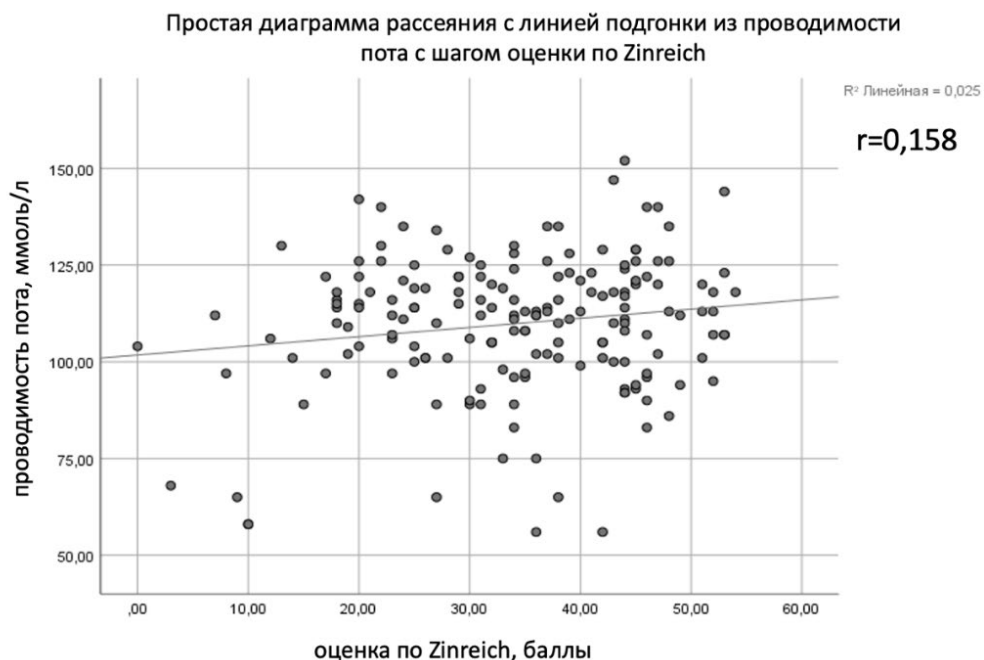


Рисунок 25 – Корреляция между оценкой КТ ОНП по шкале Zinreich и проводимостью пота (корреляционная связь, оцененная с помощью коэффициента корреляции Пирсона, статистически значима ($p=0,037$))

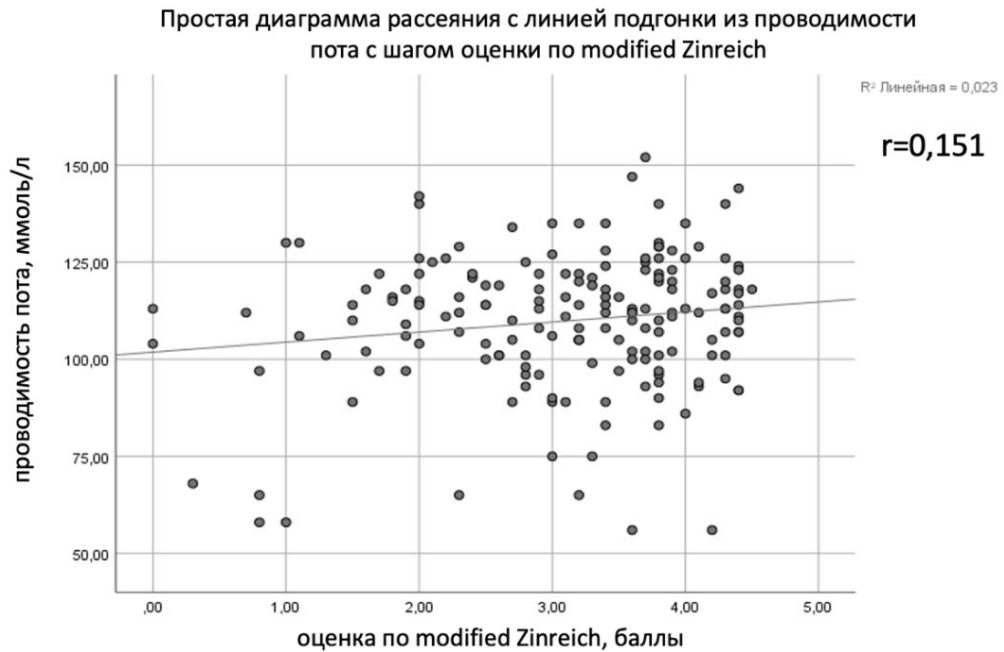


Рисунок 26 – Корреляция между оценкой КТ ОНП по модифицированной шкале Zinreich и проводимостью пота (корреляционная связь, оцененная с помощью коэффициента корреляции Пирсона, статистически значима ($p=0,047$))

Анализ в возрастных группах показал наличие нарастания корреляции с возрастом: в группе детей до 6 лет подобная корреляция отсутствует ($r= -0,079$), в группе 6-12 лет появляется корреляционная связь слабой силы ($r=0,278$; $p=0,019$), а у детей старше 12 лет – средней силы ($r=0,310$; $p=0,034$).

Таким образом, можно говорить о том, что лежащий в основе патологических изменений в ОНП дефект работы хлорного канала в некоторой степени определяет тяжесть МВ-ХРС у детей старше 6 лет.

6.3. Поиск генотип-фенотипических связей в поражении околоносовых пазух у детей с муковисцидозом на основании анализа компьютерных томограмм

Располагая данными о генетических диагнозах всех детей с МВ, включенных в группу оценки КТ ОНП, можно проследить генотип-фенотипические закономерности в течении МВ-ассоциированного ХРС. С практической точки зрения гипотетически это может быть использовано для прогнозирования ожидаемых изменений и их выраженности в зависимости от генотипа.

Основные оцениваемые характеристики в зависимости от 3 групп генотипов представлены в таблице 34. Выборка для каждого описываемого явления может отличаться в связи с особенностями выполнения КТ (наличие мягкотканного режима, КЛКТ, вариабельности зоны сканирования).

Таблица 34 – Характеристики анализируемых КТ-признаков у детей с МВ в зависимости от генотипа (3 группы)

Показатель	Выборка (n, абс.)	Подгруппа			Достоверность различий, <i>p</i>
		«тяжелая»/«тяжелая» мутация (за исключением гомозигот по F508del) (подгруппа I)	наличие «мягкой» мутации (подгруппа II)	гомозиготы по F508del (подгруппа III)	
Возраст на момент выполнения КТ, годы (Me [Q1;Q3])	180	7,0 [4,0;1,0]	7,5 [5,5;12,0]	7,0 [5,0;12,0]	<i>p</i> =0,291
Пол (мальчики/девочки), абс. (%)	180	47 (54%)/40 (46%)	19 (52,8%)/17 (47,2%)	28 (49,1%)/29 (50,9%)	<i>p</i> =0,845
Оценка по шкале Zinreich, баллы (Me [Q1;Q3])	180	36,0 [27,0;44,0]	31,0 [21,5;39,0]	35,0 [25,0;45,0]	<i>p</i> =0,097
Оценка по модифицированной шкале Zinreich, баллы (Me [Q1; Q3])	180	3,5 [2,7;4,0]	3,0 [2,0;3,6]	3,4 [2,4;3,8]	<i>p</i>=0,036 (<i>p</i> ₁₋₂ =0,032; <i>p</i> ₁₋₃ =0,753; <i>p</i> ₂₋₃ =0,428)
Наличие «естественного контрастирования», абс. (%)	137	65 (100%)	24 (92,3%)	45 (97,8%)	<i>p</i> =0,077
Рентгенологическая плотность очагов «естественного контрастирования» средняя, HU (Me [Q1;Q3])	133	77,5 [70,0;82,3]	75,0 [65,8;84,3]	80,0 [70,0;89,5]	<i>p</i> =0,393
Рентгенологическая плотность очагов «естественного контрастирования» минимальная, HU (Me [Q1;Q3])	133	55,0 [45,0;60,0]	48,0 [43,0;58,0]	60,0 [50,0;60,0]	<i>p</i> =0,060

Рентгенологическая плотность очагов «естественного контрастирования» максимальная, HU (Ме [Q1; Q3])	133	95,0 [90,0;107,5]	103,5 [85,0;113,5]	105,0 [82,0;114,0]	$p=0,581$
Наличие гипоплазии лобных пазух, абс. (%)	180	15 (17,2%)	7 (19,4%)	13 (22,8%)	$p=0,711$
Наличие гипоплазии клиновидных пазух, абс. (%)	180	29 (33,2%)	13 (36,1%)	21 (36,8%)	$p=0,900$
Костная деструкция, абс. (%)	176	43 (50,6%)	15 (41,7%)	23 (41,8%)	$p=0,502$
Компрессия/ деструкция слезных путей, абс. (%)	179	12 (14%)	2 (5,6%)	5 (8,8%)	$p=0,335$
Псевдомукопицеле, абс. (%)	180	46 (52,9%)	12 (33,3%)	26 (45,6%)	$p=0,139$
Назальный полипоз, абс. (%)	180	50 (57,5%)	20 (55,6%)	33 (57,9%)	$p=0,974$
Искривление перегородки носа, абс. (%)	180	24 (27,6%)	13 (36,1%)	17 (29,8%)	$p=0,643$
Асимметрия поражения, абс. (%)	180	7 (8,0%)	3 (8,3%)	9 (15,8%)	$p=0,298$

Примечание: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

Как видно из таблицы, группы были сопоставимы по возрасту и полу. Из всего спектра сравниваемых характеристик статистическая значимость различий получена лишь для показателя «распространенность патологического процесса», оцененная в баллах по модифицированной системе Zinreich, которая оказалась достоверно больше в группе «тяжелых» генотипов (за исключением гомозигот по F508del) (3,5 [2,7;4,0] баллов) по сравнению с «мягкими» (3,0 [2,0;3,6] балла) ($p=0,032$). При этом классическая для МВ «контрольная» группа (гомозиготы по F508del) по данному показателю оказалась близка к группе «тяжелых» генотипов, к которой она тоже относится. Однако не получено достоверных различий с группой с «мягкими» генотипами. Помимо этого, у пациентов с «тяжелыми» генотипами чаще отмечались костная деструкция, деструкция/компрессия слезных путей, формирование псевдомукопицеле, но различия в данной выборке оказались

недостовверны. У пациентов с «тяжелыми» (за исключением гомозигот по F508del) генотипами реже встречались гипоплазия лобных и клиновидных пазух (17,2 и 33,2%) по сравнению как с «мягкими» генотипами (19,4 и 36,1%), так и гомозиготами по F508del (22,8 и 36,8% соответственно). Хотя различия и не достигли статистической значимой разницы, отчасти они могут объяснять относительно более редкую гипоплазию пазух в российской когорте больных, по сравнению с приводимыми в европейских и американских работах, т.к. генетический вариант F508del в США составляет 85,8%, в Европе – около 70% (и 100% на Фарерских островах) [1; 2], а в России – только 52,6% [8].

При противопоставлении всех «тяжелых» генотипов (включая F508del/F508del) выявлено большее число достоверных различий (таблица 35).

Таблица 35 – Характеристики анализируемых КТ-признаков у детей с МВ в зависимости от типа генотипа по гену *CFTR* (2 группы)

Показатель	Выборка (n, абс.)	Группы		Достоверность различий, <i>p</i>
		«тяжелая»/ «тяжелая» мутация (включая гомозигот по F508del)	наличие «мягкой» мутации	
Возраст на момент выполнения КТ, годы (Me [Q1;Q3])	180	7,0 [5,0;11,5]	7,5 [5,5;12,0]	<i>p</i> =0,383
Пол (мальчики/девочки), абс. (%)	180	75 (52,1%)/69 (47,9%)	19 (52,8%)/17 (47,2%)	<i>p</i> =0,941
Оценка по шкале Zinreich, баллы (Me [Q1;Q3])	180	36,0 [26,0;44,0]	31,0 [21,5;39,0]	<i>p</i>=0,042
Оценка по модифицированной шкале Zinreich, баллы (Me [Q1;Q3])	180	3,4 [2,6;3,9]	3,0 [2,0;3,6]	<i>p</i>=0,021
Наличие «естественного контрастирования», абс. (%)	137	110 (99,1%)	24 (92,3%)	<i>p</i>=0,033
Рентгенологическая плотность очагов «естественного контрастирования» средняя, HU (Me [Q1;Q3])	133	77,5 [70,0;85,0]	75,0 [65,8;84,3]	<i>p</i> =0,503

Рентгенологическая плотность очагов «естественного контрастирования» минимальная, HU (Me [Q1;Q3])	133	55,0 [45,0;60,0]	48,0 [43,0;58,0]	<i>p</i> =0,050*
Рентгенологическая плотность очагов «естественного контрастирования» максимальная, HU (Me [Q1;Q3])	133	100,0 [90,0;112,0]	103,5 [85,0;113,5]	<i>p</i> =0,658
Наличие гипоплазии лобных пазух, абс. (%)	180	28 (19,4%)	7 (19,4%)	<i>p</i> >0,999
Наличие гипоплазии клиновидных пазух, абс. (%)	180	50 (34,7%)	13 (36,1%)	<i>p</i> =0,876
Костная деструкция, абс. (%)	176	66 (47,1%)	15 (41,7%)	<i>p</i> =0,557
Компрессия/деструкция слезных путей, абс. (%)	179	17 (11,9%)	2 (5,6%)	<i>p</i> =0,270
Псевдомукопиоцеле, абс. (%)	180	72 (50,0%)	12 (33,3%)	<i>p</i> =0,073
Назальный полипоз, абс. (%)	180	83 (57,6%)	20 (55,6%)	<i>p</i> =0,821
Искривление перегородки носа, абс. (%)	180	41 (28,5%)	13 (36,1%)	<i>p</i> =0,371
Асимметрия поражения, абс. (%)	180	16 (11,1%)	3 (8,3%)	<i>p</i> =0,628

Примечание: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$ (*на грани значимости)

Статистическая обработка для анализа количественных данных проводилась с использованием критерия Манна-Уитни.

Группы аналогично были сопоставимы по возрасту и полу ($p=0,383$ и $p=0,941$ соответственно). При «тяжелом» генотипе КТ-картина оказалась достоверно хуже по следующим параметрам: число баллов как по базовой, так и по модифицированной системе Zinreich ($p=0,042$ и $p=0,021$ соответственно), более часто встречаемое «естественное контрастирование» (99,1% против 92,3%, $p=0,033$). Также нижние границы рентгенологической плотности очагов «естественного контрастирования» при «тяжелых» генотипах оказались выше: 55,0 (45,0;60,0) HU против 48,0 (43,0;58,0) HU ($p=0,050$). В группе детей с «тяжелыми» генотипами чаще регистрировались костная деструкция, деструкция/компрессия слезных путей, формирование псевдомукопиоцеле ВЧП, но различия не были

достоверны. Назальный полипоз встречался в равной доле случаев в обеих генетических группах (57,6 и 55,6% случаев).

Разнообразие и множество мажорных «эндемичных» для российской когорты детей с МВ мутаций, относящихся к разным классам, позволило дать лишь описательные характеристики КТ-изменениям в ОНП, которые представлены в Приложении 2.

Как видно из характеристик, приведенных для 14 пациентов с обеими «тяжелыми» эндемичными генетическими вариантами или хотя бы одной эндемичной «мягкой» мутацией, потенциально обуславливающей сохранение остаточной функции канала CFTR, для всех (кроме одного, описанного ниже) пациентов этой выборки было свойственно наличие признака «естественного контрастирования», а также отсутствие вовлечения в патологический процесс слезных путей. Необходимо отметить, что лишь менее половины пациентов имеют картину гипоплазии лобных и клиновидных пазух, что еще раз подчеркивает меньшую значимость этого признака у российских пациентов (вероятно, за счет относительно высокой частоты эндемичных мутаций и генотипов «неF508del/неF508del»). У 10 из 14 пациентов сформировалось псевдомукопиоцеле ВЧП, у 8 из 14 – назальный полипоз, независимо от «тяжести» генотипа. Самыми частыми в выборке «мягкими» генотипами стали гомозиготы по E92K («чувашская» мутация).

Таким образом, российская когорта детей с МВ имеет свои особенности рентгенологических изменений в ОНП, заключающиеся в меньшей распространенности гипоплазии лобных и клиновидных пазух (в наиболее крупных зарубежных работах обозначаются как один из основных признаков в американской и европейской когортах больных), а также в крайне высокой представленности такого редко учитываемого признака, как «естественное контрастирование» патологического субстрата в ВЧП. Кроме того, с «тяжелыми» генотипами сопряжена большая степень поражения ОНП по системе Zinreich, что явилось вполне ожидаемым результатом, который редко используется в прогнозировании течения МВ-ассоциированного ХРС.

Интересно, что среди компьютерных томограмм 190 детей с МВ у одного пациента (девочка 17 лет с «мягким» генотипом, включающим одну «тяжелую» мутацию CFTRdele2,3 («славянская») и одну «мягкую» E92K («чувашская»)) зафиксирована абсолютно нормальная КТ-картина ОНП (0 баллов LMS/Zinreich) (рисунок 27). Это свидетельствует о том, что распространенность ХРС у подростков с МВ на этапе перехода во «взрослую сеть» крайне высока, но не достигает 100%.

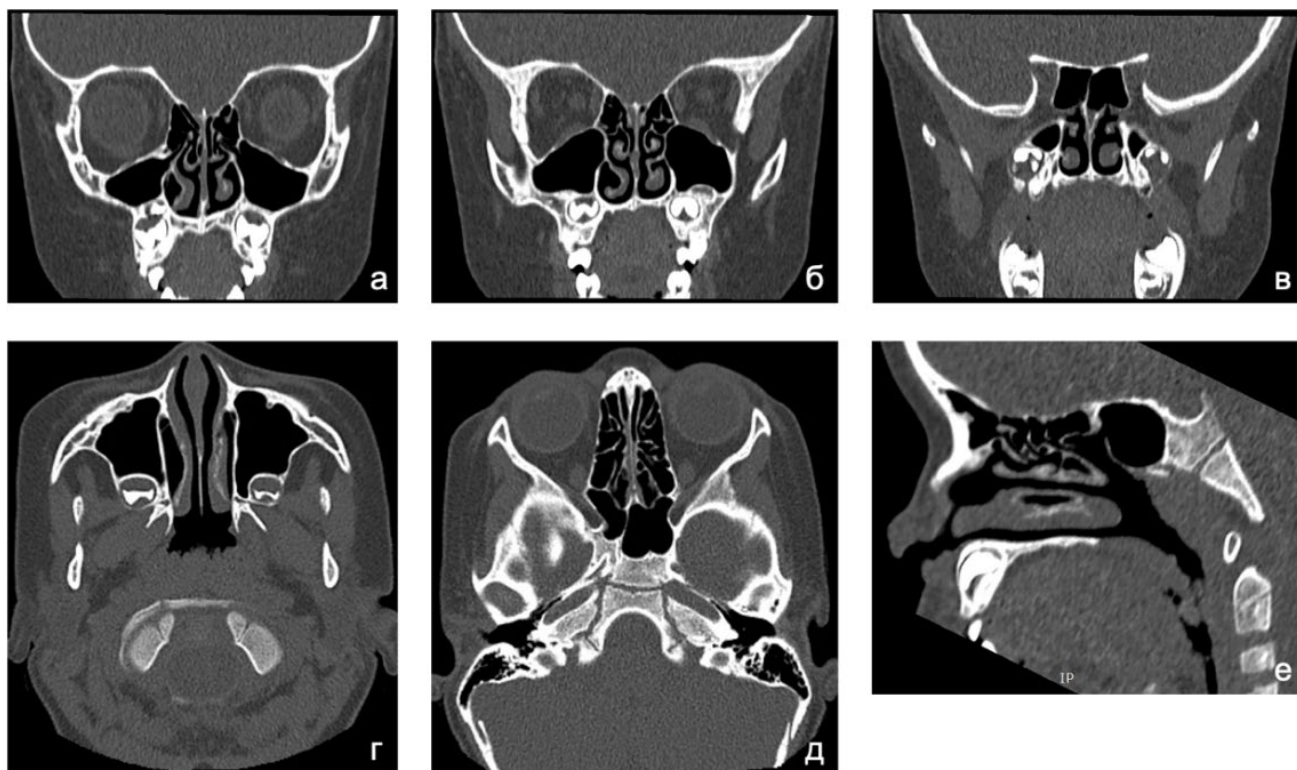


Рисунок 27 – Нормальная КТ-картина ОНП у пациентки с МВ 17 лет (генотип CFTRdele2,3/E92K): (а-в) коронарная проекция, (г-д) аксиальная проекция, (е) сагиттальная проекция: нормальная пневматизация всех групп ОНП, проходимость соустья ВЧП и клиновидных пазух, отсутствие гипоплазии лобных и клиновидных пазух

6.4. Влияние бактериальной флоры на тяжесть и характер поражения околоносовых пазух у детей с муковисцидозом на основании анализа компьютерных томограмм

Эта часть научного поиска была связана как с попыткой выявить прогностические критерии выделения той или иной бактериальной флоры при определенной КТ-картине ОНП, что могло бы стать основанием для оптимизации периоперационной антибактериальной терапии, так и наоборот – прогнозирования

развития тех или иных изменений в ОНП на фоне инфицирования определенными микроорганизмами.

Учитывая значительную степень расхождения микробиологического статуса нижних дыхательных путей и ОНП, что будет продемонстрировано в соответствующей главе, для выявления корреляционных связей были отобраны только пациенты, подвергшиеся вскоре после лучевого исследования хирургическому лечению и интраоперационному забору материала для бактериологического исследования непосредственно из ВЧП (n=57).

Данные о выделенной из ВЧП бактериальной флоре, сгруппированной по видам, по окраске по Граму, а также с выделением *Staphylococcus aureus* (MSSA) и *Pseudomonas aeruginosa* как самых частых и клинически значимых микроорганизмов, сопоставляли с наличием на КТ явления «естественного контрастирования», деструкции стенок ОНП, суммой баллов по системе Zinreich.

К сожалению, поиск каких-либо корреляций не дал ожидаемых результатов. Исключение составило наличие достоверной связи деструкции костных стенок слезных путей, которая выявлялась достоверно чаще при инфицировании грамотрицательной флорой (36,8%) по сравнению с грамположительной (13,5%) ($p=0,044$) и статистически значимо реже встречалась в случаях выделения *Staphylococcus aureus* (MSSA) (7,1%) по сравнению со всеми другими бактериальными возбудителями (34,5%) ($p=0,011$).

Можно было бы предположить, что подобная остеодеструкция ассоциирована не напрямую с бактериальной флорой, а со «стажем» заболевания и отражает длительность течения ХРС, т.к. известно, что параллельно с течением времени происходит смена микробных патогенов с метициллин-чувствительного стафилококка в сторону более агрессивных и, как правило, грам-отрицательных возбудителей. Однако ранее в разделе 6.1 (таблица 32) было продемонстрировано, что распространенность КТ-картины деструкции/компрессии слезных путей не зависит от возраста. Таким образом, связь этого явления с микробиологическим статусом ОНП представляется доказанной. При этом ассоциация деструкции иных отделов костных стенок ОНП с флорой выявлена не была.

Гипотеза о корреляции «естественного контрастирования» мягкотканного субстрата в ВЧП (как явления, отражающего характеристики секрета) с флорой не подтвердилась.

Заключение

Компьютерная томография околоносовых пазух у детей с МВ является наиболее объективным и точным инструментом оценки состояния синоназальной области. Проведенный нами анализ 190 исследований позволил выявить ряд особенностей КТ-картины ОНП при МВ у российской когорты пациентов. Помимо общепринятых и оцененных в большом числе зарубежных работ признаков (медиализация внутренней стенки ВЧП, гипо- и аплазия лобных и клиновидных пазух, назальный полипоз) учитывались такие признаки, как «естественное контрастирование» патологического мягкотканного субстрата и его денситометрические показатели, костная деструкция стенок ОНП и слезных путей, а также асимметрии поражения и связанное с ним искривление перегородки носа. Кроме того, в нашем исследовании впервые для оценки тяжести поражения ОНП была применена балльная шкала Zinreich, которая является несравненно более чувствительной, чем стандартные (LMS, mLMS).

Оказалось, что именно явление «естественного контрастирования» наиболее характерно для МВ-ассоциированного ХРС (отмечено у 97,9% детей в выборке), а а- и гипоплазия лобных и клиновидных пазух выявлены только у 20,5% и 36,3% пациентов соответственно, что значительно расходится с зарубежными данными. Наиболее логичным объяснением подобного несоответствия, на наш взгляд, являются отличия в распределении мажорных мутаций в России и в разных регионах мира (а именно, доля гомозигот по F508del) и соответствующие генотип-фенотипические связи. Помимо этого, достаточно частым признаком ХРС на фоне МВ является костная деструкция стенок ОНП и слезных путей (45,8% и 10,5% соответственно). Этому признаку не уделялось достаточного внимания в предшествующих исследованиях. Выявлено, что остеодеструкция не зависит от возраста («стажа» болезни), а скорее отражает тяжесть течения МВ-

ассоциированного ХРС. Кроме того, в рамках оценки компьютерных томограмм и поиска различных корреляций выявлена достоверная связь вовлечения в патологический процесс стенок слезных путей и выделения из ОНП грамотрицательной флоры.

Диагностическая важность феномена «естественного контрастирования» должна определять протокол рентгенологического исследования: выполнение мультиспиральной компьютерной томографии с применением мягкотканного режима, т.к. его отсутствие, а также КЛКТ не позволяют выявить данный признак.

Многолетние наблюдения детей с МВ разных возрастных групп при проведении исследования позволили выдвинуть гипотезу о дебюте у них ХРС с одностороннего поражения, приводящего за счет медиализации стенки ВЧП и/или назального полипоза к смещению и стойкому искривлению перегородки носа в противоположную сторону. Анализ связи возраста пациентов с этим явлением подтвердил наше предположение. С практической точки зрения это важно для верной интерпретации КТ-картины (возможность одностороннего поражения на фоне МВ у детей младших возрастных групп) и прогнозирования течения болезни.

Наличие информации об исходных показателях уровня хлоридов потовой жидкости/проводимости пота у всех включенных в анализ пациентов позволило выявить достоверную значимую корреляционную связь между ним (как главной характеристикой реализации генетического дефекта на клеточном уровне) и тяжестью ХРС. Наряду с выявленной зависимостью степени поражения ОНП по данным КТ от «тяжести» генотипа показатель потового теста также может быть использован с целью определения прогноза.

Помимо этого, поиск генотип-фенотипических связей выявил зависимость частоты встречаемости «естественного контрастирования» от «тяжести» генотипа: у пациентов с сочетанием двух «тяжелых» мутаций достоверно чаще выявляется феномен «естественного контрастирования», а рентгенологическая плотность очагов статистически значимо выше. Эти изменения можно объяснить относительно более низкой функцией хлорного канала, которая, в свою очередь,

приводит к большей степени сгущения секрета и, следовательно, его большей гиперденсивности.

Описательная характеристика КТ-картины ОНП детей с эндемичными для РФ мутациями показала, что менее половины пациентов этой подгруппы имели картину гипоплазии лобных и клиновидных пазух, что еще раз отражает меньшую распространенность этого явления у детей с МВ в России.

Таким образом, значение МСКТ ОНП для объективной диагностики и планирования лечения МВ-ассоциированного ХРС трудно переоценить. Тем не менее, стоит предостеречь от слишком частого выполнения МСКТ ОНП и использования метода для регулярного динамического наблюдения пациентов детского возраста, принимая в расчет высокую лучевую нагрузку на область головы. Это диктует необходимость взвешенного подхода к определению показаний к проведению данного исследования.

ГЛАВА 7. 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. Указание флоры, выделяемой из нижних отделов дыхательных путей, входит в формулировку диагноза согласно Клиническим рекомендациям [2]. Тем не менее специалисты по МВ чаще всего при определении тактики ингаляционной и системной антибактериальной терапии ориентируются исключительно на микробиологический статус нижних дыхательных путей, не уделяя должного внимания микрофлоре полости носа и ОНП, которые заслуженно признаны локусом первичной контаминации и источником последующего нисходящего инфицирования. Данная часть работы была запланирована для уточнения возможных связей между бактериологическим статусом разных локусов дыхательных путей, учитывая противоречивость имеющихся на данный момент литературных данных, которая отражена в главе 1 (подглава 1.2.5). С практической точки зрения, полученные результаты могли бы уточнить показания и цели saniрующих лечебных вмешательств (прежде всего, хирургических) на верхнем отделе респираторного тракта и скорректировать имеющуюся практику периперационной антибактериальной терапии при ринохирургии.

7.1 Общая характеристика исследуемой группы

Для определения микробиологического статуса разных отделов дыхательных путей при МВ в исследование были включены 124 пациента, госпитализированных в отделение детской оториноларингологии ФГБУ НМИЦО ФМБА России для хирургического лечения в период с 2015 по 2023 гг. Из них было 64 мальчика и 60 девочек, доля пациентов мужского пола составила 51,6% (ДИ: 43,3% - 59,9%).

Достоверных различий по полу в исследуемой когорте не было выявлено. Средний возраст пациентов составил $8,4 \pm 3,8$ лет; средний возраст пациентов с МВ мужского пола был $8,89 \pm 3,97$ лет, женского пола – $7,87 \pm 3,58$ лет ($p=0,134$). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рисунке 28, где показано, что при достаточной численности групп для анализа можно использовать методы параметрической статистики.

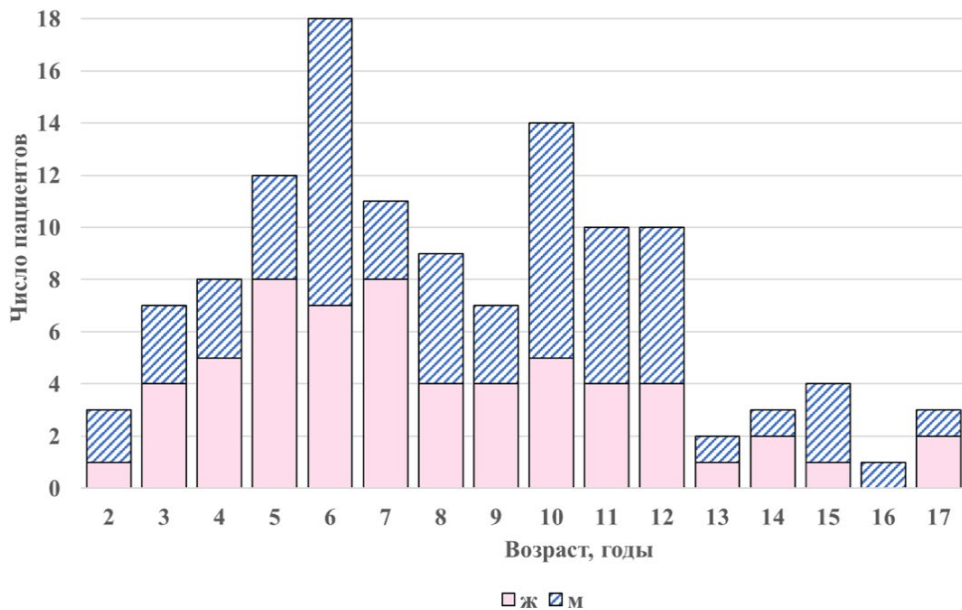


Рисунок 28 – Распределение пациентов с МВ и ХРС по полу и возрасту

Учитывая известный риск перекрестного инфицирования и инфицирования при нахождении в стационаре, мы старались минимизировать как предоперационную длительность пребывания в стационаре, так и число послеоперационных койко-дней. Пациенты находились в отделении $9,36 \pm 2,54$ койко-дней. Средний срок пребывания в отделении в ожидании хирургического лечения составил $1,65 \pm 1,07$ дней, срок послеоперационного стационарного периода – $7,66 \pm 2,32$ дней. Сокращение длительности госпитализации достигалось за счет ступенчатости послеоперационной антибиотикотерапии или продлением внутривенного введения антибиотика амбулаторно в домашних условиях (эта возможность закреплена Клиническими рекомендациями [13]).

Всем пациентам по поводу ХРС под эндотрахеальным наркозом было выполнено хирургическое лечение в объеме эндоскопической полисинусотомии,

включающее мегаантростомию в среднем носовом ходе или модифицированную эндоскопическую медиальную максиллэктомию с формированием дефекта медиальной стенки верхнечелюстной пазухи диаметром не менее 15 мм вне зависимости от возраста. Из разных локусов были взяты образцы для микробиологического исследования (подробное описание техники представлено ниже для каждой анатомической области). Результаты являлись основным ориентиром для назначения периоперационной антибиотикопрофилактики и послеоперационного лечения.

7.2. Локусы, сроки и методики забора материала для микробиологического исследования

Анамнестическая микрофлора нижних дыхательных путей

В отношении каждого пациента был проведен анализ всего объема предоставленной медицинской документации за весь период наблюдения, на основании которой фиксировалась информация о наиболее «клинически значимой» микрофлоре (согласно группировке выделенных микроорганизмов в соответствии ранжированием бактерий по их клиническому значению при муковизицидозе [264]), инфицирование которой сопряжено с наихудшим прогнозом в отношении течения заболевания. К «клинически значимым» были отнесены следующие микроорганизмы, требующие назначения эрадикационных схем терапии при их выделении: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Achromobacter xylosoxidans*, *Sternotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* complex. Эти бактериальные патогены могли иметь анамнестическое значение при их первичном высеве и последующей эрадикации или персистировать к моменту госпитализации [247].

Актуальная микрофлора нижних дыхательных путей

Для исследования мокроты за 1-3 недели до госпитализации производился забор биологического материала (мокроты или «глубокого» орофарингеального мазка) и его последующее бактериологическое исследование по традиционной методике, описанной в Клинических рекомендациях «Кистозный фиброз

(муковисцидоз)» (2021) [2]. У детей в связи с известными техническими трудностями сбора мокроты чаще использовался «глубокий» мазок из ротоглотки, что, по-видимому, не всегда отражает истинный микробиологический статус нижних дыхательных путей. Результаты учитывались для назначения периоперационной антибактериальной терапии в отсутствие иных данных [247].

Трахея и главный бронх

Забор материала из трахеи и главного бронха (в зависимости от возраста: соотношения длины трахеи/длины интубационной трубки и стандартного аспирационного катетера) проводился в условиях операционной до начала хирургического вмешательства (вскрытия полостей ОНП) непосредственно после интубации трахеи. Он производился с помощью стерильного аспирационного катетера, введенного в стерильную оротрахеальную трубку. Кончик катетера (1-2 см) отсекался стерильными ножницами и помещался в пробирку с транспортной питательной средой. Забранный материал доставлялся в лабораторию в течение 2 часов с соблюдением всех требований для транспортировки.

Интраоперационный забор материала из полости носа и верхнечелюстных пазух.

С целью суждения о флоре, контаминирующей непосредственно синоназальную область в условиях МВ-ассоциированного ХРС, и корреляции видового состава микроорганизмов в условно сообщающихся полостях: полости носа и ОНП – интраоперационно производился забор материала под контролем ригидной видеоэндоскопии. До осуществления хирургического доступа в ОНП производился мазок из полости носа на границе средней и задней трети общего носового хода, затем, сразу после инцизии стенки ВЧП производился забор материала из пазухи (рисунок 29).

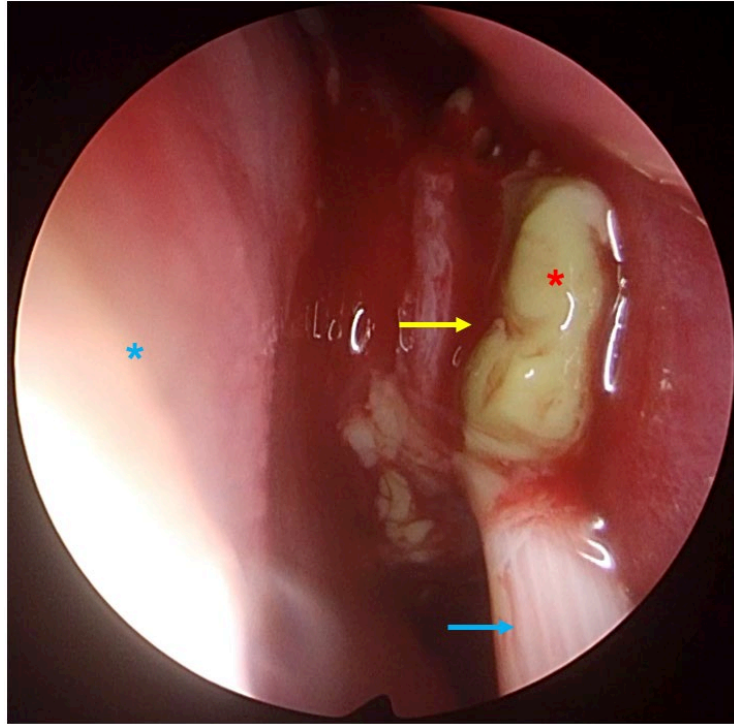


Рисунок 29 – Забор материала для микробиологического исследования из ВЧП (левая половина носа; эндоскоп 0°): голубая звездочка – перегородка носа; желтая стрелка – место вскрытия ВЧП; голубая стрелка – зонд для забора материала; красная звездочка – гнойно-казеозное содержимое пазухи

Полученный биологический материал аналогичным образом направлялся в микробиологическую лабораторию с соблюдением правил транспортировки.

Необходимо отметить, что первая доза внутривенного антибиотика в рамках курса периоперационной терапии вводилась за 30-40 мин до начала оперативного вмешательства, что не могло повлиять на результаты бактериологического исследования биоматериалов, взятых из полых органов (трахея, полость носа, ОНП) [247].

Катамнестическая флора верхнечелюстных пазух.

Для оценки динамики видового состава микрофлоры после условно saniрующего эндоскопического вмешательства в период 6-9 месяцев после операции производилось повторное микробиологическое исследование содержимого ВЧП. Учитывая предварительные данные, свидетельствующие о разнородности бактериального статуса полости носа и ОНП, важной задачей являлся забор материала непосредственно из пазухи уже в амбулаторных условиях,

без общей анестезии. Для этого нами был разработан следующий способ, который позволяет исключить контаминацию тампона «путевой» флорой.

Он осуществляется путем введения в сформированную в результате операции мегаантростому стерильной канюли для промывания верхнечелюстной пазухи типа von EICKEN (стандартизированная послеоперационная манипуляция) с диаметром внутреннего сечения не менее 3 мм и длиной не более 120 мм, через просвет которой непосредственно после вскрытия стерильной упаковки вводился тампон из вискозы с одним мини-наконечником и аппликатором из прочной алюминиевой проволоки длиной 135 мм до соприкосновения со стенками верхнечелюстной пазухи (рисунок 30).

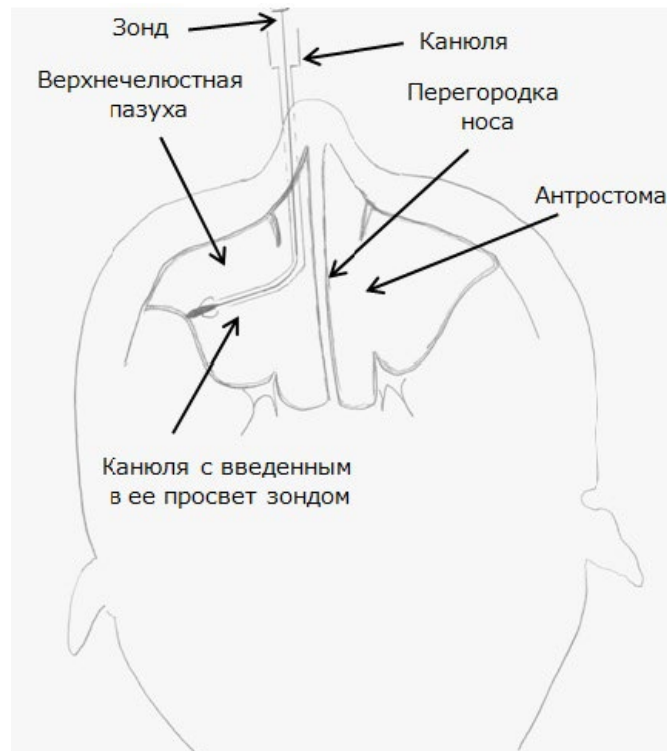


Рисунок 30 – Схематическое изображение способа забора материала для микробиологического исследования из ВЧП пациента, перенесшего модифицированную эндоскопическую медиальную максиллэктомию (аксиальный срез головы; иллюстрация автора) (Патент на изобретение РФ № RU2794083 от 11 апреля 2023 г.) [265]

Далее производились вращательные движения канюлей для достижения максимального контакта конца тампона с различными отделами ВЧП. Затем тампон извлекался из канюли и помещается в пробирку со средой. (Патент на изобретение

РФ № RU2794083 от 11 апреля 2023 г. «Способ получения материала из верхнечелюстной пазухи для микробиологического исследования у пациентов с муковисцидозом, перенесших эндоскопическое хирургическое лечение по поводу хронического риносинусита» (приложение 3)). Подобный забор материала из ВЧП через мегаантростому представляется приоритетным и максимально воспроизводимым в педиатрической практике в связи с относительной безболезненностью (как при выполнении местной аппликационной анестезии, так и без нее), а, следовательно, переносимостью процедуры по сравнению с пункцией пазухи [265].

Методология лабораторной микробиологической диагностики соответствовала регламентирующим документам и описана в главе 2.

7.3. Результаты микробиологических исследований

При интраоперационном заборе материала из ВЧП положительный ответ был получен у 105 пациентов из 124. Отрицательный результат исследования (отсутствие роста) у 19 пациентов нельзя отождествлять со стерильностью содержимого пазухи, в связи с чем в анализ были включены только положительные. Микробиом в отделяемом ВЧП отличался многообразием (всего получено 24 варианта результатов микробиологического исследования, включая как видовую идентификацию, так и возможность идентификации лишь до рода или группы), при этом только 3 бактериальных агента обнаруживались более, чем в 10%, остальные микроорганизмы высевались в 0,9-4,76%. Доминирующими бактериальными агентами в ВЧП детей с МВ были чувствительный к метициллину и другим бета-лактамам антибиотикам *Staphylococcus aureus* (MSSA) – в 64,76% случаев, ДИ: 55,81%-72,96%; *Pseudomonas aeruginosa* – 21,90% случаев, ДИ: 15,23%-29,99% и *Staphylococcus epidermidis* – в 13,33% случаев, ДИ: 8,22%- 20,24%. (рисунок 31).

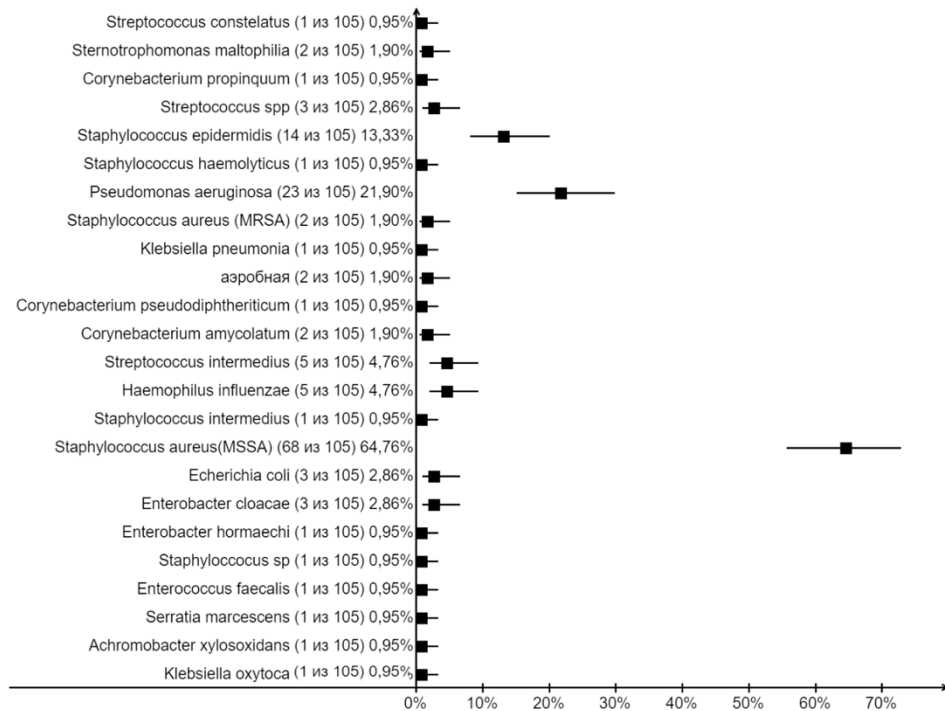


Рисунок 31 – Частота выделения и видовой состав бактериальной флоры из ВЧП (интраоперационно)

Выделялась как монофлора ($n=66$; 62,9%), так и микробные ассоциации от 2 до 4 микроорганизмов ($n=39$; 37,1%). При изучении возможных корреляций между различными возбудителями в микробных ассоциациях закономерностей в нашей выборке выявлено не было ($r=-0,00314 \pm 0,1158$). Так как число возбудителей $n=24$, то ожидаемое число корреляций между ними $n \times (n-1) / 2 = 276$. Фактически было получено 275 коэффициентов корреляций. Соответственно статистическая погрешность среднего из 275 коэффициента корреляции меньше «шумовой», то есть статистической значимости между вероятностями идентификации разных возбудителей не получено. В связи с этим при анализе флоры из других локусов каждый микроорганизм рассматривался отдельно.

В интраоперационных мазках из полости носа микроорганизмы были также выявлены у 105 пациентов, но в этом отделе верхних дыхательных путей, по сравнению с ВЧП, отмечалось меньшее видовое разнообразие (16). У большинства был выделен метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA) в 79,05% случаев, ДИ: 71,07%-85,58%, далее следовали *Streptococcus spp* (без видовой идентификации) и *Streptococcus viridans* – в 5,71% случаев, ДИ: 2,72-10,76.

Streptococcus pneumoniae и *Haemophilus influenzae* в равных долях обнаружены в 3,81% случаев, ДИ: 1,56%-8,12%, *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus agalactiae* – в равных долях по 2,86% случаев, ДИ: 1,05%-6,71%, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Streptococcus mitis* – в равных долях по 1,90% случаев, ДИ: 0,59%-5,19%. Реже всего встречались *Pandoraea apista*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* и метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) – в 0,95%, ДИ: 0,23%-3,45% (рисунок 32).

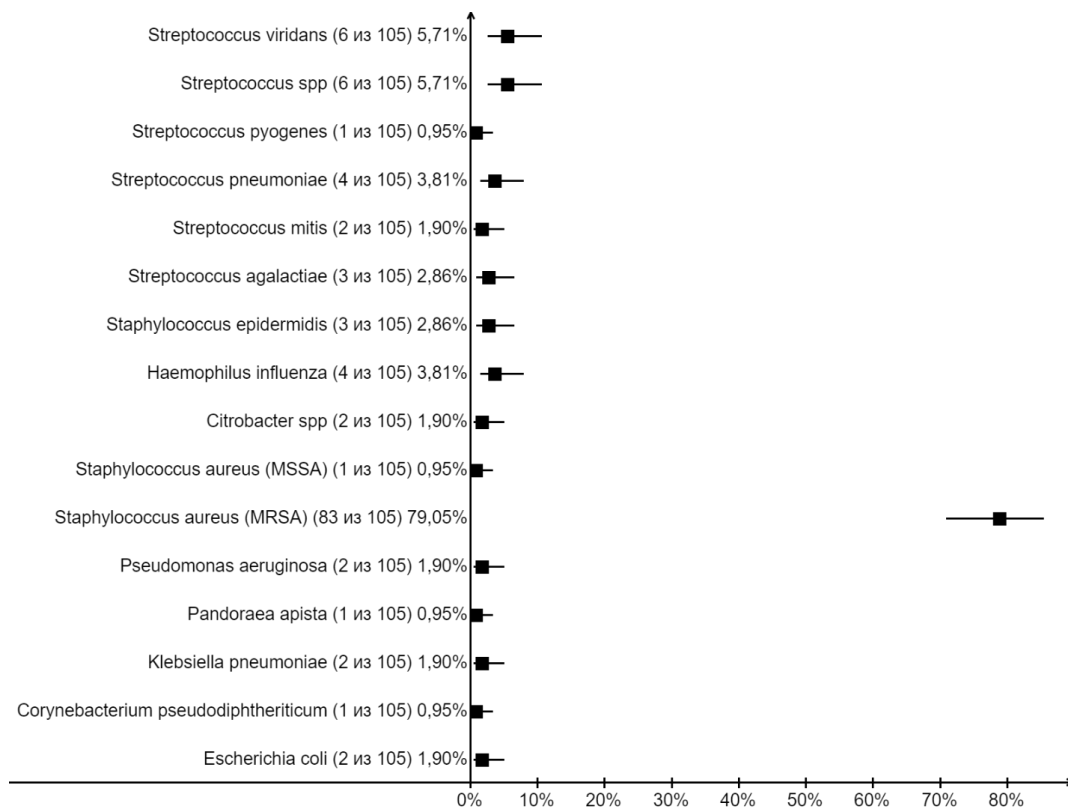


Рисунок 32 – Частота выделения и видовой состав бактериальной флоры из полости носа (интраоперационно)

Из трахеи и главного бронха при интубации материал был получен у 65 пациентов, из которых рост микроорганизмов (бактерий и/или грибов) получен лишь у 26 (40%). Из них у 17 детей выделена монофлора, у 9 – ассоциации из 2 микроорганизмов. У 39 пациентов констатировано отсутствие роста микрофлоры. Необходимо отметить, что при первичной санации трахеобронхиального дерева через интубационную трубку обильное

отделяемое/мокрота были получены лишь в единичных случаях. Распределение выделенной флоры представлено на рисунке 33. Получено 12 вариантов результатов. Со значительным отрывом с наибольшей частотой также выделяли *Staphylococcus aureus* (MSSA) – 26,15%, ДИ: 12,31%-27,26%, за ним следовал *Streptococcus spp* (без видовой идентификации) – 6,15%, ДИ:1,83%-9,43%. Остальные микроорганизмы были обнаружены в единичных случаях, включая 1 случай выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* как монофлору и 1 случай – *Aspergillus flavus*. Оба этих пациента в течение длительного времени получали интермиттирующий курс ингаляционной терапии колистиметата натрия и тобрамицина по поводу хронической синегнойной инфекции.

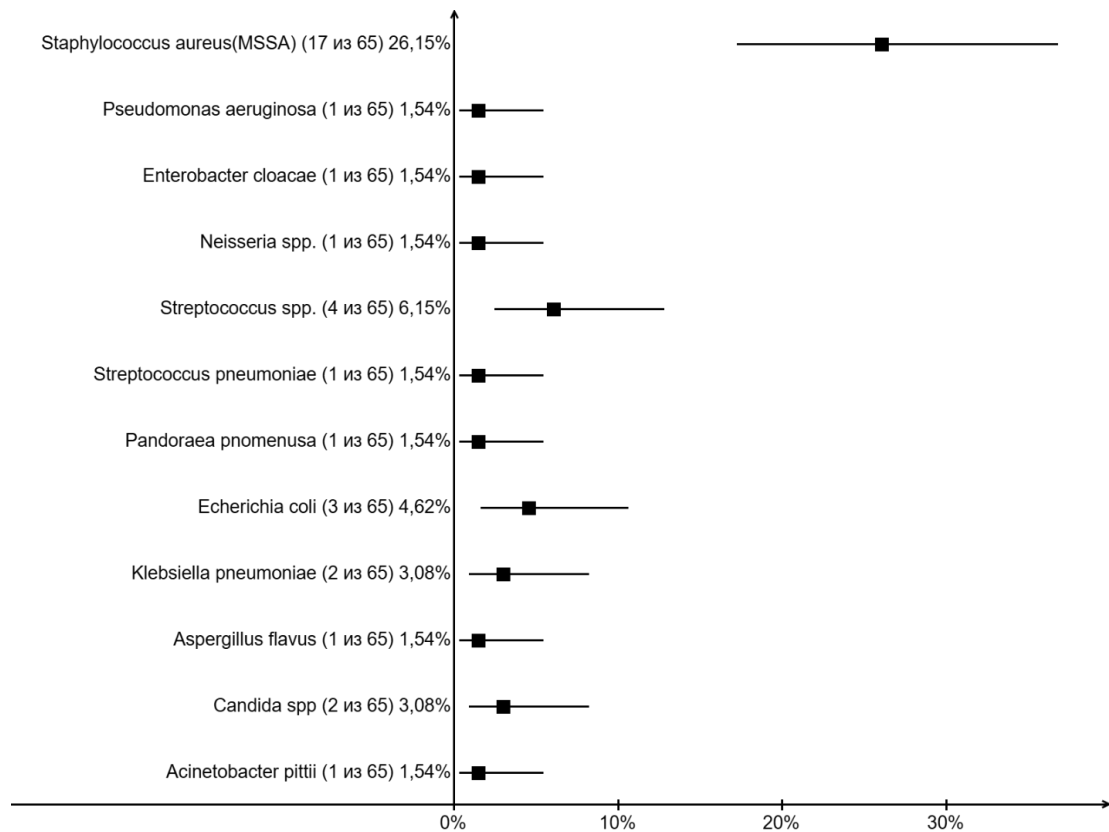


Рисунок 33 – Частота выделения и видовой состав бактериальной флоры из трахеи и главного бронха (при интубации)

Предоперационные данные о микробиологической характеристике нижних дыхательных путей имелись у 103 пациентов и представлены на рисунке 34.

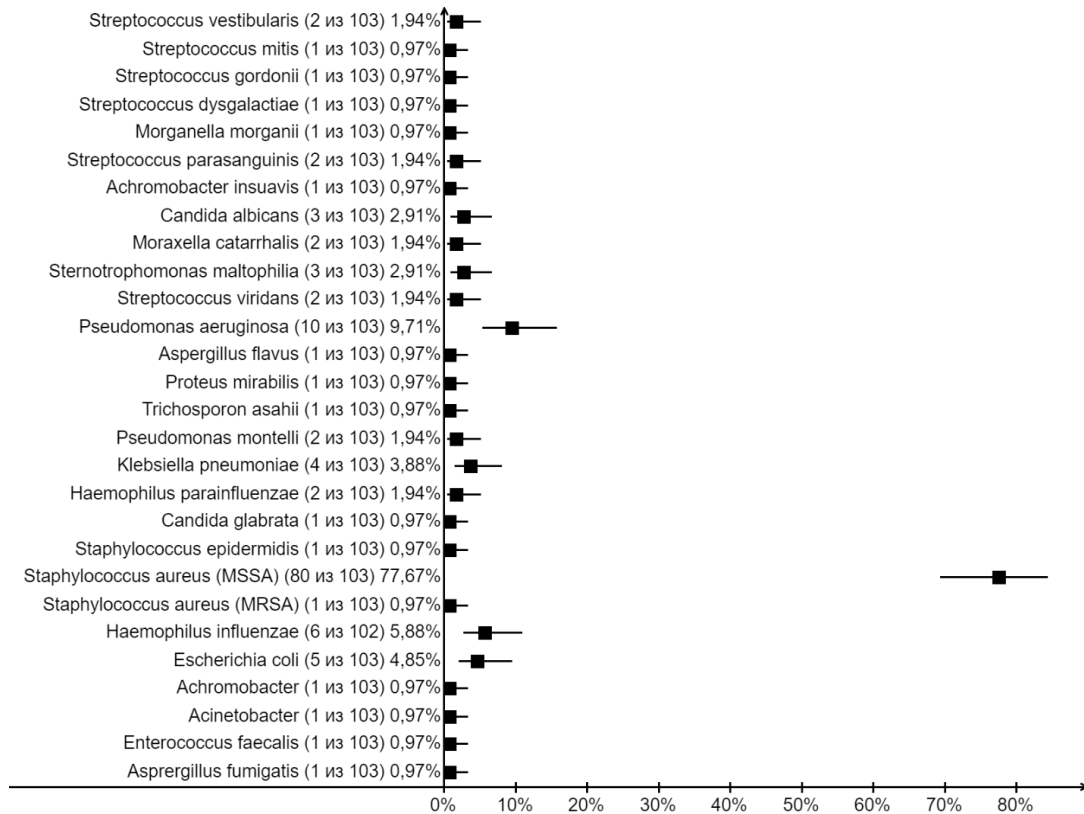


Рисунок 34 – Частота выделения и видовой состав бактериальной флоры из нижних дыхательных путей (мокрота или «глубокий» орофарингеальный мазок) на предоперационном этапе

Здесь отмечено наибольшее видовое разнообразие – 28 видов микроорганизмов, включая 3 вида грибов.

Staphylococcus aureus (MSSA) был выявлен в значительном большинстве – в 78,77% случаев, ДИ: 69,47%-84,46%. *Pseudomonas aeruginosa* обнаружена в 9,71% случаев, ДИ: 5,45%-15,94%, *Haemophilus influenzae* – в 5,88% случаев, ДИ: 2,8%-11,07%, *Escherichia coli* – в 4,85% случаев, ДИ: 2,17%-9,65%, *Klebsiella pneumoniae* – в 3,88% случаев, ДИ: 1,59%-8,28%, *Candida albicans* и *Sternotrophomonas maltophilia* – по 2,91% случаев, ДИ: 1,07%-6,84%. Остальные микроорганизмы выделялись менее, чем в 2% случаев каждый.

Иное видовое распределение с преобладанием *Pseudomonas aeruginosa* – 77,8% случаев, ДИ: 69,01%-84,94% – получено при анализе медицинской документации и фиксации клинически значимых микроорганизмов, выделенных из нижних дыхательных путей согласно клиническим рекомендациям [2] (рисунок 35). Подобные данные имелись в отношении 90 детей.

Пациентов, у которых наиболее клинически значимой флорой в анамнезе оставался *Staphylococcus aureus* (MSSA), было лишь 12,22%, ДИ: 7,08%-19,49%.

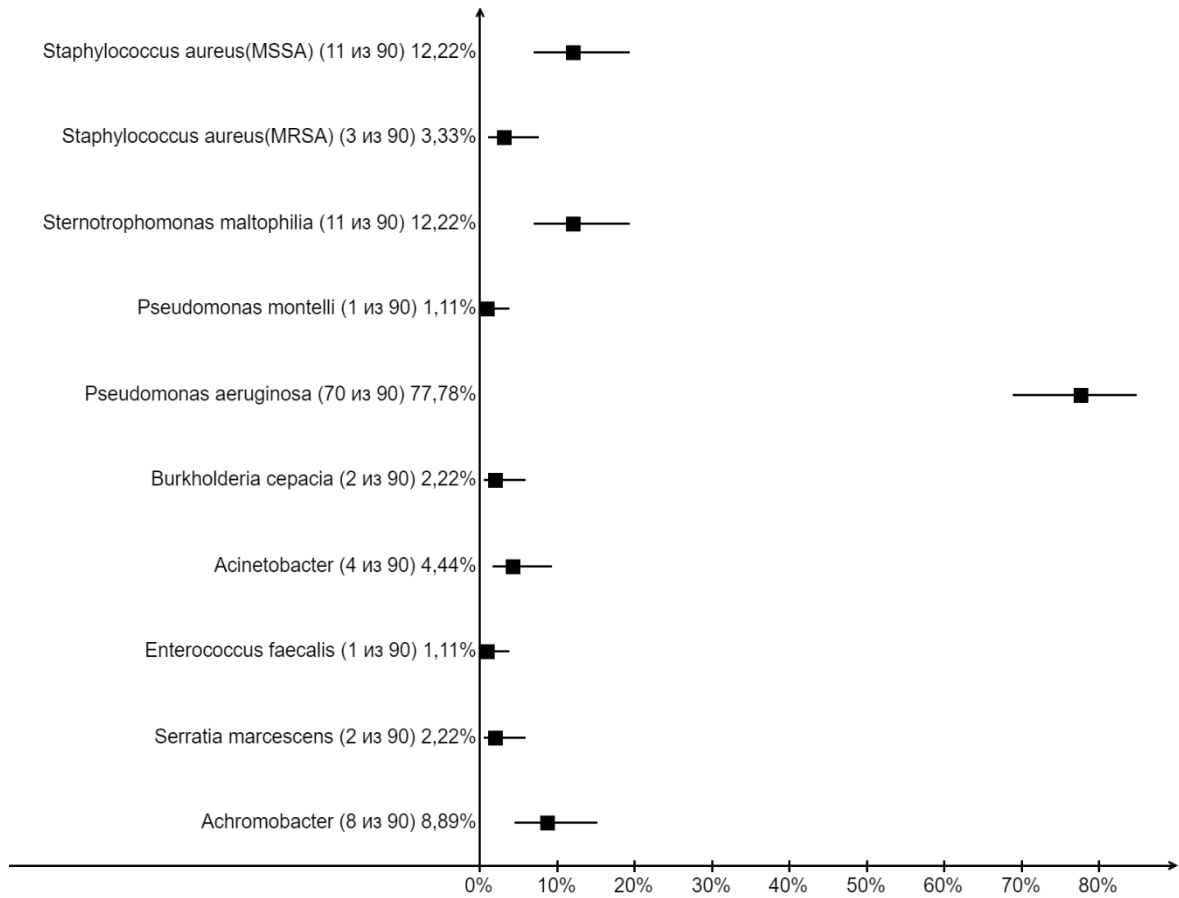


Рисунок 35 – Частота выделения и видовой состав наиболее клинически значимой бактериальной флоры из нижних дыхательных путей (мокрота или «глубокий» орофарингеальный мазок) за весь период наблюдения

Таким образом, снижение частоты выделения синегнойной палочки как наиболее частого клинически значимого и прогностически неблагоприятного микроорганизма в предоперационных исследованиях мокроты по сравнению с анамнестическими данными с 77,8% до 9,71% говорит о констатации достижения ее эрадикации из бронхиального дерева у большинства пациентов к моменту госпитализации. Тем не менее, при исследовании полученного интраоперационно материала из ВЧП выделение *P.aeruginosa* отмечено в 21,9%, что указывает на персистенцию данного микроорганизма в ОНП на фоне условной эрадикации из нижних дыхательных путей (учитывались число и кратность бактериологических

исследований, необходимых для констатации эрадикации в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями).

Наконец, при оценке динамики микробиологического пейзажа ВЧП в сроки 6-9 месяцев после операции у 38 детей получены следующие результаты (рисунок 36).

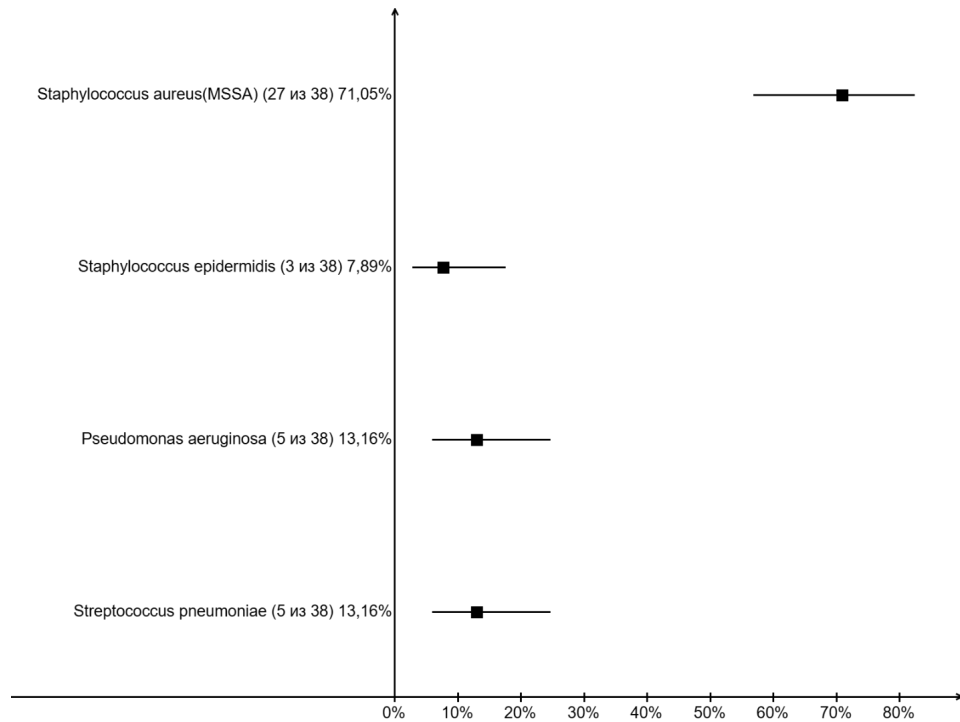


Рисунок 36 – Частота выделения и видовой состав бактериальной флоры ВЧП через 6-9 месяцев после операции

Из анализа исключались пациенты, которым в течение периода катamnестического наблюдения инициировали таргетную терапию из-за конкурирующего модифицирующего действия на течение болезни и состояние микрофлоры.

Во-первых, отмечено сужение видового разнообразия микроорганизмов до четырех с наибольшей частотой встречаемости *Staphylococcus aureus* (MSSA) в 71,05%, ДИ: 56,9%-82,5%, за которым следовали в равных долях *Pseudomonas aeruginosa* и *Streptococcus pneumoniae* в 13,6%, ДИ: 6,02%-24,0% случаев каждый. У 36 пациентов была выделена монофлора, у 2 – ассоциации из 2 микроорганизмов. Во-вторых, необходимо отметить, что у 23 (60,5%) прооперированных детей произошла смена более агрессивных грамотрицательных возбудителей (чаще всего,

Pseudomonas aeruginosa) на грамположительную флору (*Staphylococcus aureus* (MSSA) или *Streptococcus pneumoniae*), у 3 (7,9%) – сохранился высев синегнойной палочки, а у 2 (5,3%) произошло негативное изменение микробиологического статуса в виде смены выделения золотистого стафилококка на синегнойную палочку.

7.4. Соотношение микробиологического статуса исследуемых локусов респираторного тракта

Наибольшую теоретическую и практическую ценность представляет понимание взаимосвязи микробиологического статуса разных отделов дыхательных путей при МВ у детей для планирования стратегии системной и ингаляционной антибактериальной терапии, в т.ч. периоперационно.

Исследование показало, что все локусы являются достаточно независимыми. Наибольшее видовое разнообразие микрофлоры выявлено в материале из нижних отделов респираторного тракта и в ВЧП у неоперированных ранее детей, за ними следуют полость носа, трахея и наконец верхнечелюстная пазуха в отсроченном периоде после хирургического лечения (рисунок 37).

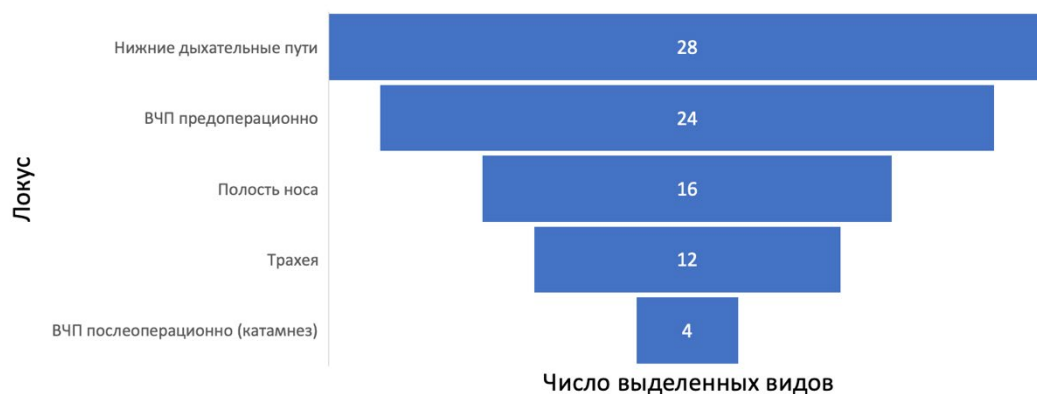


Рисунок 37 – Видовое разнообразие микрофлоры, выделенной из разных отделов респираторного тракта

Для поиска возможных связей были составлены таблицы сопряженности (проведена кросс-табуляция) распределения двух переменных, где для проверки статистической значимости связей использовали тест хи-квадрат (χ^2) для

определения, являются ли переменные независимыми или существует статистически значимая зависимость между выявлением разных инфекционных агентов в разных отделах респираторной системы при МВ (таблица 37).

Таблица 37 – Совместное распределение выделения микроорганизмов из полости носа и ВЧП (интраоперационно)

Микроорганизм	Полость носа -			Полость носа +			Достоверность различий, <i>p</i>
	ВЧП -	ВЧП +	%	ВЧП -	ВЧП +	%	
<i>Streptococcus spp.</i>	95	3	3,06%	5	0	0%	<i>p</i> =0,80
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	87	13	13,0%	2	1	33,33%	<i>p</i> =0,358
<i>Haemophilus influenza</i>	95	4	4,04%	3	1	25,0%	<i>p</i> =0,183
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	35	67	65,69%	0	1	100%	<i>p</i> =0,66
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	19	1	5,0%	82	1	1,20%	<i>p</i> =0,352
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	80	21	20,79%	0	2	100%	<i>p</i>=0,048
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	101	0	0%	1	1	50,0%	<i>p</i>=0,019
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	101	1	0,98%	1	0	0%	<i>p</i> =0,99
<i>Escherichia coli</i>	98	3	2,97%	2	0	0%	<i>p</i> =0,942

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрат Пирсона.

Есть два формально достоверных различия для *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0,048$) и *Klebsiella pneumoniae* ($p=0,019$), но с учетом множественности сравнений (применена поправка Холма-Бонферрони) их следует признать ложноположительными находками.

Таким образом, можно говорить об отсутствии связи видового состава микрофлоры полости носа и ВЧП и поэтому их относительной изолированности друг от друга как инфицированных локусов, несмотря на анатомическую связь.

При сопоставлении результатов микробиологического исследования интраоперационного материала из ВЧП и индуцированной мокроты в пердоперационном периоде получены однотипные результаты (таблица 38).

Таблица 38 – Совместное распределение выделения микроорганизмов из нижних дыхательных путей (предоперационно) и ВЧП (интраоперационно)

Микроорганизм	Мокрота -			Мокрота +			Достоверность различий, <i>p</i>
	ВЧП -	ВЧП +	%	ВЧП -	ВЧП +	%	
<i>Sternotrophomonas maltophilia</i>	92	2	2,13%	2	0	0%	<i>p</i> =0,959
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	69	17	19,77%	5	5	50%	<i>p</i>=0,046
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	92	0	0%	3	1	25%	<i>p</i>=0,042
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	83	13	13,54%	0	1	100%	<i>p</i> =0,144
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	17	6	26,09%	18	55	75,34%	<i>p</i><0,001
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	93	2	2,11%	1	2	66,67%	<i>p</i> =0,979
<i>Haemophilus influenzae</i>	87	3	3,33%	4	1	20%	<i>p</i> =0,197
<i>Escherichia coli</i>	90	1	1,10%	3	2	40%	<i>p</i>=0,006
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	94	1	1,05%	1	0	0%	<i>p</i> =0,99
<i>Enterococcus faecalis</i>	94	1	1,05%	1	0	0%	<i>p</i> =0,99

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрат Пирсона.

Первично достоверные связи получены в отношении 4 микроорганизмов, однако с учетом поправки Холма-Бонферрони на множественность сравнений статистически значимой является только связь для *Staphylococcus aureus (MSSA)* ($p < 0,001$), что также говорит о некой разобщенности нижних дыхательных путей и ВЧП как биотопов. Однако в случае относительно «благоприятного» микробиологического статуса (выделение *MSSA*) околоносовых пазух, можно ожидать аналогичного в нижних отделах респираторного тракта.

Наиболее важным сопоставлением явилось сравнение микроорганизмов, выделенных из ВЧП интраоперационно, и наиболее клинически значимой флоры мокроты или задней стенки глотки за весь период наблюдений, т.е. отражающей наиболее неблагоприятный инфекционный статус в анамнезе. Результаты приведены в таблице 39.

Таблица 39 – Совместное распределение выделения микроорганизмов из нижних дыхательных путей (наиболее клинически значимая микрофлора в анамнезе) и ВЧП (интраоперационно)

Микроорганизм	Мокрота (анамнез) -			Мокрота (анамнез) +			Достоверность различий, <i>p</i>
	ВЧП -	ВЧП +	%	ВЧП -	ВЧП +	%	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	35	37	51,39%	1	9	90,00%	<i>p</i>=0,02
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	78	1	1,27%	1	0	0,00%	<i>p</i> =0,963
<i>Sternotrophomonas maltophilia</i>	72	0	0,00%	8	2	20,00%	<i>p</i>=0,014
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	0	0,00%	41	23	35,94%	<i>p</i>=0,001
<i>Enterococcus faecalis</i>	80	1	1,23%	1	0	0,00%	<i>p</i> =0,988
<i>Serratia marcescens</i>	79	1	1,25%	2	0	0,00%	<i>p</i> =0,976
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	74	0	0,00%	7	1	12,50%	<i>p</i> =0,098

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрат Пирсона.

Значимые связи между выделением конкретного микроорганизма из нижних дыхательных путей в анамнезе и ВЧП во время хирургического вмешательства выявлены в отношении метициллин-чувствительного золотистого стафилококка, синегнойной палочки и *Sternotrophomonas maltophilia*, однако с учетом поправки на множественность сравнений статистически значимой связью можно считать только выделение из двух указанных локусов в разное время грамотрицательной высокопатогенной флоры: *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0,001$) и *Sternotrophomonas maltophilia* ($p=0,014$). Необходимо отметить, что из 23 детей, у которых из ВЧП интраоперационно была выделена *Pseudomonas 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.

Выявленная закономерность позволяет заключить, что ОНП являются резервуаром патогенных бактерий, который при определенных условиях может стать источником повторного нисходящего инфицирования («аутореинфицирования») бронхолегочной системы после достижения эрадикации микробного патогена лишь из нижних отделов респираторного тракта.

При сопоставлении бактериальной флоры полости носа как с предоперационными результатами микробиологических исследований мокроты/глубокого орофарингеального мазка, так и наиболее значимой микрофлорой за весь период наблюдения, статистически значимых связей выявлено не было (таблицы 40-41).

Таблица 40 – Совместное распределение выделения микроорганизмов из нижних дыхательных путей (предоперационно) и полости носа (интраоперационно)

Микроорга- низм	Мокрота -			Мокрота +			Достовер- ность различий, <i>p</i>
	Полость носа -	Полость носа +	%	Полость носа -	Полость носа +	%	
<i>Streptococcus mitis</i>	93	2	2,11%	1	0	0%	<i>p</i> =0,979
<i>Streptococcus viridans</i>	91	3	3,19%	1	1	50,0%	<i>p</i> =0,082
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	85	1	1,16%	9	1	10,0%	<i>p</i> =0,198
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	91	1	1,09%	3	1	25,0%	<i>p</i> =0,082
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	93	3	3,13%	1	0	0%	<i>p</i> =0,969
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	22	1	4,35%	73	0	0%	<i>p</i> =0,240
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	18	77	81,05%	1	0	0%	<i>p</i> =0,198
<i>Escherichia coli</i>	89	2	2,20%	5	0	0%	<i>p</i> =0,898

Примечание: Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 41 – Совместное распределение выделения микроорганизмов из нижних дыхательных путей (наиболее клинически значимая микрофлора в анамнезе) и полости носа (интраоперационно)

Микроорган-изм	Мокрота (анамнез) -			Мокрота (анамнез) +			Достоверность различий, <i>p</i>
	Полость носа -	Полость носа +	%	Полость носа -	Полость носа +	%	
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	70	1	1,41%	11	0	0%	<i>p</i> =0,866
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	16	63	79,75%	1	2	66,67%	<i>p</i> =0,507
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	0	0%	61	2	3,17%	<i>p</i> =0,588

Примечание: Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрат Пирсона.

Для оценки роли трахеи как связующего верхние и нижние отделы респираторного тракта участка и пути нисходящей контаминации, было проанализировано совместное выделение одних и тех же микроорганизмов в трахее в сравнении с полостью носа, ВЧП и предоперационным исследованием мокроты/материала с задней стенки глотки (таблицы 42-44).

Таблица 42 – Совместное распределение выделения микроорганизмов из трахеи и полости носа (интраоперационно)

Микроорган-изм	Трахея -			Трахея +			Достоверность различий, <i>p</i>
	Полость носа -	Полость носа +	%	Полость носа -	Полость носа +	%	
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	47	1	2,08%	17	0	0%	<i>p</i> =0,738
<i>Streptococcus spp.</i>	57	4	6,56%	4	0	0%	<i>p</i> =0,771
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	61	3	4,69%	1	0	0%	<i>p</i> =0,954
<i>Echerichia coli</i>	61	1	1,61%	3	0	0%	<i>p</i> =0,954
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	63	0	0%	1	1	50,0%	<i>p</i>=0,031
<i>Candida spp.</i>	62	2	3,13%	1	0	0%	<i>p</i> =0,969

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 43 – Совместное распределение выделения микроорганизмов из трахеи и ВЧП (интраоперационно)

Микроорган-изм	Трахея -			Трахея +			Достовер-ность различий, <i>p</i>
	ВЧП -	ВЧП +	%	ВЧП -	ВЧП +	%	
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	19	29	60,42%	3	14	82,35%	<i>p</i> =0,087
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	49	15	23,44%	1	0	0%	<i>p</i> =0,769
<i>Enterobacter cloacae</i>	61	3	4,69%	1	0	0%	<i>p</i> =0,954
<i>Streptococcus spp.</i>	59	2	3,28%	4	0	0%	<i>p</i> =0,880
<i>Echerichia coli</i>	62	0	0%	1	2	66,67%	<i>p</i>=0,001

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 44 – Совместное распределение выделения микроорганизмов из трахеи и нижних дыхательных путей (предоперационно)

Микроорган-изм	Трахея -			Трахея +			Достовер-ность различий, <i>p</i>
	Мокрота -	Мокрота +	%	Мокрота -	Мокрота +	%	
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)</i>	12	34	73,91%	1	14	93,33%	<i>p</i> =0,104
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53	7	11,67%	1	0	0%	<i>p</i> =0,885
<i>Echerichia coli</i>	57	1	1,72%	1	2	66,67%	<i>p</i>=0,005
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	57	2	3,39%	1	1	50,0%	<i>p</i> =0,097
<i>Aspergillus flavus</i>	59	1	1,67%	1	0	0,00%	<i>p</i> =0,984

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрат Пирсона.

При кросс-табуляции выявлены 3 достоверных различия, однако с поправкой на множественность сравнений статистической значимостью является лишь одномоментное обнаружение кишечной палочки в трахее и нижних дыхательных путях ($p=0,005$). Можно предположить, что с учетом микроорганизма, речь в данном случае может идти не о нисходящем респираторном инфицировании, а о

микроаспирации на фоне рефлюкса желудочно-кишечного содержимого. Однако данная гипотеза нами не проверялась.

Заключение

В ходе данной части исследования была подтверждена роль синоназальной области как локуса с высокой степенью контаминации патогенной бактериальной флорой и ее резервуара. Полученные результаты позволили сделать следующие выводы.

Околоносовые пазухи при МВ являются условно отграниченным от полости носа и других более дистальных отделов респираторного тракта резервуаром микрофлоры, зачастую высокопатогенной, и при определенных условиях становятся источником нисходящего инфицирования или «аутореинфицирования» бронхолегочной системы. Об этом говорит статистически значимая связь интраоперационного выделения *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0,001$) и *Sternotrophomonas maltophilia* ($p=0,014$) с историей обнаружения этих бактерий в мокроте/задней стенке глотки когда-либо, при том, что у большинства пациентов констатирована их эрадикация к моменту операции. Таким образом, ориентация исключительно на флору, полученную условно из нижних дыхательных путей (индуцированная мокрота или «глубокий» орофарингеальный мазок), в значительной мере суживает представление врача о реальном биоценозе всей респираторной системы. Достижение эрадикации того или иного микроорганизма, констатированное по результатам бактериологического исследования индуцированной мокроты или мазка с задней стенки глотки, не может считаться тождественным устранению его из других локусов, в частности из ОНП. Вероятно, это может быть основой для пересмотра путей ингаляционного введения антибактериальных препаратов, используемых в эрадикационных схемах лечения, когда небулизация лекарственного вещества через мундштук небулайзера «выключает» из зоны применения вышележащие отделы дыхательной системы, где в ОНП продолжает персистировать целевая бактериальная инфекция.

Все это делает 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. К ним относятся потребность в хирургической санации ОНП в случае рецидивирования клинически значимой грамотрицательной инфекции (чаще всего синегнойной) после достижения «эрадикации» по данным исследования мокроты или невозможность ее достижения, несмотря на проводимое лечение. Кроме того, радикальные эндоскопические вмешательства на ВЧП с формированием мегаантростомы проводятся в том числе для создания пути мониторинга микробиологического статуса ОНП, в частности предложенным методом, для повышения достоверности исследования за счет исключения контаминации путевой микрофлорой (Патент на изобретение РФ № RU2794083 от 11 апреля 2023 г. «Способ получения материала из верхнечелюстной пазухи для микробиологического исследования у пациентов с муковисцидозом, перенесших эндоскопическое хирургическое лечение по поводу хронического риносинусита») [247; 265].

При этом хирургическое лечение, по собственному опыту, в большинстве случаев (60,5%) сопряжено со сменой более агрессивных грамотрицательных возбудителей (*Pseudomonas aeruginosa* и др.) на грамположительную флору (*Staphylococcus aureus* (MSSA) или *Streptococcus pneumoniae*).

Учитывая отсутствие корреляции бактериальной флоры ОНП и нижних дыхательных путей, фактически отсутствуют ориентиры для назначения системной периоперационной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии при ринохирургии у детей с МВ. Вынужденной мерой по-прежнему остается назначение противомикробных препаратов, активных в отношении бактериальных агентов, выделенных из бронхиального дерева, однако необходимо помнить о возможности коррекции терапии после получения результатов культурального микробиологического исследования интраоперационного материала из ОНП.

Разнородность микрофлоры верхних дыхательных путей, трахеи и бронхолегочного сегмента (за исключением *Echerichia coli*, $p=0,005$) и частое

отсутствие роста в посевах аспирата из трахеи (локуса, связывающего верхние и нижние дыхательные пути) позволяет 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 псевдоукопиоцеле) при повышении объема и давления содержимого пазух на фоне «обострения» ХРС.

Таким образом, понимание состояния микробиологического статуса верхних дыхательных путей является неотъемлемой частью целостного суждения об инфекционной составляющей течения МВ и должно учитываться при планировании лечебной тактики: как консервативной, так и хирургической.

ГЛАВА 8. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

В настоящее время отсутствуют как единые показания к хирургическому лечению хронического риносинусита у детей с муковисцидозом, так и какой-либо консенсус по его объему. Относительно устоявшимся мнением в течение последних десятилетий стало признание преимуществ эндоскопического доступа в ринопластике при МВ, однако вплоть до сегодняшнего дня ряд клиник и хирургов продолжают практиковать «открытую» хирургию по типу Caldwell-Luc именно у пациентов с этим наследственным заболеванием.

Глава посвящена почти двадцатилетнему опыту эндоскопической риносинусохирургии у детей с МВ, подход к которой претерпел за это время ряд изменений.

Данная часть работы носит ретроспективно-проспективный характер и включает 225 операций у 186 детей с МВ в период с 2006 по 2023 год включительно. 24 вмешательства были выполнены на базе отоларингологического отделения «Научного центра здоровья детей» (ныне ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России) с 2006 по 2014 гг., 201 операция – в отделении детской оториноларингологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России с 2015 по 2023 гг. Значимое преобладание числа операций над числом пациентов связано с частым рецидивированием полипозно-гнойного воспаления и потребностью в ревизионной хирургии.

Главными целями этой части работы был поиск и разработка оптимального и стандартизированного хирургического протокола, который снизил бы потребность в повторных оперативных вмешательствах на полости носа и ОНП, его прикладное и фундаментальное обоснование, а также конкретизация и унификация показаний и целей хирургического лечения муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита.

Изначальная неудовлетворенность результатами хирургического лечения, прежде всего, в силу частого и раннего рецидивирования хронического гнойно-продуктивного воспаления и назального полипоза, с учетом собственного опыта и в свете появляющихся зарубежных литературных данных, привела к пересмотру нами объема вмешательства и хирургической техники. Таким образом, стало возможным разделить весь накопленный опыт в соответствии с методикой хирургии на два этапа: с 2006 по март 2018 гг. (64 операции/43 пациента) и с апреля 2018 по декабрь 2023 гг. (161 операция/143 пациента). Все операции были выполнены одним основным хирургом и, с учетом длительности исследования и числа пациентов, в какой-то мере можно пренебречь в оценке результатов т.н. «кривой обучаемости». Пациенты, которым хирургическое лечение было проведено после 01.01.2024, в исследование не включались, так как они бы не достигли должного срока катamnестического наблюдения не менее 18 месяцев к моменту получения финальных данных.

8.1. Общая характеристика детей с муковисцидозом, подвергшихся хирургическому лечению

В хирургическую часть исследования вошли дети в возрасте от 1 года 9 месяцев до 17 лет 11 мес. Характеристики пациентов в зависимости от этапа исследования приведены в таблице 45.

Таблица 45 – Общая характеристика этапов исследования и включенных пациентов

Характеристика	Этап 1	Этап 2	Всего
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 верхнечелюстной пазухи 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 без статистически значимой разницы между этапами исследования (рисунок 38).

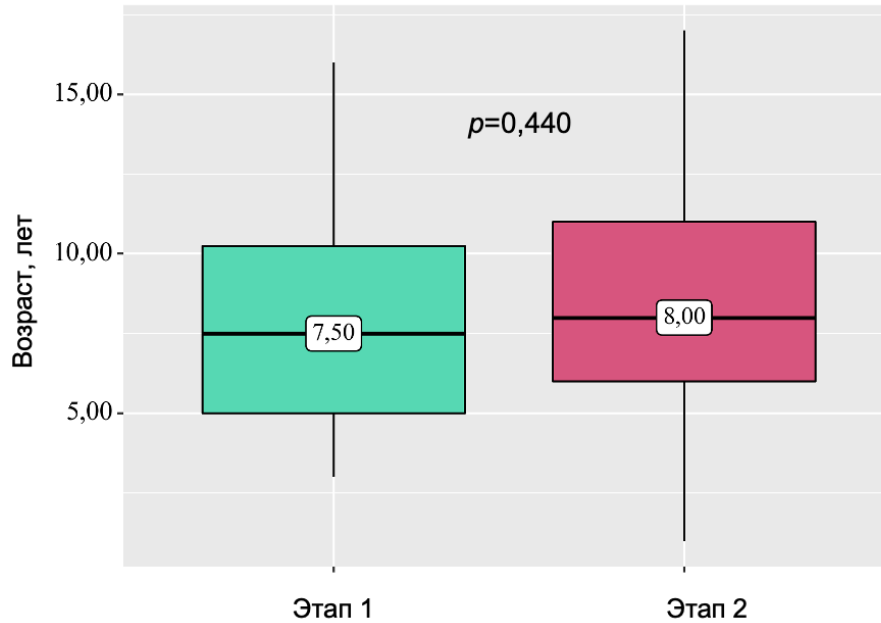


Рисунок 38 – Анализ возраста оперированных пациентов в зависимости от этапа исследования (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)

При анализе предшествующих оперативных вмешательств в других ЛПУ учтано, что 42 пациента (22,6%) подвергались ранее хирургическому лечению. При этом в период 2006-2018 гг. 18,6% предшествующих операций было выполнено «открытым доступом» (по типу Caldwell-Luc), а с 2018 по 2023 гг. – только 4,9%, что отражает положительную тенденцию прогрессивного внедрения эндоскопической ринохирургии у детей с МВ в нашей стране.

8.2. Методики хирургического лечения

Технологическое и инструментальное обеспечение всех выполненных оперативных вмешательств предполагало использование стандартного оборудования и инструментария, применяемых для функциональной эндоскопической риносинусохирургии: видеоэндоскопическая стойка, набор эндоскопов с углами зрения 0, 30, 45 и 70°, стандартные мануальные инструменты, микродебридер с насадками разных углов изгиба и степени агрессивности, эндоназальные инструменты для биполярной коагуляции.

Выполняемая на 1 этапе исследования методика эндоскопической полисинусотомии была «классической» и включала, в соответствии с

предложенной Heinz 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. Подобный подход является общеизвестным и не требует подробного описания.

На этапе первых нескольких десятков вмешательств стало понятным, что «эпицентр» хирургической активности при МВ должен находиться в области верхнечелюстной пазухи, а не клеток решетчатого лабиринта, как при двустороннем идиопатическом полипозном риносинусите (большинстве его фенотипов). Об этом свидетельствовал наибольший объем казеозно-гнойного содержимого и полипозной трансформации слизистой оболочки именно в ВЧП, особенно если рассматривать ОНП как резервуар патогенной флоры и источник нисходящей контаминации нижних дыхательных путей.

Подобные наблюдения, а также появляющиеся в мировой литературе публикации об увеличении радикальности хирургического лечения МВ-ассоциированного ХРС привели к модификации нами хирургической техники. Улучшение со временем разрешения эндоскопических видеосистем (мониторов, камер и технологии обработки сигнала до HD и 4K) позволило обратить внимание на наличие внутритканевых микроабсцессов (рисунок 39).

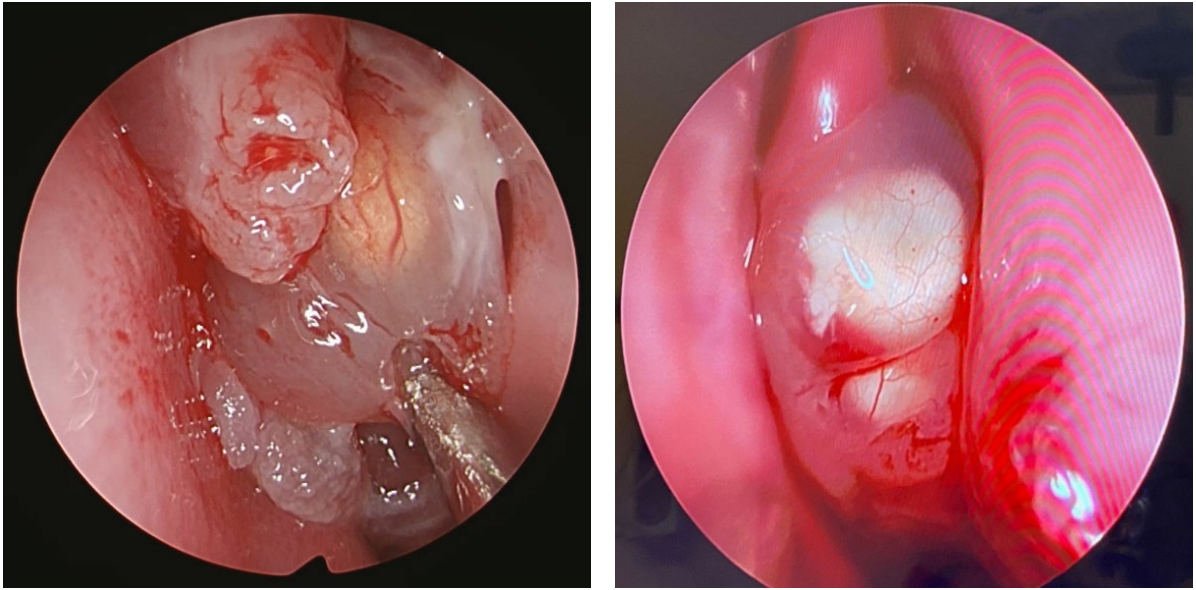


Рисунок 39 – Внутритканевые абсцессы в полипах полости носа (интраоперационная эндоскопия, ригидный эндоскоп 0°, видеоэндоскопическая система Olympus, качество изображения HDMI)

Эти наблюдения легли в основу серии патоморфологических изысканий (результаты будут представлены в соответствующей главе), которые в конечном итоге подтвердили гипотезу о внутритканевой/ интраэпителиальной локализации клинически значимой бактериальной флоры и стали фундаментальным обоснованием описанного ниже метода хирургического лечения.

На 2 этапе исследования всем пациентам была выполнена эндоскопическая операция на полости носа и ОНП по следующему стандартизированному протоколу.

Под эндотрахеальным комбинированным наркозом под контролем ригидных эндоскопов диаметром 4 мм с углами зрения 0, 30 и 45° (иногда 70°) трансназально микродебридером и стандартным мануальным инструментарием для эндоскопической ринопластики производится удаление полипозной ткани, затем слизистой оболочки и костных структур медиальной стенки верхнечелюстной пазухи от уровня задней ее стенки сзади, орбитальной стенки сверху, лобного отростка верхней челюсти (слезных путей без их пересечения) спереди, нижней носовой раковины с частичным удалением ее остова (в средних отделах до уровня дна полости носа) и сохранением переднего конца снизу – таким образом формируется мегаантростома; оригинальным этапом вмешательства

(составляющим особенности предложенной методики) является удаление слизистой выстилки верхнечелюстной пазухи единым блоком («мешком») с началом ее отсепаровки тупым изогнутым металлическим аспирационным катетером по типу von EICKEN на уровне границы задней, медиальной и орбитальной стенок с отделением ее от надкостницы последовательно в латеральном (с тщательной отсепаровкой в области скуловой бухты, являющейся местом наиболее интимного крепления к надкостнице), переднем и нижнем направлениях (с вылуциванием из альвеолярной бухты); в завершении выполнялась электрокоагуляция слизистой оболочки по периметру образованной мегаантростомы [266]. Схема последовательности и этапов отсепаровки слизистой оболочки продемонстрирована на рисунке 40.

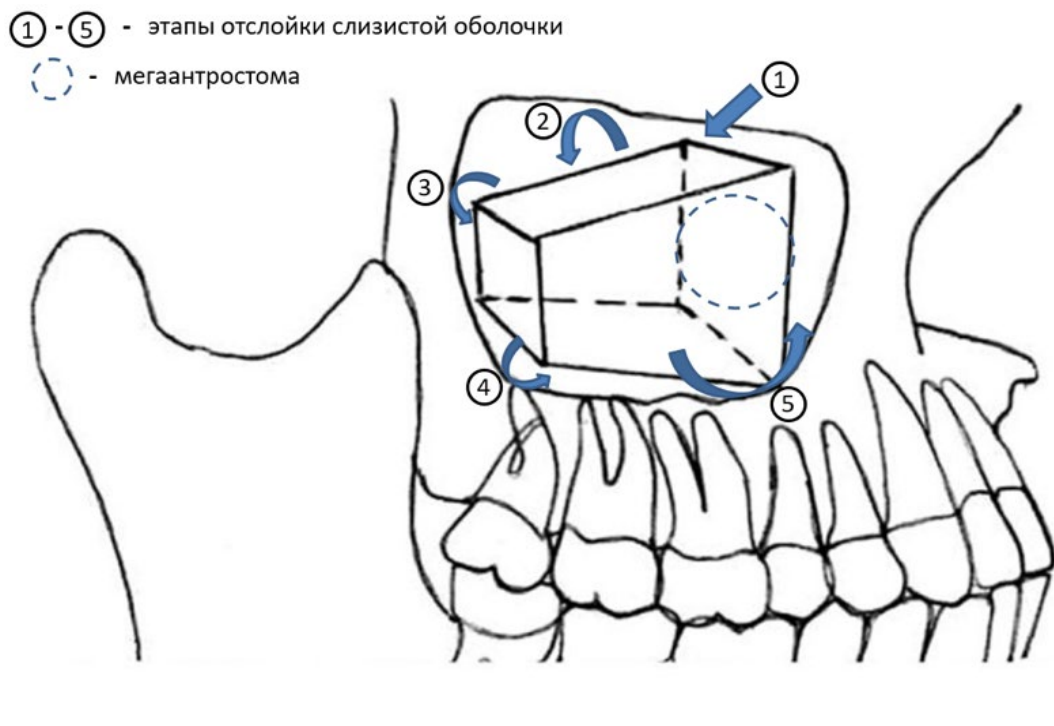


Рисунок 40 – Схема этапов отсепаровки слизистой оболочки ВЧП при модифицированной эндоскопической медиальной максилэктомии предложенным методом (на примере правой верхнечелюстной пазухи) [266]

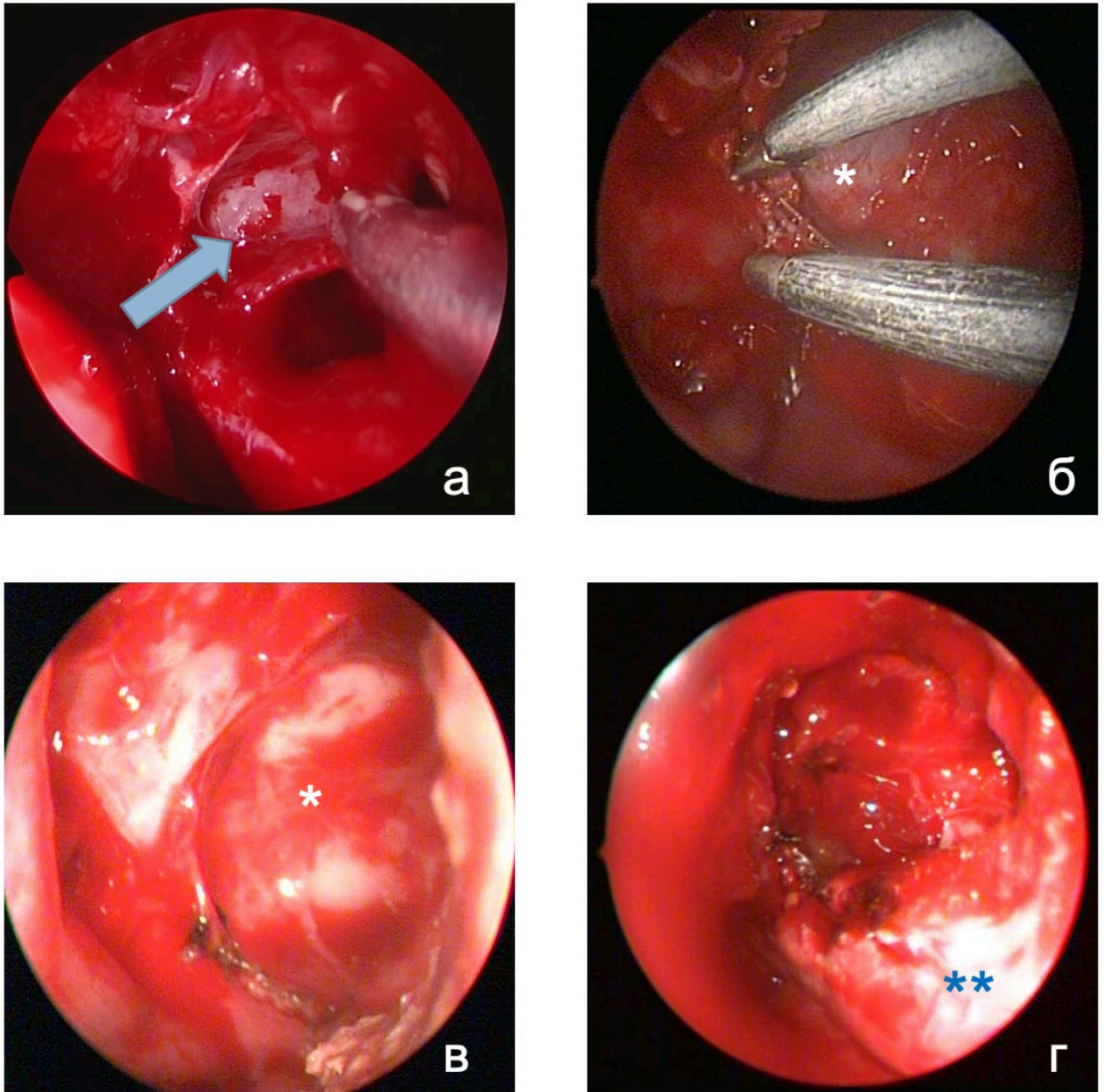


Рисунок 41 – Интраоперационная эндоскопическая картина этапов отсепаровки слизистой оболочки ВЧП и формирования мегаантростомы (левая половина носа): (а) место начала отсепаровки слизистой оболочки на уровне границы задней, медиальной и орбитальной стенок (указано голубой стрелкой); (б) биполярная коагуляция краев антростомы; (в) общий вид полости (задне-медиальные отделы ВЧП); (г) общий вид сформированной мегаантростомы (*задняя стенка ВЧП; **сохранившийся передний конец нижней носовой раковины).

Визуализация ригидным эндоскопом 30°

В наибольшей степени предложенная методика близка к т.н. «консервативной» медиальной максиллэктомии (ММЕ) I типа по Georgalas и Tsounis [267] или модифицированной эндоскопической медиальной максиллэктомии (MEMM) IIa типа по Thulasidas и Vaidyanathan [268], однако

принципиальным отличием явилось контролируемое удаление всей слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи единым блоком.

Учитывая невозможность полного визуального контроля передней стенки ВЧП и области альвеолярной бухты при предложенной хирургической технике (сохранении слезных путей), даже с помощью ригидных эндоскопов с углом зрения 70°, с целью подтверждения удаления всей слизистой оболочки ВЧП интраоперационно нами был использован видеофиброскоп, который позволял осмотреть все отделы ВЧП (рисунок 42). Вмешательство завершалось плотной тампонадой верхнечелюстной пазухи и тампонадой полости носа единой мазевой турундой.

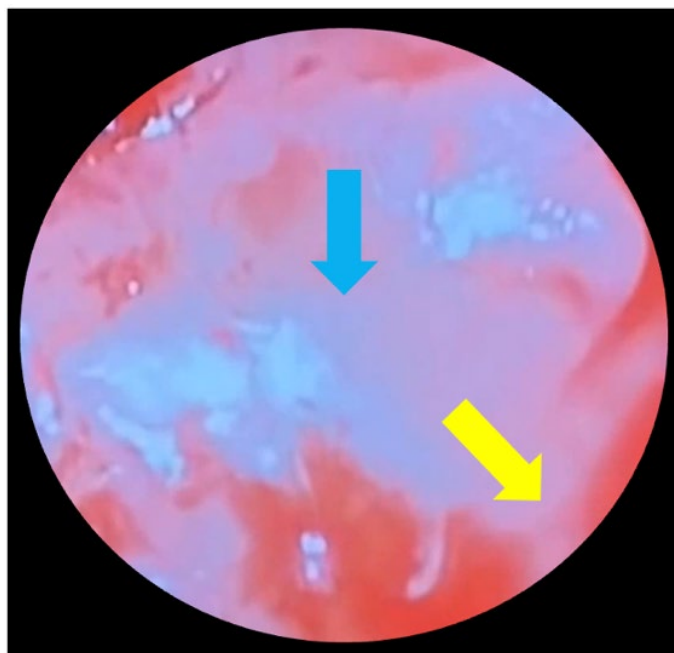


Рисунок 42 – Интраоперационный контроль удаления всей слизистой оболочки левой ВЧП видеофиброскопом: визуализация надкостницы в области альвеолярной бухты (голубая стрелка), передней стенки ВЧП (желтая стрелка)

Вмешательство воспроизводимо и у детей раннего возраста (рисунок 43).

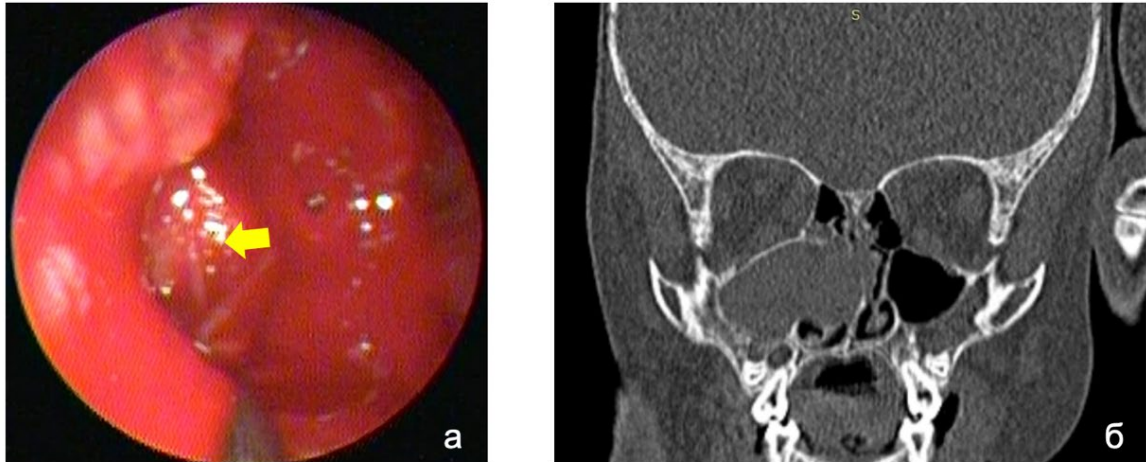


Рисунок 43 – Интраоперационная эндоскопическая картина (эндоскоп 30°, правая половина носа; желтая стрелка – резецирована вся медиальная стенка ВЧП) при выполнении модифицированной эндоскопической медиальной максиллэк-томии с удалением слизистой оболочки ВЧП (а) и соответствующая предоперационная КТ-картина (коронарная проекция) (б) ребенка 2 лет 11 месяцев с МВ

В отношении данного способа хирургического лечения получен Патент на изобретение РФ № RU2808665 от 30 ноября 2023 г. «Способ хирургического лечения хронического риносинусита у пациентов с муковисцидозом» (Приложение 4) [266].

Технический результат предлагаемого способа заключается в удалении всей слизистой оболочки с обнажением надкостницы верхнечелюстной пазухи, что способствует последующему репаративному остеогенезу, а также эпителизации более плотной слизистой оболочкой с меньшим потенциалом секреции и, в конечном итоге, снижению выраженности хронического риносинусита [266].

Все вмешательства проводились под общей комбинированной эндотрахеальной анестезией. Анестезиологических осложнений зафиксировано не было. Особенностью проведения наркоза у данной категории детей была относительно более частая необходимость в санации трахеобронхиального дерева через интубационную трубку, что требовало от хирурга прогнозирования продолжительности операции.

В послеоперационном периоде на обоих этапах пациентам назначалась внутривенная антибактериальная терапия в соответствии с результатами бактериологического исследования мокроты или материала с задней стенки глотки

(полученного забором «глубокого орофарингеального мазка» в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями) длительностью 10-14 дней; затем «максимальную» топическую терапию: элиминационно-ирригационные процедуры, интраназальные глюкокортикостероиды непрерывно, ингаляции с дорназой альфа через систему с пульсирующей подачей вещества, местные антисептики/антибиотики в зависимости от микробиологического статуса. Таким образом, на отдаленные результаты лечения в большей степени влияла хирургическая тактика, чем последующая терапия.

8.3. Объем хирургического лечения. Симультанные ринохирургические вмешательства

Учитывая «центральную» роль ВЧП в затруднении носового дыхания при медиализации ее носовой стенки и как наибольшего по объему резервуара патогенной флоры, во всех случаях выполнялась эндоскопическая гайморотомия (от антростомии в среднем носовом ходе на первом этапе исследования до модифицированной эндоскопической медиальной максиллэктомии с удалением всей слизистой оболочки ВЧП и коагуляцией краев дефекта – на втором). Дальнейший объем эндоскопического вмешательства на ОНП определялся как наличием тех или иных анатомических образований (с учетом характерной для МВ а- и гипоплазии лобных и клиновидных пазух), так и выраженностью продуктивного воспаления в них по данным КТ.

На втором этапе исследования, т.е. после выработки и внедрения стандартизированной радикальной хирургической техники в отношении ВЧП, в зависимости от типа поражения ВЧП, описанного в главе 6, дети принципиально были разделены на 2 группы (2 субфенотипа):

(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) (соотношение КТ-картины и интраоперационной

эндоскопической картин представлено на (рисунок 44). Данную группу составили 49 (30,4%) пациентов.

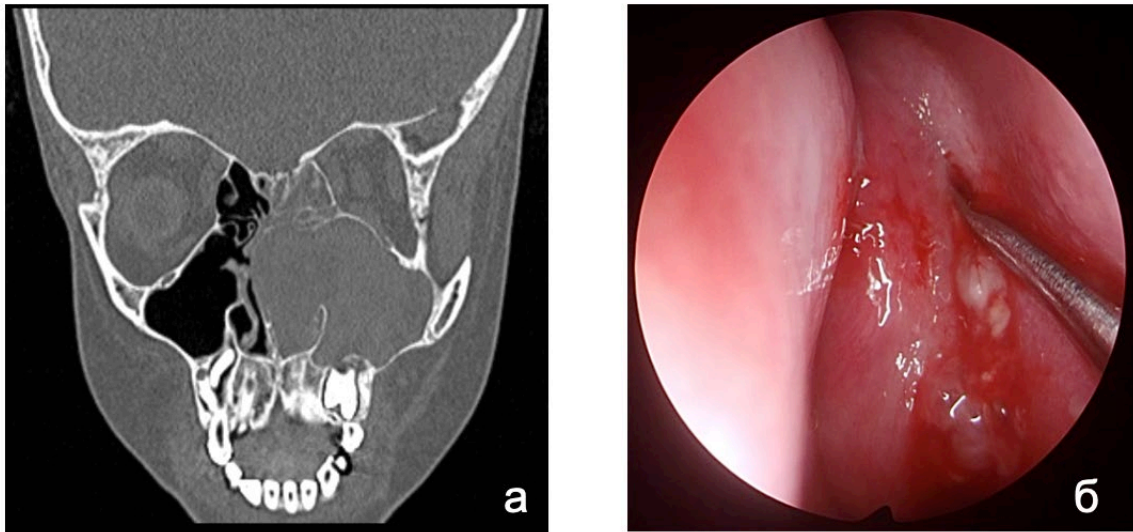


Рисунок 44 – КТ (коронарная проекция) (а) и интраоперационная эндоскопическая картина (левая половина носа, эндоскоп 0°, инцизия медиализированной стенки ВЧП) (б) МВ-ассоциированного ХРС (субфенотип – псевдомукопиоцеле ВЧП). Пациент 7 лет (мутации I и II класса)

(2Б) полипозно-гнойный полисинусит (в подавляющем большинстве – пансинусит), сопровождающийся назальным полипозом II–III степеней по L.V. Johansson (рисунок 45) В эту подгруппу вошли 112 (69,6%) оперированных на 2 этапе детей [269].

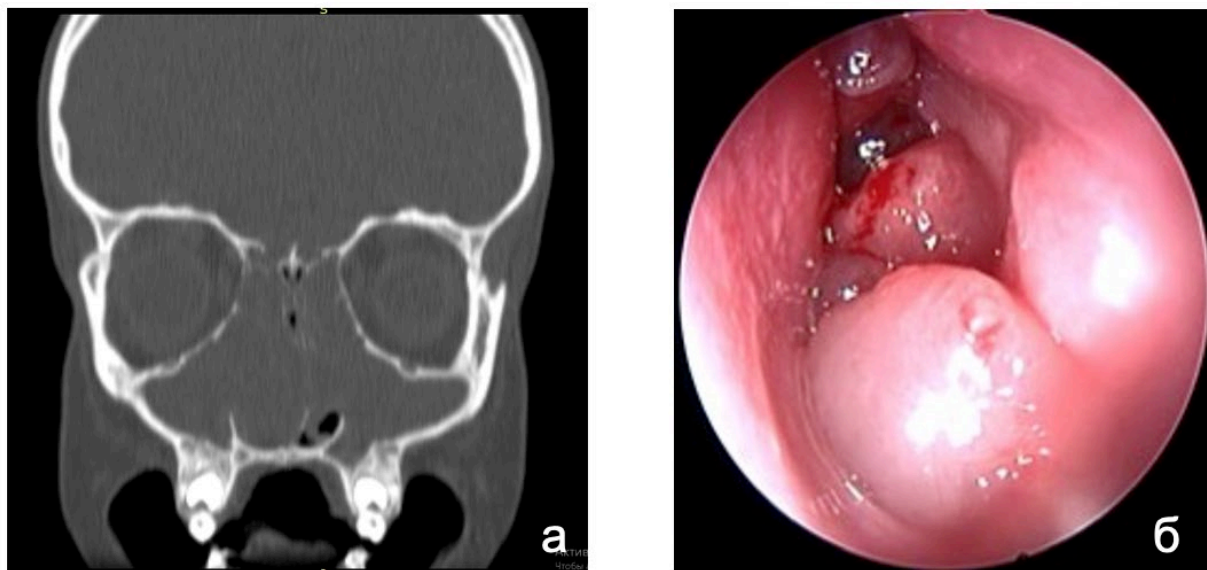


Рисунок 45 – КТ (коронарная проекция) (а) и интра-операционная эндоскопическая картина (левая половина носа, эндоскоп 0°) (б) МВ-ассоциированного ХРС (субфенотип – полипозно-гнойный пансинусит). Пациент 11 лет (мутации I класса)

Соответственно субфенотипу объем оперативного вмешательства у пациентов подгруппы 1А включал одно- или двустороннюю модифицированную эндоскопическую медиальную максиллэктомию по предложенной методике в комбинации с передней этмоидотомией, в подгруппе 2Б – дополнялся эндоскопическими операциями на задних клетках решетчатого лабиринта, лобных и клиновидных пазухах при их наличии. Разница объема операций закономерно отразилась на времени оперативного вмешательства и наркоза, прогнозирование которого имеет у данного контингента пациентов особое значение в связи с описанными выше анестезиологическими особенностями и рисками. Время вмешательства фиксировалось у всех пациентов в минутах по счетчику наркозного аппарата с момента введения миорелаксантов перед интубацией до момента тампонады околоносовых пазух и полости носа.

Результаты анализа времени операции представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Длительность оперативного вмешательства в зависимости от субфенотипа ХРС у детей с МВ

Показатель	Подгруппы	Время, мин			Достоверность различий, <i>p</i>
		Me	Q ₁ – Q ₃	n, абс (%)	
Подгруппы пациентов	Субфенотип 2А	45,00	40,00 – 51,00	49 (30,4%)	<i>p</i><0,001
	Субфенотип 2Б	100,00	92,00 – 116,00	112 (69,6%)	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p<0,05$
Статистическая обработка с помощью U–критерия Манна–Уитни).

Медиана длительности оперативного вмешательства у детей с мукопиоцеле ВЧП составила 45 [40;51] минут, с полипозно-гнойным полисинуситом – 100 [92;116] минут ($p<0,001$).

Таким образом, с практической точки зрения, рациональным представляется деление пациентов на указанные субфенотипы на этапе совместного с анестезиологической бригадой предоперационного планирования с позиций прогнозирования длительности операции и наркоза.

Как и при анализе лучевой семиотики поражения ОНП при МВ у детей ранее, нами было произведено сравнение среднего возраста пациентов с двумя субфенотипами ХРС, который также достоверно отличался (рисунок 46).

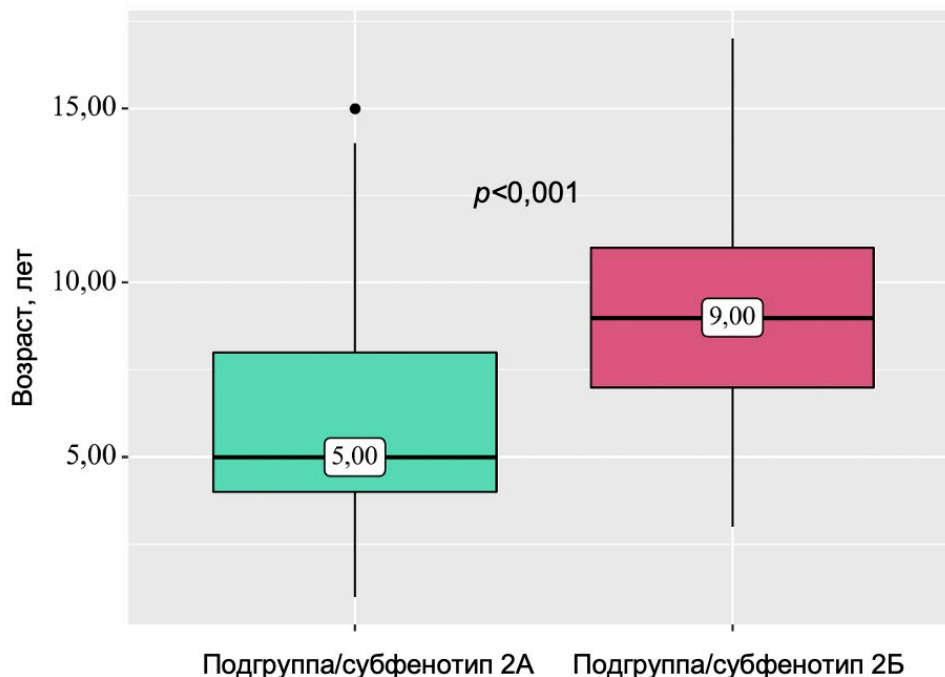


Рисунок 46 – Анализ возраста оперированных пациентов в зависимости от субфенотипа ХРС на втором этапе исследования (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)

Медиана возраста пациентов с псевдомукопиоцеле ВЧП составила 5 [4;8] лет, с полипозно-гнойным полисинуситом – 9 [7;11] лет. Достоверная разница ($p < 0,001$) между возрастными в подгруппах субфенотипов МВ-ассоциированного ХРС подтверждает результаты, полученные при анализе Регистра и базы данных компьютерных томограмм, что свидетельствует о том, что выделенные клинические субфенотипы представляют собой последовательные стадии поражения синоназального тракта у детей с МВ. Подобная последовательность поражения – сначала развитие псевдомукопиоцеле ВЧП, а затем трансформация в полипозно-гнойный процесс с вовлечением других групп ОНП – еще раз подчеркивает «центральную» роль ВЧП при МВ-ассоциированном ХРС и демонстрирует значимое отличие от «классического» двустороннего диффузного полипозного риносинусита, где главную роль играют клетки решетчатого лабиринта.

Объем хирургического вмешательства у пациентов двух подгрупп с учетом симультанных операций на структурах риноорбитальной области отражен в таблице 47.

Таблица 47 – Спектр этапов ринохирургического лечения в зависимости от субфенотпа МВ-ХРС

Зона эндоскопической операции*/операция	Подгруппа/ субфенотип 2А (псевдо-мукопицеле) (n=49), абс./%	Подгруппа/ субфенотип 2Б (полипозно-гнойный полисинусит) (n=112), абс./%	Всего (n=161), абс./%
Верхнечелюстная пазуха	49/100%	112/100%	161/100%
Передние клетки решетчатого лабиринта	49/100%	112/100%	161/100%
Задние клетки решетчатого лабиринта	0	112/100%	112/69,6%
Лобная пазуха (Draf I-IIa)	0	38/33,9%	38/23,6%
Клиновидная пазуха	0	57/50,9%	57/35,4%
Септопластика	1/2%	6/5,4%	7/4,3%
Эндоскопическая аденотомия	4/8,2%	11/9,8%	15/9,3%
Дакриоцисториностомия	0	4/3,6%	4/2,5%

Примечание: *хотя бы с одной стороны

Эндоскопическая операция на ВЧП по описанной выше методике и передних клетках решетчатого лабиринта была выполнена всем детям. Во всех случаях интраоперационная картина включала наличие густого (иногда плотного казеозного) гнойного содержимого и полипозно измененную слизистую оболочку (рисунок 47).

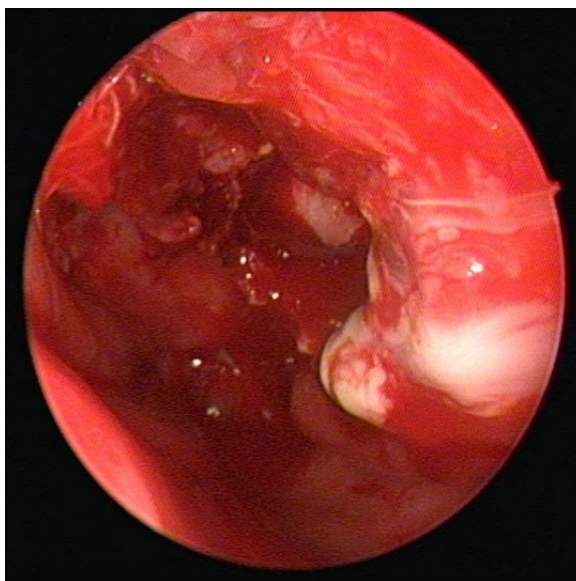


Рисунок 47 – Характерная интраоперационная эндоскопическая картина ВЧП у пациента с МВ (левая половина носа, эндоскоп 30°)

В связи с этим, несмотря на тенденцию к отказу в последние десятилетия от данного термина, МВ-ассоциированный ХРС наиболее точно может характеризоваться как «полипнозно-гнойный». На втором этапе исследования (161 операция), как было указано выше, в каждом случае стремились к удалению всей слизистой оболочки ВЧП единым блоком. Для контроля всех стенок ВЧП в отношении полного удаления слизистой оболочки была использована гибкая оптика. Тем не менее, данный результат технически был не всегда достижим и имел место при 129 операциях (80,1%). Наибольшие трудности при отсепаровке слизистой оболочки от надкостницы ВЧП отмечались при повторных хирургических вмешательствах, наиболее вероятно, в силу послеоперационных рубцовых и склеротических изменений.

При медиане возраста оперированных детей 8 [5;11] лет он колебался от 1 до 17 лет. При этом в самых младших возрастных группах описанный объем хирургического вмешательства на ВЧП был абсолютно воспроизводим (рисунок 43).

Операция на лобной пазухе потребовалась 38 (33,9%) детям из подгруппы 2Б и была выполнена в объеме Draf I или Draf IIa с аспирацией содержимого и промыванием пазухи. Особенностью у всех пациентов была относительно легкая

идентификация носолобного соустья без «сложных» анатомических вариантов (фронтотомоидальные клетки и проч.), характерных для общей практики функциональной эндоскопической хирургии ОНП, а также достаточный изначальный размер соустья для катетеризации его аспирационной трубкой von EICKEN с наружным диаметром 4 мм, зачастую значительно превышающий размер канюли. Во всех случаях в лобной пазухе содержался характерный густой экссудат, аналогичный таковому в ВЧП (рисунок 48). Вероятно, подобные анатомические особенности связаны с развитием пазухи в условиях постоянного гравитационно зависимого дренирования ее густого содержимого и создания таким образом соответствующего «пути». В силу достаточности проходимости соустья объем данного этапа не превышал Draf IIa, т.е. расширения его медиальнее шейки средней носовой раковины.

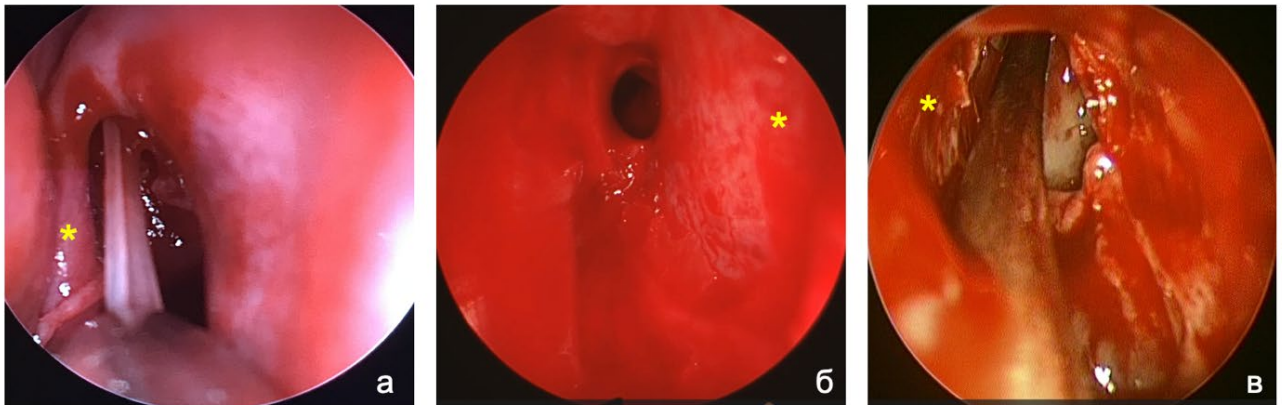


Рисунок 48 – Интраоперационная эндоскопическая картина носолобных соустьев у детей с МВ: (а) дренирование характерного содержимого лобной пазухи (левая половина носа, эндоскоп 0°); (б) естественное соустье лобной пазухи достаточного размера (правая половина носа, эндоскоп 70°); (в) расширение соустья лобной пазухи по Draf IIa (левая половина носа, эндоскоп 70°) (*средняя носовая раковина)

Эндоскопическая сфенотомия с одной или обеих сторон (в зависимости от степени развития и/или вовлечения в патологический процесс клиновидных пазух) была выполнена 57 детям (50,9% пациентов с субфенотипом полипозно-гнойного полисинусита). Использовались как парасептальный, так и трансэтмоидальный доступы или их комбинация.

Помимо вмешательств на ОНП при наличии соответствующих клинико-рентгенологических показаний, одновременно выполнялись: эндоскопическая аденотомия, септопластика с эндоскопической ассистенцией, эндоскопическая дакриоцисториностомия (ДЦР).

Принимая во внимание определенные риски инфекционных/гнойных осложнений септопластики (как условно-чистой операции), которая выполняется одновременно с «грязной» санирующей в отношении высокопатогенной бактериальной флоры хирургией ОНП, вмешательства на перегородке носа проводились лишь при крайней степени выраженности деформации с целью обеспечения хирургического доступа. Таким образом, септопластика была сделана 7 (4,3%) пациентам. Тем не менее, ни одного гнойного осложнения, формирования абсцесса и в последующем перфорации перегородки носа зафиксировано не было.

Эндоскопическая шейверная аденотомия была проведена в 15 (9,3%) случаях. Столь редкое выполнение аденотомии при медиане возраста 8 [6;11] лет отражает особенность детей с МВ, для которых не характерны высокие степени гипертрофии глоточной миндалины. Каких-либо технических особенностей аденотомии у данной категории пациентов отмечено не было.

В отдельном внимании и описании нуждаются клинические ситуации, потребовавшие выполнения одномоментной ДЦР, т.к., по нашим данным, в мировой литературе отсутствуют подобные описания. Как было продемонстрировано в главе 6, одной из характерных рентгенологических особенностей КТ-картины у детей с МВ является деструкция ложа слезного мешка и компрессия верхнего сегмента вертикальной части слезоотводящих путей за счет ремоделирования передних клеток решетчатого лабиринта. В нашем исследовании подобная картина была зафиксирована у 10,5% пациентов. Интраоперационно такие находки легко подтверждаются пробой с надавливанием на слезный мешок после выполнения передней этмоидотомии и визуализацией подвижности его стенки.

Тем не менее, у большинства детей (изначально число этих пациентов нами не учитывалось) с рентгенологическими признаками костной деструкции в области

слезных путей отсутствовали какие-либо клинические признаки нарушения слезоотведения. Лишь у 4 детей (3, 4, 6 и 8 лет) с одной из сторон (3 – слева, 1 – справа) отмечено слезотечение, асимметричное скопление обильного гнойного отделяемого в области медиального угла глаза по утрам. Во всех случаях эти жалобы были выявлены только при активном и целенаправленном расспросе пациентов и/или их родителей/опекунов, что заставляет предположить, что данная симптоматика в ряде случаев остается нераспознанной при стандартном оториноларингологическом обследовании детей с МВ.

Всем 4 детям одномоментно со стандартным объемом операции на ОНП была выполнена ДЦР. Доступ к слезному мешку во всех случаях был облегчен за счет деструкции костного ложа, что позволило быстро его идентифицировать и рассечь после введения зонда Bowman через нижнюю слезную точку и нижний слезный каналец (рисунок 49). Костный дефект был достаточен по размеру и не требовал расширения. Наложение дакриоцисториностомы достигалось выкраиванием двух П-образных лоскутов из медиальной стенки слезного мешка, разворотом и укладыванием их на костные края дефекта с последующей тампонадой официальным рассасывающимся гемостатическим материалом из желатиновой пены.

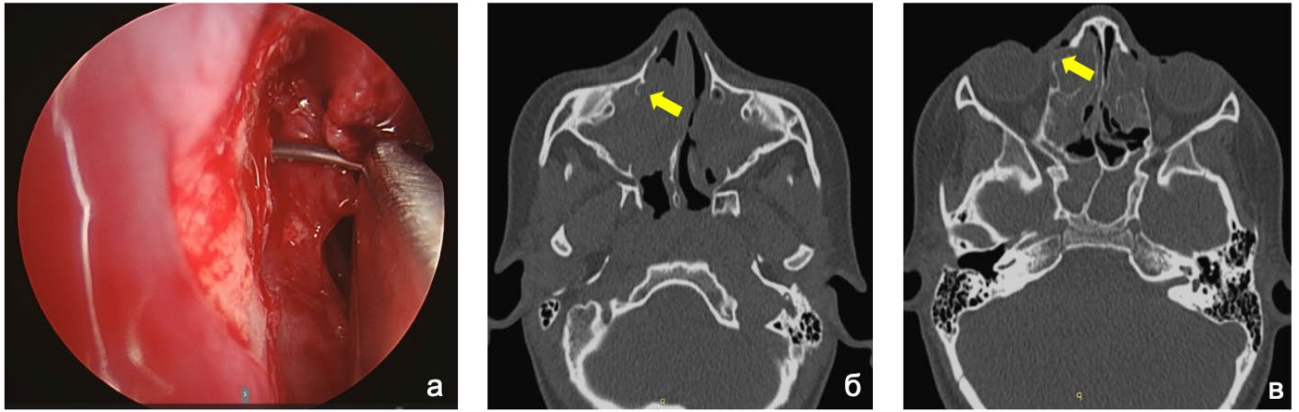


Рисунок 49 – (а) Интраоперационная эндоскопическая картина зондирования слезных путей при формировании дакриоцисториностомы у ребенка с МВ 6 лет (правая половина носа, эндоскоп 30°); КТ-картина (аксиальная проекция) (б) деструкции слезных путей справа (указано желтой стрелкой) и (в) компрессии слезного мешка и деструкции его костного ложа справа за счет полипозно-гнойного поражения передних клеток решетчатого лабиринта (указано желтой стрелкой) у этого же пациента

При катамнестическом наблюдении всех четырех пациентов в сроки от 19 до 60 месяцев отмечено стойкое восстановление слезоотведения.

8.4. Интраоперационные находки и наблюдения

Наш опыт хирургии ОНП у детей с МВ позволил выявить ряд характерных интраоперационных особенностей. Помимо частого поражения слезоотводящих путей имела место частая костная деструкция медиальной стенки орбиты, которая была отмечена при 41 (18,2%) операции. Во всех случаях была сохранена слизистая оболочка и периорбита, которые отграничивали ткани глазницы от инфекционно-воспалительного процесса в клетках решетчатого лабиринта. Дефект бумажной пластинки выявлялся при выполнении пробы Станкевича после этмоидотомии и у большинства пациентов соответствовал предоперационной КТ-картине (иногда при ретроспективной ее оценке) (рисунок 50).

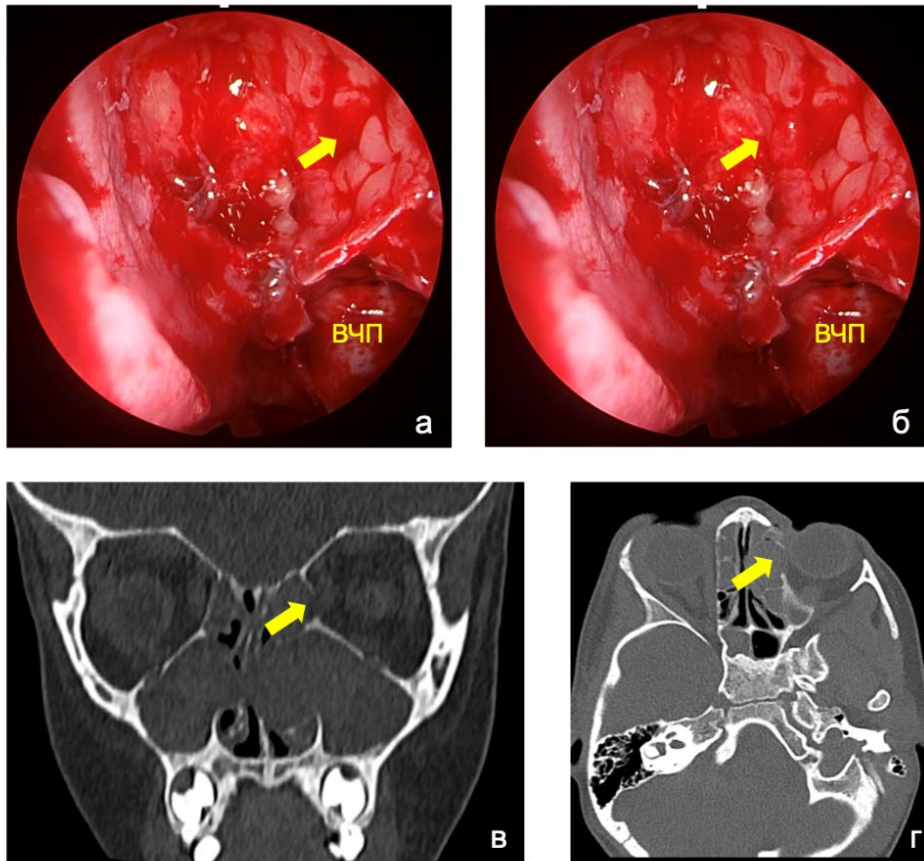


Рисунок 50 – Интраоперационная эндоскопическая картина костного дефекта медиальной стенки орбиты у ребенка 8 лет с МВ (а, б) при выполнении пробы Станкевича (б) (левая половина носа, эндоскоп 0°) и соответствующая предоперационная КТ-картина: (в) коронарная проекция, (г) аксиальная проекция

Подобные дефекты никогда не сопровождалось развитием орбитальных синусогенных осложнений, что позволяет предположить асептический характер некроза костной ткани, который происходит от давления медленно расширяющихся за счет густого экссудата и полипозной трансформации слизистой оболочки полостей, а не ферментативной активности потенциально высокопатогенной бактериальной флоры, выделяемой из ОНП.

Максимальная выраженность подобного явления была зафиксирована нами у ребенка 17 месяцев (масса тела 9 кг) с МВ, у которого развитие пиоцеле задних клеток решетчатого лабиринта привело к субтотальному некрозу медиальной стенки орбиты с компрессией зрительного нерва в его канале (рисунок 51).

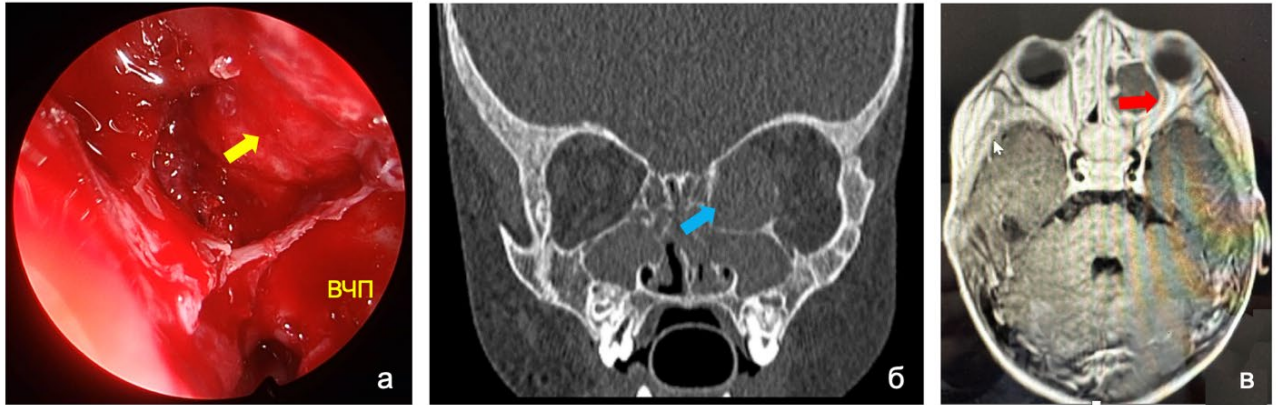


Рисунок 51 – (а) Интраоперационная эндоскопическая картина субтотального дефекта медиальной стенки орбиты у ребенка 17 месяцев с МВ (ВЧП – верхнечелюстная пазуха, желтая стрелка – глазное яблоко) (левая половина носа, эндоскоп 30°); (б) соответствующая КТ-картина пиоцеле клеток решетчатого лабиринта слева (голубая стрелка) (коронарная проекция); соответствующая МРТ-картина деформации и компрессии левого канала зрительного нерва (Т1-режим, аксиальная проекция)

Интраоперационно из полости пиоцеле была выделена полирезистентная *Pseudomonas aeruginosa*, однако ни до хирургического лечения, ни после него, бактериального воспалительного процесса со стороны орбиты отмечено не было.

Еще одним типичным для детей с МВ местом деструкции и формирования соустья ВЧП, возникающего при медиализации ее стенки и разрушении крючковидного отростка, является проекция передней фонтанеллы, развернутая кпереди (рисунок 52). Подобная интраоперационная находка имела место в 34 (15,1%) случаях и служила удобным ориентиром для резекции истонченной медиальной стенки ВЧП единым блоком.

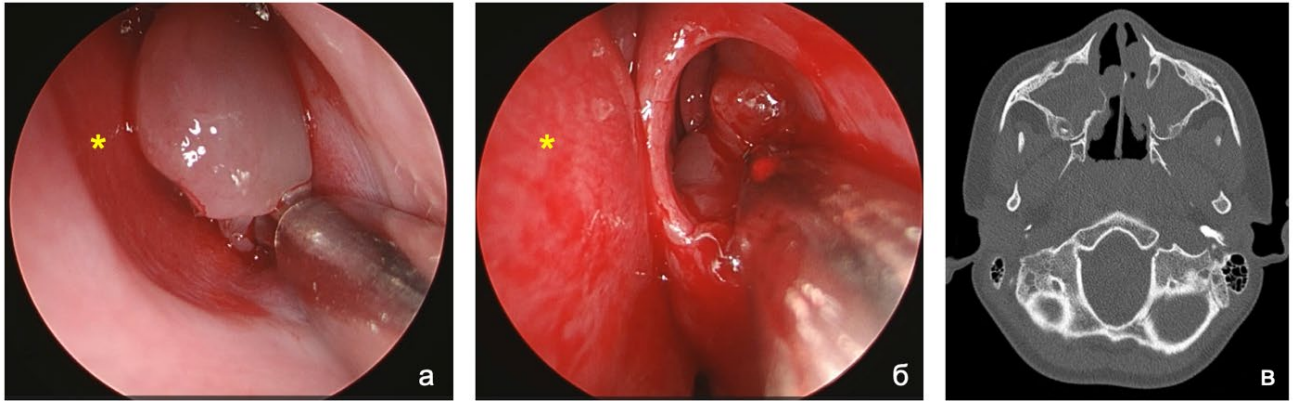


Рисунок 52 – Интраоперационная эндоскопическая картина полипов в передних отделах полости носа (а) и патологического дополнительного соустья в медиализированной стенке ВЧП, визуализированного после их удаления (б) (левая половина носа, эндоскоп 0°) (*перегородка носа); (в) соответствующая предоперационная КТ-картина (аксиальная проекция)

У одного пациента 8 лет во время операции был выявлен дефект задней стенки ВЧП в проекции крылонебной ямки. В связи с выраженным полипозно-гнойным процессом в ВЧП визуализация дефекта какое-то время была затруднена и для дифференциации удаляемых тканей успешно была применена проба с погружением операционного материала в воду. После хирургической санации пазухи был визуализирован дефект задней стенки диаметром около 4 мм с пролабированием клетчатки и передаточной пульсацией верхнечелюстной артерии. При ретроспективном анализе КТ было подтверждено наличие участка декальцинации и узурации задней стенки ВЧП (рисунок 53).



Рисунок 53 – КТ пациента с МВ 8 лет с костным дефектом задней стенки левой ВЧП (обведено красным) (аксиальная проекция)

Характерной для интраоперационной эндоскопической картины также является выраженная медиализация и истончение (дистрофия) средних носовых раковин, которые смещаются максимально к перегородке носа и прилежат к ней за счет расширения клеток решетчатого лабиринта, ВЧП и назального полипоза (рисунок 54).

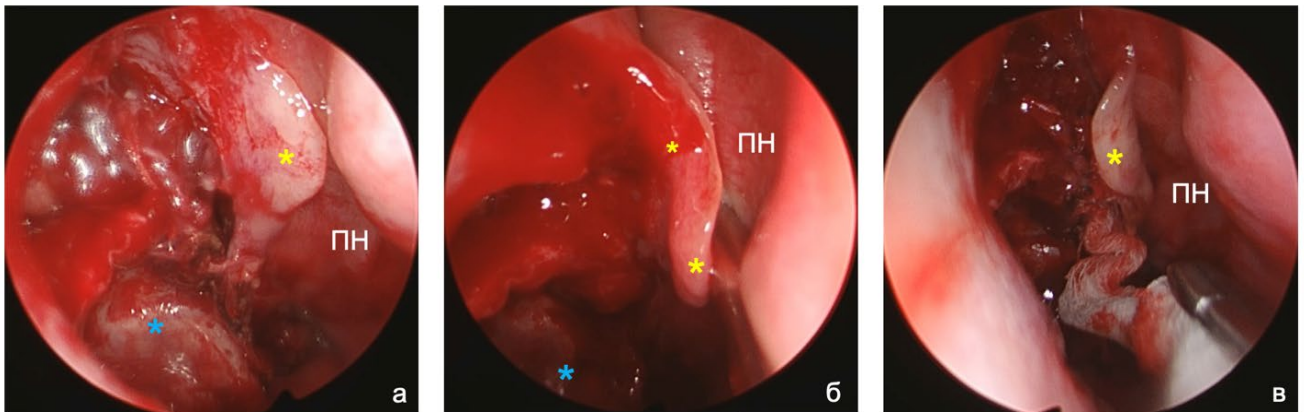


Рисунок 54 – Интраоперационная эндоскопическая картина медиализации и истончения средней носовой раковины (правая половина носа, эндоскоп 0°) (желтая звездочка – средняя носовая раковина; голубая звездочка – ВЧП, ПН – перегородка носа): (а) на этапах этмоидотомии, средняя носовая раковина оттеснена «процессом» медиально и плотно прилежит к перегородке носа; (б) латеральная тракция аспирационной трубкой, средняя носовая раковина истончена; (в) на этапах тампонады, подвижность атрофичного переднего конца средней носовой раковины

Подобные изменения средних носовых раковин совместно с медиализацией стенки ВЧП при формировании псевдомукопиоцеле и расширением «этмоида» отражают такую важную общую характеристику МВ-ассоциированного ХРС, как выраженное ремоделирование костных внутриносовых структур, что может нести в себе трудности интраоперационного ориентирования для хирургов, не имеющих опыта работы с детьми с МВ.

8.5. Результаты и исходы хирургического лечения

В качестве конечной точки оценки эффективности хирургического лечения МВ-ассоциированного ХРС в сравниваемых группах нами была избрана клинкорентгенологическая потребность в ревизионном хирургическом лечении в течение 18 месяцев. К сожалению, возможность оценки эффективности риносинусхирургии по более объективным показателям, принятым для ХРС в общей популяции, таким как динамика качества жизни по валидированным опросникам (SN-5, SNOT-22 и др.) и сравнения КТ-изменений в баллах (шкала Lund-Mackay и др.), по данным многих исследователей, остается крайне противоречивой именно в группе пациентов с МВ [80; 105; 107; 270].

На первом этапе исследования (2006-2018 гг.) 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 (2018-2023 гг.) 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% (15 из 143 прооперированных детей). Еще 3 пациента потребовали реоперации в сроки более 18 месяцев. 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 ($p < 0,001$), тем самым продемонстрировав большую эффективность предложенной методики хирургического лечения МВ-ассоциированного 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 (рисунок 55). Это явление было отмечено у части пациентов, но только среди тех детей, которым достоверно удалось полностью удалить всю слизистую оболочку ВЧП по предложенной методике. Вероятно, подобный тип репарации можно связать с выраженной периостальной реакцией на фоне хронического воспаления, а также операционной травмой надкостницы ВЧП. Средняя рентгенологическая плотность подобных очагов оссификации колеблется в пределах 600-700 НУ.



Рисунок 55 – 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)

Из 143 прооперированных в 2018-2023 гг. пациентов картина одно- или двухсторонней костной (костно-фиброзной) облитерации ВЧП отмечена у 38 (26,6%) детей. Нами была предпринята попытка анализа и выявления прогностических факторов в отношении подобного исхода хирургического лечения (генетический вариант болезни, микробиологический статус, исходная КТ-картина и др.), однако ни один из них не приближался к достоверной значимости. Таким образом, единственным условием развития выраженного неоостеогенеза был установленный факт удаления всей слизистой оболочки ВЧП, однако далеко не у всех пациентов, у которых данное условие было соблюдено, наступала облитерация.

Интересным наблюдением с точки зрения возможной индивидуальной предрасположенности к такой остеогенетической реакции было последовательное развитие костно-фиброзной облитерации у одного и того же ребенка после эндоскопических операций на ВЧП по предложенной методике с интервалом в несколько лет. Девочке с МВ (редкий генетический вариант: S466/R1070Q/G194R) в возрасте 6 лет была выполнена эндоскопическая полисинусотомия с модифицированной эндоскопической медиальной максиллэктомией и удалением

всей слизистой оболочки ВЧП единым блоком слева (ОНП справа по данным КТ были интактны). При контрольной КТ ОНП через 3 года после операции, выполненной по поводу нарастания клинической картины ХРС со стороны правой половины носа, было выявлено развитие хронического гемисинусита с правой (неоперированной) стороны и костно-фиброзная облитерация левой (оперированной ранее) ВЧП. В возрасте 9 лет пациенту по аналогичной методике была проведена операция на ОНП справа. Через год после вмешательства справа (возраст 10 лет), по данным контрольной КТ ОНП, была констатирована симметричная костно-фиброзная облитерация обеих ВЧП (рисунок 56).

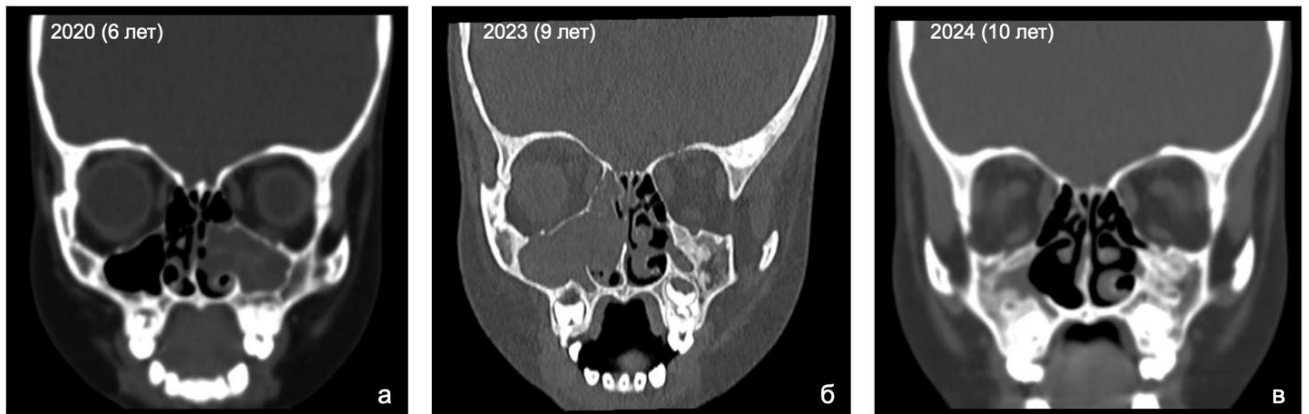


Рисунок 56 – КТ-динамика послеоперационной костно-фиброзной облитерации ВЧП у ребенка с МВ (коронарные проекции): (а) инициальная КТ ОНП в возрасте 6 лет; (б) КТ ОНП через 3 года после операции на левых ОНП (возраст 9 лет); (в) через год после операции на правых ОНП (возраст 10 лет)

Соотношение послеоперационной эндоскопической и КТ-картины продемонстрированы на рисунке 57.

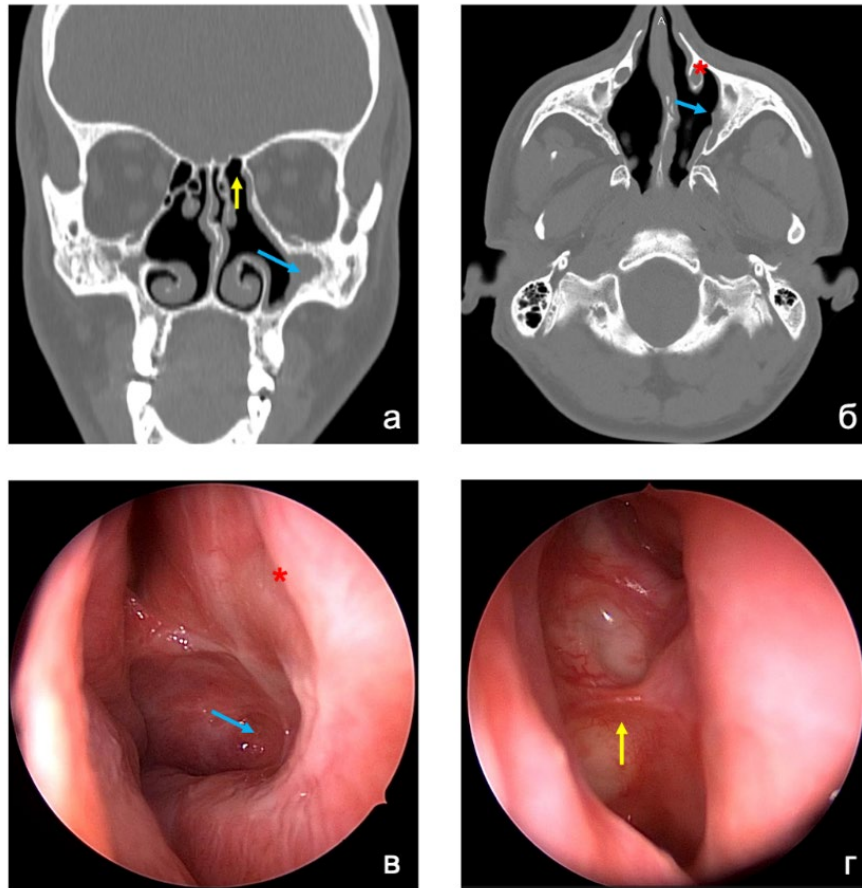


Рисунок 57 – Послеоперационная картина полости носа и ОНП пациента с МВ 18 лет (генетический диагноз: F508del/F508del) через 35 месяцев после хирургического лечения, на фоне терапии CFTR-модуляторами: (а) КТ-картина (коронарная проекция); (б) КТ-картина (аксиальная проекция); (в, г) эндоскопическая картина (ригидный эндоскоп 45°, левая половина носа). Видны признаки костно-фиброзной облитерации ВЧП (голубая стрелка), антростома распространяется от слезных путей (красная звездочка) до задней стенки ВЧП; состояние после этмоидотомии (желтая стрелка)

С учетом продемонстрированной ранее роли ОНП как резервуара микробной флоры и источника нисходящей контаминации, а ВЧП – как ключевой в развитии МВ-ассоциированного ХРС и наибольшей по объему, исход хирургического лечения в виде их облитерации представляется нам максимально благоприятным с точки зрения устранения самого резервуара. Достижение такого результата возможно, по нашему опыту, только при полном удалении слизистой оболочки ВЧП, что может служить еще одним обоснованием предложенной хирургической тактики.

8.6. Осложнения эндоскопической риносинусохирургии и их профилактика

Согласно некоторым литературным источникам, эндоскопическая хирургия полости носа и ОНП у пациентов с МВ сопряжена с большим числом осложнений по сравнению с группой больных с первичным ХРС [271]. Авторы это связывают с затруднением интраоперационной ориентации в силу выраженного ремоделирования внутриносовых структур у пациентов с ХРС на фоне МВ и послеоперационными анатомическими изменениями в случае выполнения ревизионных вмешательств.

Почти 20-летний опыт хирургического лечения детей с МВ позволяет говорить о достаточно высоком профиле его безопасности, сопоставимым с таковым при эндоскопической ринохирургии в целом. Из 225 оперативных вмешательств ни при одном не развились «большие» осложнения (повреждение внутренней сонной артерии, зрительного нерва, ликворея/нейроинфекция). Однако на начальных этапах нашей работы обращала на себя внимание повышенная интраоперационная диффузная кровоточивость, особенно у пациентов с субфенотипом полипозно-гнойного ХРС, несмотря на традиционное для ринохирургии использование в пред- и интраоперационном периоде препаратов группы ингибиторов фибринолиза (аминокапроновая кислота, транексамовая кислота), управляемой гипотонии на хирургической стадии общей анестезии. Избыточная кровоточивость в известной мере затрудняет выполнение операции за счет затруднения детальной визуализации операционного поля, а в 3 случаях мы были вынуждены прервать хирургическое вмешательство плотной тампонадой полости носа с назначением массивной гемостатической терапии и повторным вмешательством через 4-8 дней. В целом плохо контролируемое интраоперационное кровотечение было зарегистрировано нами 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 [272; 273] и собственный опыт натолкнули на гипотезу о наличии некоторой степени коагулопатии (несмотря на нормальные интегральные показатели гемостаза в предоперационных коагулограммах) на фоне вероятного субклинического дефицита витамин-К-

зависимых факторов свертывания крови. Недостаток витамина К, как жирорастворимого вещества, у пациентов с МВ является следствием нарушения всасывания на фоне имеющейся панкреатической недостаточности. Это предположение заставило включить в схему предоперационной подготовки внутримышечное введение менадиона (Викасол) 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 (2020-2023), из которых в 82 препарат предоперационно вводился, а в 10 случаях – нет (по субъективным причинам: отказ родителей/опекунов, временное отсутствие препарата и др.). Учитывая разный возраст и кратную вариативность массы тела пациентов, с целью объективизации производился перерасчет кровопотери на килограмм массы тела. 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 отсутствии терапии – 7,61 [6,42;9;02] ($p<0,001$) (рисунок 58). Результаты наглядно продемонстрированы на рисунке 59, где 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».

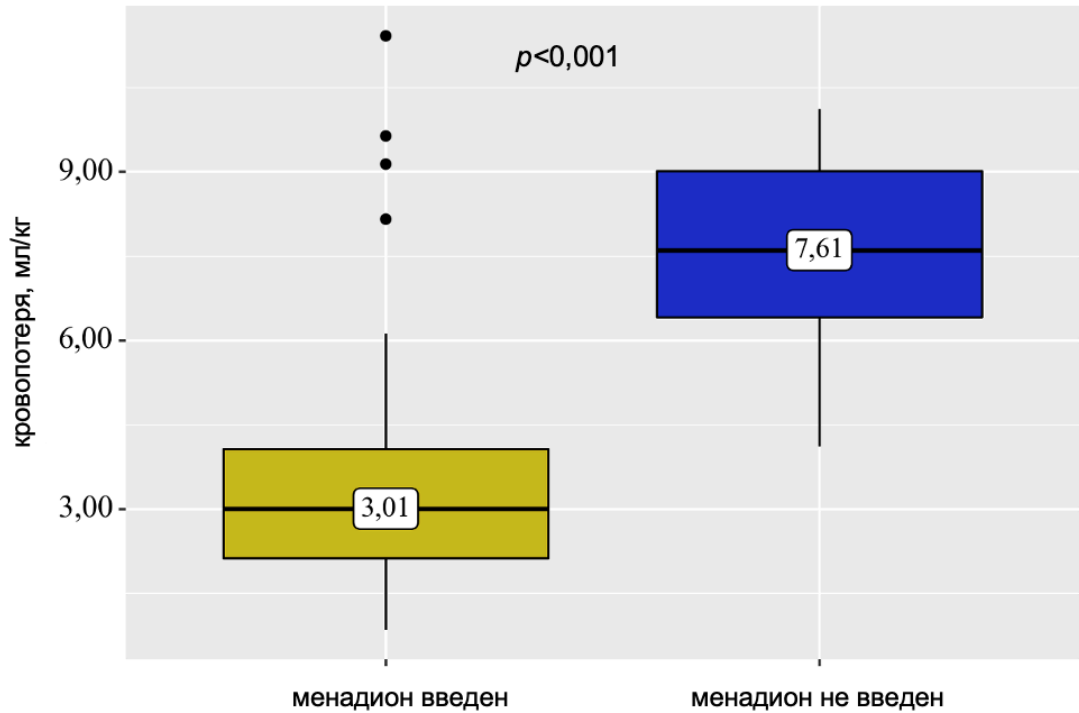


Рисунок 58 – Анализ объема интраоперационной кровопотери в зависимости от факта парентерального введения препарата витамина К (менадион) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни)

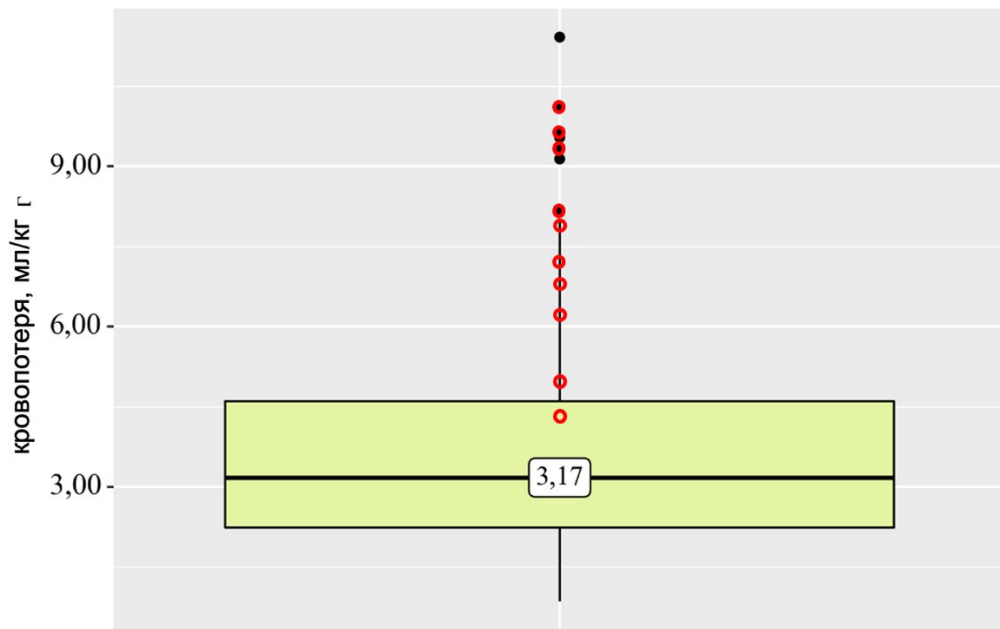


Рисунок 59 – Распределение объема интраоперационной кровопотери (красными «пузырьками» обозначены случаи, в которых не вводился менадион)

Таким образом, статистически были подтверждены начальные эмпирические данные об эффективности парентерального введения препарата витамина К с целью снижения интраоперационной кровоточивости.

В одном случае в качестве «малого» осложнения была отмечена периорбитальная гематома, не потребовавшая какого-либо дополнительного лечения и разрешившаяся самостоятельно в течение 8 дней.

Заключение

По данным многочисленных публикаций, посвященных хирургическому лечению ХРС у детей с МВ, в настоящее время отсутствует единство подхода, как к определению показаний и целей ринохирургии, так и ее объема и техники.

Анализ 18-летнего опыта хирургического лечения МВ-ассоциированного ХРС позволил сделать несколько принципиальных заключений.

Во-первых, определение объема и прогноз длительности операции может базироваться на разделении клиничко-рентгенологических субфенотипов МВ-ассоциированного ХРС. С одной стороны, анализ возраста пациентов с двумя субфенотипами – псевдомукопиоцеле ВЧП и полипозно-гнойный ХРС, – как и приведенные ранее результаты наших исследований, свидетельствуют о том, что они представляют собой последовательные стадии одного патологического процесса, обусловленного основным генетическим дефектом. С другой стороны, с практической точки зрения, их выделение целесообразно на этапе совместного с анестезиологической бригадой предоперационного планирования.

Во-вторых, поиск оптимального объема эндоскопического оперативного вмешательства на ВЧП, как наиболее важной зоны поражения при МВ-ассоциированном ХРС, привел нас к разработке собственной запатентованной методики модифицированной эндоскопической медиальной максиллэктомии с полным удалением слизистой оболочки ВЧП «единым блоком» с фиброскопическим контролем обнажения надкостницы всех стенок пазухи. Симультанно должен быть выполнен весь необходимый объем эндоскопических

вмешательств на других ОНП, а также при наличии показаний, возможно проведение аденотомии, септопластики.

Данная техника операции на ВЧП в части случаев приводит к костно-фиброзной ее облитерации, что у пациентов с МВ рассматривается нами как благоприятный исход, заключающийся в устранении наибольшего по объему резервуара патогенной микрофлоры. К сожалению, нам не удалось выявить факторы, позволяющие прогнозировать наступление подобной облитерации. В любом случае, предложенная методика оказалась достоверно эффективнее с точки зрения потребности в повторном хирургическом лечении в течение 18 месяцев.

У нескольких детей было отмечено нарушение функционирования слезных путей за счет компрессии и деструкции их деформированными передними клетками решетчатого лабиринта, что заставило одномоментно выполнить дакриоцисториностомию с положительным эффектом. Описание такого рода симультанной хирургии у детей с МВ стало первым в отечественной и зарубежной литературе.

В-третьих, характерными именно для пациентов с МВ интраоперационными находками стали костные дефекты медиальной стенки орбиты, задней стенки ВЧП, формирование дополнительного патологического соустья в проекции передней фонтанеллы при формировании псевдомукопиоцеле ВЧП и разрушении крючковидного отростка. При этом некроз кости, по-видимому, носит асептический характер и развивается в результате давления, а не инфекционно-воспалительного процесса/ферментативной деятельности микроорганизмов. Об этом говорит интактность тканей орбиты и крыло-небной ямки при указанных выше очагах костной деструкции.

В-четвертых, наш опыт свидетельствует об относительно высоком профиле безопасности эндоскопической ринохирургии у детей с МВ. Наиболее частым осложнением стали интраоперационные кровотечения (диффузная кровоточивость). При этом нами получены данные о достоверном снижении интраоперационной кровоточивости при профилактическом парентеральном введении препарата витамина К (менадиона) на этапе подготовки к

ринохирургическому вмешательству. Это подтверждает гипотезу о специфической для пациентов с МВ субклинической коагулопатии, вероятно, связанной со сниженной абсорбцией жирорастворимого витамина на фоне экзокринной панкреатической недостаточности (хотя и медикаментозно компенсированной).

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

Показания:

1. Полная/выраженная назальная обструкция за счет полипоза или медиализации латеральной стенки полости носа на фоне муковисцидоза.
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 верхнечелюстной пазухи, которая отмечается у большинства пациентов)
5. Нарушение проходимости слезных путей с соответствующей клинорентгенологической картиной

Целями хирургического лечения можно считать:

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 RU№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.

Таким образом, хирургическое лечение МВ-ассоциированного ХРС имеет большое число особенностей по сравнению с общей практикой функциональной эндоскопической хирургии ОНП, которые должны учитываться при оказании оториноларингологической помощи детям с данным наследственным заболеванием. Плановый характер большинства ринохирургических вмешательств у детей с МВ оправдывает маршрутизацию пациентов в крупные стационары, обладающие определенным опытом работы с данным контингентом пациентов. С другой стороны, существующая на сегодняшний день централизация ринохирургии МВ-ассоциированного ХРС в пределах лишь нескольких клиник Москвы в значительной мере снижает доступность помощи и требует обучения специалистов и внедрения предложенных подходов в работу региональных ЛПУ.

ГЛАВА 9. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА

Обозначение МВ-ассоциированного ХРС как отдельного фенотипа поражения ОНП и его особый патогенез предполагают вероятность наличия ряда отличительных черт патоморфологической картины слизистой оболочки. При этом в доступной зарубежной литературе нами были найдены единичные исследования, посвященные этой проблеме, с минимальными выборками (от 5 до 21 пациента, 1 исследование – 44 пациента) Результаты литературного поиска представлены в главе I (таблица 3) [19; 20; 39; 67; 168; 170; 171; 176]. Подобные отечественные работы вплоть до настоящего времени отсутствовали.

Помимо этого, предпосылкой к данному этапу научного поиска стала гипотеза о внутритканевой локализации инфекционных агентов, основанная на эндоскопическом наблюдении интрамукозальных и интраполипозных абсцессов и необходимость научного обоснования полного удаления слизистой выстилки ВЧП [250].

Многолетний опыт ринопластики детей с МВ позволил накопить большой архив патогистологических препаратов.

В связи с этим было предпринято патоморфологическое изучение препаратов операционного материала в собственной выборке больных с МВ (n=97; 43 девочки и 54 мальчика; в возрасте 8 [6;11] лет) – основная группа, – в сравнении с материалом, полученным от детей и подростков с идиопатическим двусторонним («диффузным») полипозным риносинуситом без муковисцидоза (n=29; 14 девочек и 15 мальчиков; в возрасте 13 [12;14] лет), у которых были исключены специфические, характерные для педиатрической практики, причины развития ХРС помимо МВ: первичная цилиарная дискинезия, первичные иммунодефициты – контрольная группа. Учитывая крайнюю редкость идиопатического ПРС у детей и его более частый дебют лишь в подростковом

возрасте, полностью сопоставимую по числу и возрасту контрольную группу сформировать не удалось [250].

Оценивали эпителиальную выстилку полипа, состояние желез и их протоков, выраженность отека и фиброзирования стромы, а также плотность и состав воспалительной инфильтрации. Оценка эпителиальной выстилки включала в себя определение типа эпителия и выявление интраэпителиальных микрокист и микроабсцессов. Подробно методология исследования описана в главе 2.

Эпителиальная выстилка, как правило, была представлена многорядным цилиндрическим мерцательным эпителием (т.н. «респираторным эпителием») с признаками различно выраженной гиперплазии, а также метаплазированным многослойным плоским эпителием или их сочетанием в различных соотношениях. В одном из препаратов были описаны роговые массы, в одном – плоскоклеточная папиллома. Интраэпителиальные микрокисты и микроабсцессы, в подавляющем большинстве случаев, наблюдались в респираторном эпителии, выстилающем поверхность полипа, но встречались и в метаплазированном многослойном плоском эпителии, а также в эпителии желез и/или их протоков. Оценка состояния желез и/или их протоков сводилась к констатации их кистозной трансформации (далее «кисты желез») [250].

Помимо патоморфологических характеристик в основной группе учитывались микрофлора ОНП (результаты бактериологического исследования материала, полученного из ОНП интраоперационно), как конкретный видовой состав, так и разделение на грамотрицательные (Gr (-)), и грамположительные (Gr (+)), а также патогенные варианты гена *CFTR* (разделение на подгруппы производилось классически для исследований в области муковисцидоза, а именно в зависимости от «тяжести» генотипа и наличия мутации F508del).

В качестве факторов, во многом определяющих течение МВ и гипотетически способных повлиять на патоморфологическую картину воспаленной слизистой оболочки ОНП, нами учитывались результаты бактериологического исследования материала, полученного из ОНП интраоперационно (результаты культурального исследования с идентификацией микроорганизмов с помощью масс-

спектрометрии), а также патогенные варианты гена *CFTR*, установленные с помощью молекулярно-генетического исследования при верификации диагноза «муковисцидоз» (разделение на подгруппы производилось классически для исследований в области муковисцидоза, а именно в зависимости от «тяжести» генотипа и наличия мутации F508del).

9.1. Характеристика патоморфологической картины слизистой оболочки и полипозной ткани ОНП при МВ

При сравнении гистологических препаратов операционного материала (слизистой оболочки и полипозной ткани ОНП), полученной от пациентов с МВ и от детей и подростков с идиопатическим двусторонним полипозным риносинуситом, были выявлены достоверные ($p < 0,001$) различия по всем оцениваемым параметрам. Интегральные данные представлены в таблице 48.

Таблица 48 – Результаты сравнения патоморфологической картины слизистой оболочки и полипозной ткани ОНП у пациентов с МВ и с идиопатическим двусторонним ХРС [250]

Патоморфологические характеристики	Категории	Группа		Достоверность различий, p
		Основная (МВ) абс. (%)	Контрольная (ПРС) абс. (%)	
наличие кист желез	Нет	35 (36,1%)	22 (75,9%)	$p=0,001$
	Да	62 (63,9%)	7 (24,1%)	
наличие интраэпителиальных микроабсцессов	Нет	43 (44,3%)	24 (82,8%)	$p<0,001$
	Да	54 (55,7%)	5 (17,2%)	
наличие интраэпителиальных микрокист	Нет	23 (23,7%)	23 (79,3%)	$p<0,001$
	Да	74 (76,3%)	6 (20,7%)	
плотность воспалительной инфильтрации (лимфоплазмо-лейкоцитарной)	слабая	44 (45,4%)	14 (48,3%)	$p<0,001$
	умеренная	46 (47,4%)	6 (20,7%)	
	выраженная	7 (7,2%)	9 (31,0%)	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрата Пирсона, точного критерия Фишера.

Интраэпителиальные микроабсцессы в группе исследования встречались значительно чаще, чем в группе контроля, достигая 55,7% (54 случаев) против 17,2% (5 случаев), т.е. были в 3 раза более характерны для пациентов с МВ (рисунок 60).

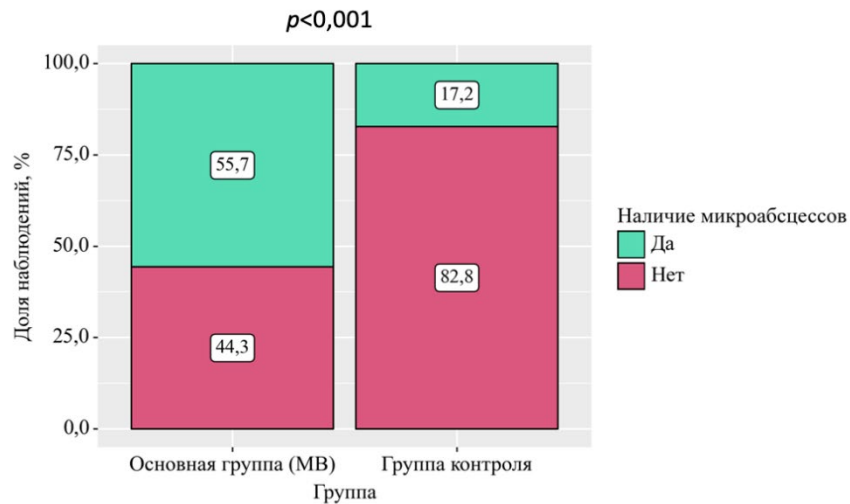


Рисунок 60 – Частота наличия интраэпителиальных микроабсцессов в зависимости от группы пациентов

Морфологическая картина характерных для МВ интраэпителиальных микроабсцессов представлена на рисунке 61.

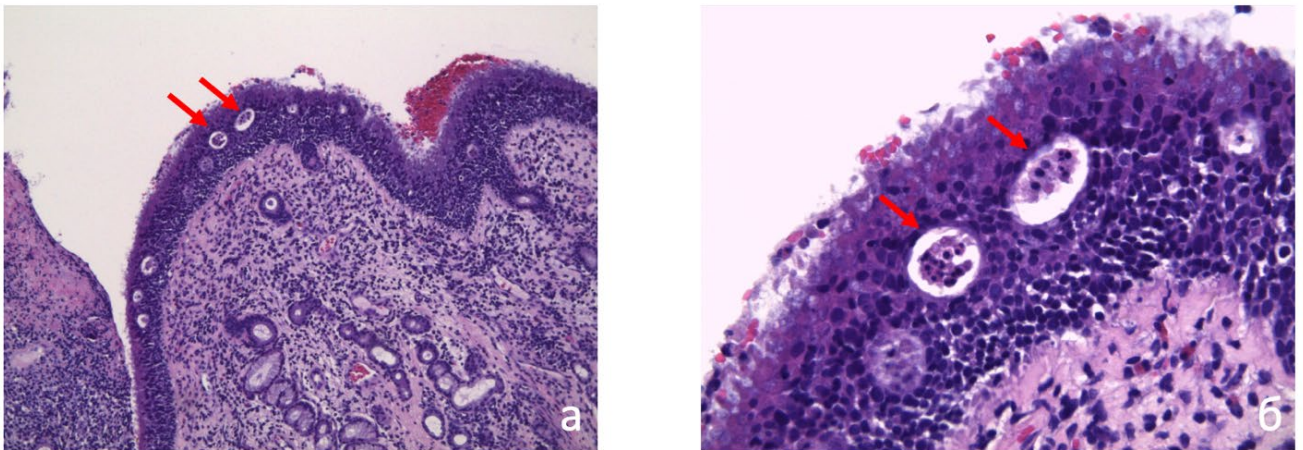


Рисунок 61 – Фрагмент микропрепарата отежного полипа носа от пациента с МВ.

(а) в гиперплазированном респираторном эпителии визуализируются множественные интраэпителиальные микроабсцессы (указаны красными стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х100; (б) тот же препарат

Ув. х400, в просветах интраэпителиальных микроабсцессов определяется клеточный детрит, сегментоядерные нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, муцин; в строме полипа – полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с примесью эозинофильных лейкоцитов

Интраэпителиальные микрокисты (не связанные с протоками слизистых желез) также почти в 4 раза чаще встречались в группе пациентов с МВ. Соответствующая микроскопическая патоморфологическая картина продемонстрирована на рисунках 62, 63.

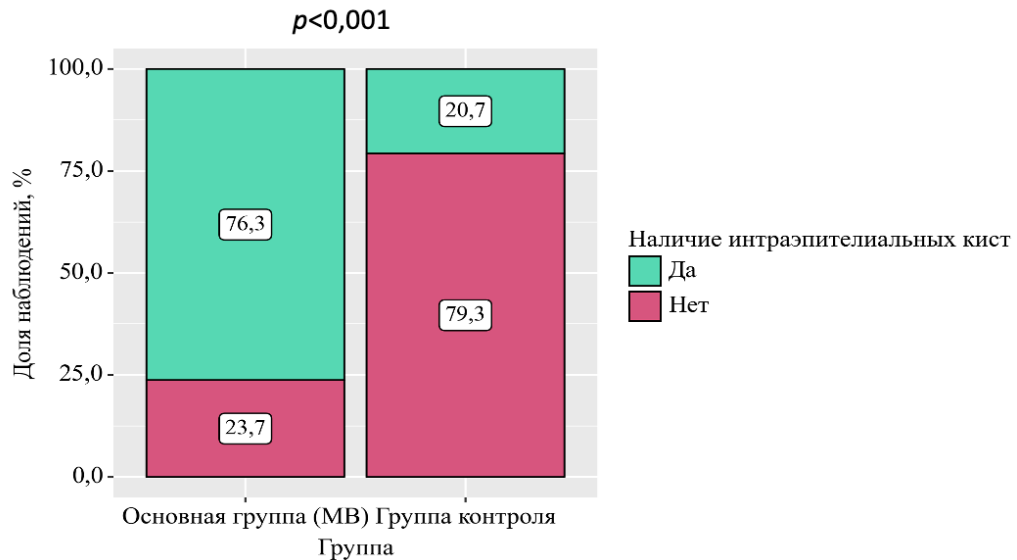


Рисунок 62 – Частота наличия интраэпителиальных микрокист в зависимости от группы пациентов

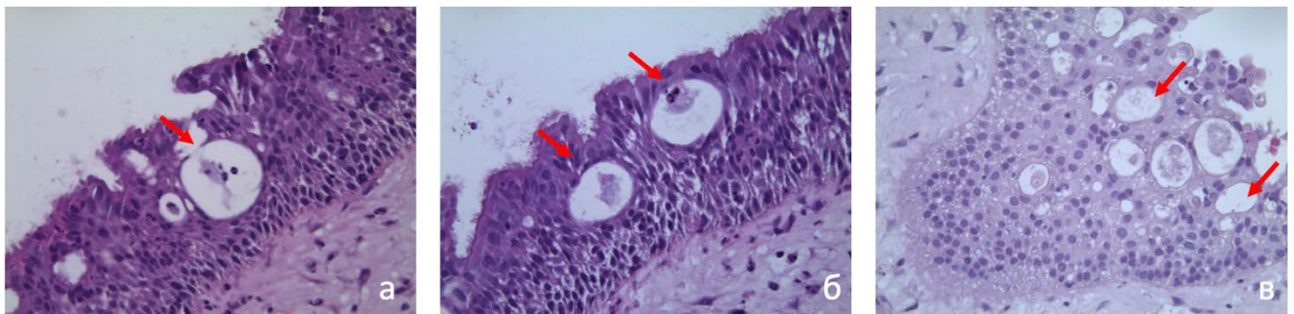


Рисунок 63 – Фрагменты микропрепаратов (а-в) отечного полипа носа от пациента с МВ: в гиперплазированном респираторном эпителии визуализируются множественные интраэпителиальные микрокисты (указаны красными стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x400

Высоковероятной патогенетической теорией возникновения характерных для МВ микроабсцессов представлялось формирование интраэпителиальных микрокист, которые впоследствии инфицировались и абсцедировали. Для проверки данной гипотезы был проведён анализ зависимости наличия интраэпителиальных микроабсцессов, как специфической характеристики МВ, от других элементов

патоморфологической картины. При этом была установлена статистически значимая зависимость именно между наличием интраэпителиальных микроабсцессов и интраэпителиальных микрокист (таблица 49).

Таблица 49 – Анализ наличия интраэпителиальных микроабсцессов в зависимости от наличия интраэпителиальных микрокист слизистой оболочки и полипозной ткани ОНП в обеих группах

Показатели	Категории	Наличие интраэпителиальных микроабсцессов абс. (%)		Достоверность различий, <i>p</i>
		да	нет	
Наличие интраэпителиальных кист	Да	55 (68,8%)	25 (31,2%)	<i>p</i><0,001
	Нет	4 (8,7%)	42 (91,3%)	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрата Пирсона.

Анализ шансов показал, что вероятность наличия интраэпителиальных микроабсцессов при отсутствии интраэпителиальных микрокист были значимо ниже (в 23,1 раза), нежели чем при их наличии, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,043; 95% ДИ: 0,014-0,134). Таким образом, нами была подтверждена описанная выше патогенетическая связь. В большинстве микропрепаратов, полученных от пациентов с МВ, можно было одновременно наблюдать и микрокисты, и микроабсцессы (рисунок 64) [38].

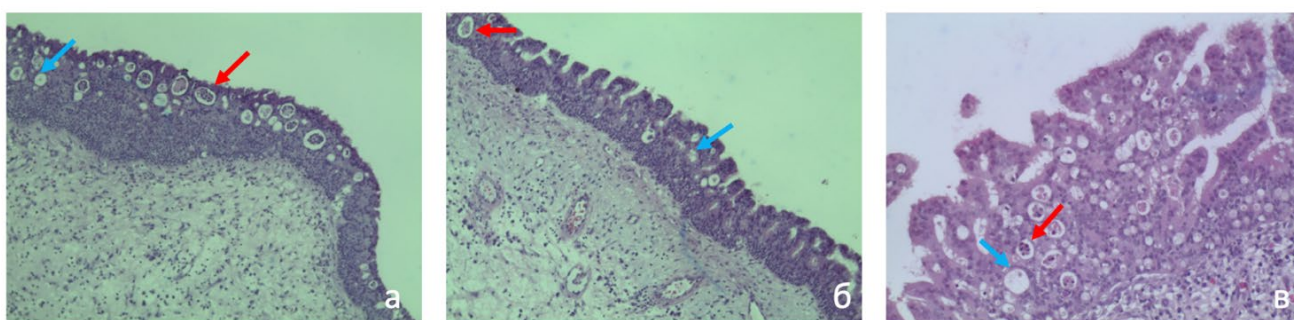


Рисунок 64 – Фрагменты микропрепаратов слизистой оболочки/полипа ОНП от пациента с МВ: в гиперплазированном респираторном эпителии визуализируются множественные интраэпителиальные микрокисты (указаны голубыми стрелками) и интраэпителиальные микроабсцессы (указаны красными стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. (а, б – Ув. x200; в – Ув. x400)

Кроме того, характерным для МВ в сравнении с идиопатическим ПРС было наличие кистозно расширенных слизистых желез, что вероятно отражает патогенез

МВ-ассоциированного ХРС, в основе которого лежит повышение вязкости секрета. Выраженное расширение выводных протоков желез имело место у 63,9% пациентов с МВ и лишь у 24,1% – без данного наследственного заболевания (рисунок 65).

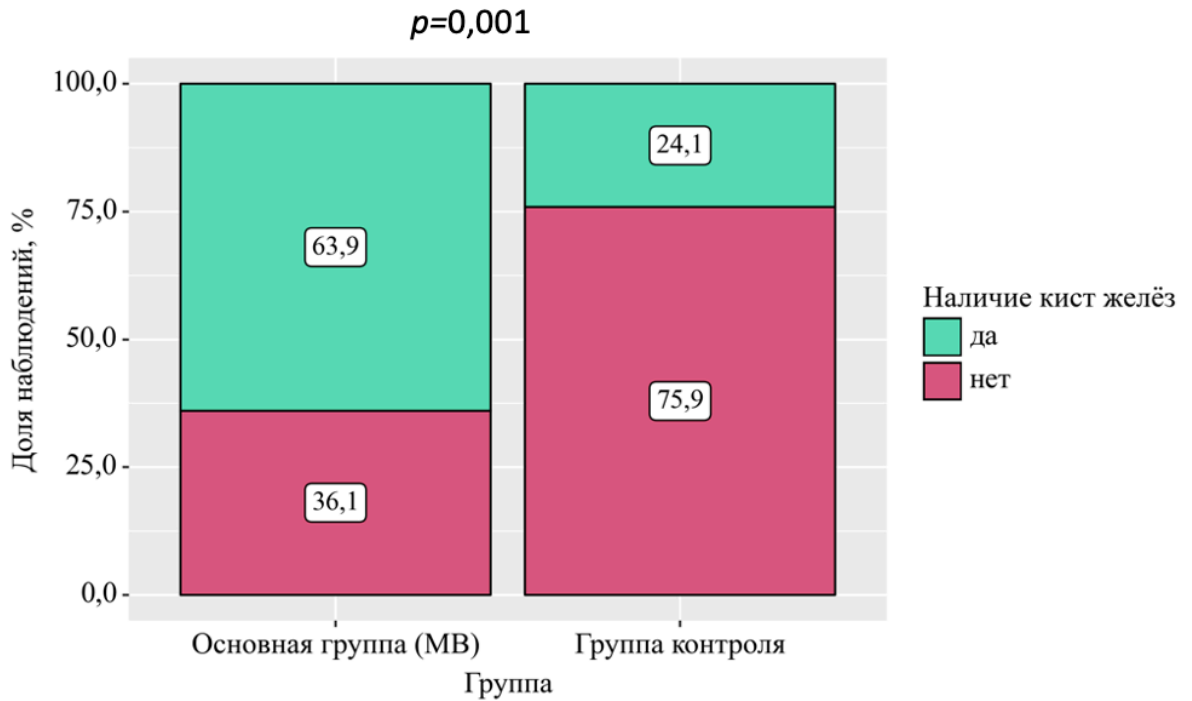


Рисунок 65 – Частота наличия кист желез в зависимости от группы пациентов

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 ХРС на фоне МВ. Типичные варианты патоморфологической картины слизистой оболочки ОНП с меньшей выраженностью воспалительной инфильтрации в группе МВ и с большей – в группе контроля отражены на рисунке 66.

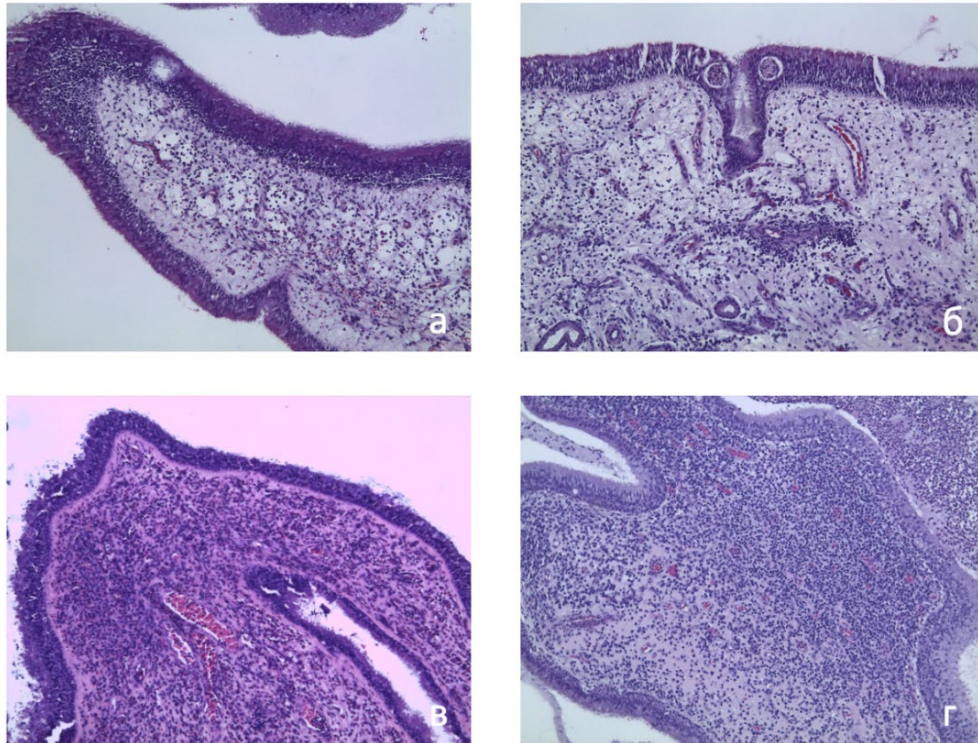


Рисунок 66 – Фрагменты микропрепаратов слизистой оболочки/полипа ОНП от (а, б) пациентов с МВ: меньшая степень воспалительной клеточной инфильтрации и (в, г) пациентов группы контроля: большая степень воспалительной клеточной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100

9.2. Результаты сравнения эозинофильно-нейтрофильного индекса в слизистой оболочке околоносовых пазух у детей с муковисцидозом и с идиопатическим полипозным риносинуситом

Традиционной цитологической характеристикой полипозного синусита является отнесение его к «нейтрофильному» или «эозинофильному». Тем не менее, более точным является определение соотношения представленности тех или иных клеток. Учитывая распространенное мнение, отраженное во многих публикациях и зачастую не подкрепленное первичными ссылками, что хронический полипозно-гнойный риносинусит на фоне МВ характеризуется преобладанием нейтрофилов в отличие от идиопатического диффузного назального «эозинофильного» полипоза, нами была предпринята попытка проверить данную гипотезу.

При сравнительном анализе показателей ЭНИ было выявлено, что группа пациентов с муковисцидозом (показатель равен 1[1;1]) значительно отличалась от контрольной группы по значению ЭНИ (показатель равен 4[1;12]) (рисунок 67).

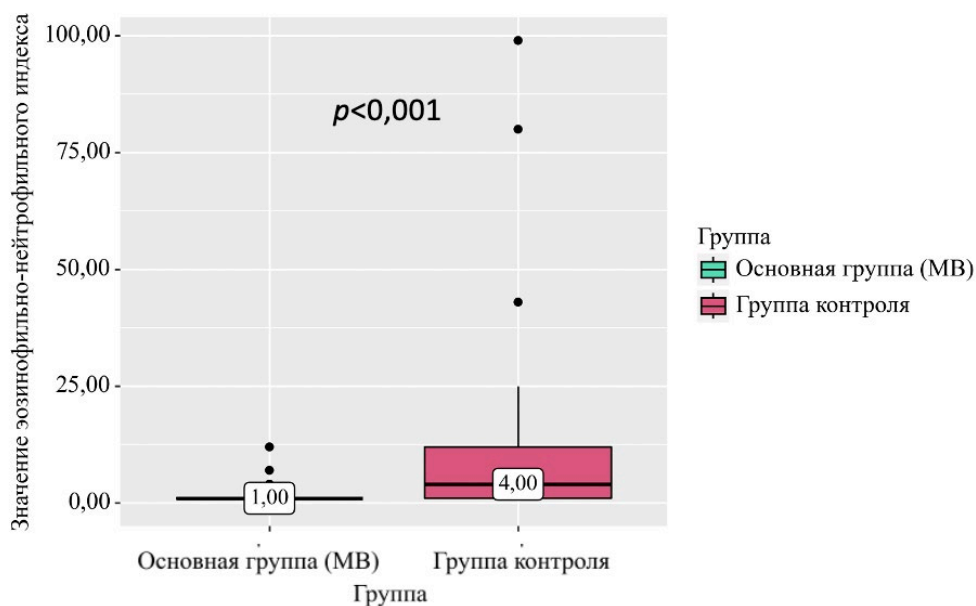


Рисунок 67 – Значения ЭНИ в зависимости от группы

Таким образом, как было показано ранее, контрольная группа была фенотипически-разнородной и для нее был характерен большой разброс ЭНИ, а для группы пациентов с МВ были свойственны более низкие показатели индекса, т.е. в целом – меньшая представленность эозинофилов в клеточной инфильтрации. Тем не менее, ЭНИ=1 отражает равное число эозинофилов и нейтрофилов, а не преимущественно «нейтрофильный» характер воспаления.

Для оценки зависимости вероятности наличия муковисцидоза от значения ЭНИ, что может иметь некоторую диагностическую ценность, использовался ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила $0,814 \pm 0,051$ с 95% ДИ: 0,714-0,914. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение ЭНИ в точке cut-off составило 3,0. При показателе ниже этого значения вероятность наличия муковисцидоза значимо повышалась. Чувствительность ЭНИ составила 62,1%, специфичность составила 90,7% (рисунки 68, 69).

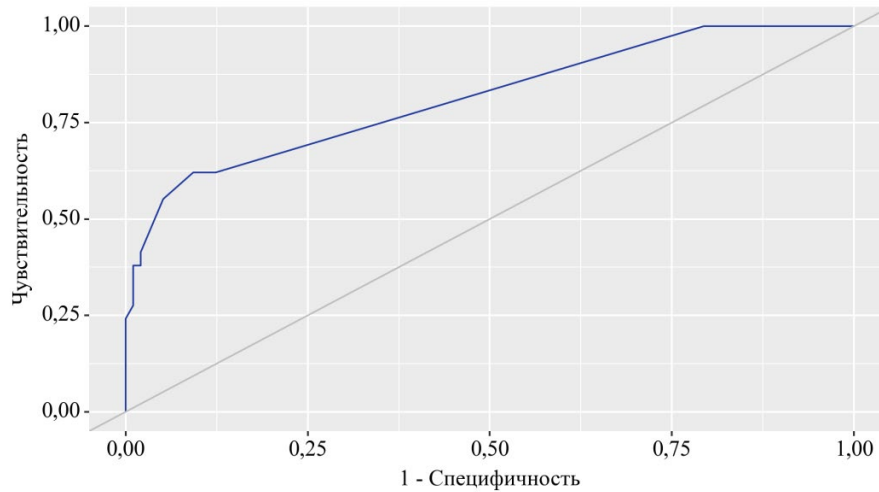


Рисунок 68 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия МВ от значения ЭНИ [250]

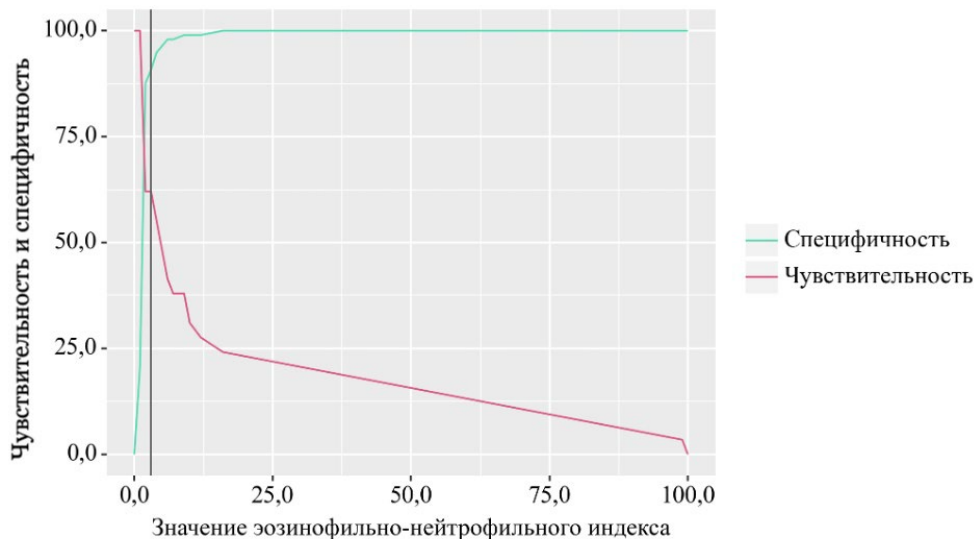


Рисунок 69 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ЭНИ [250]

При анализе показателей ЭНИ в зависимости от патоморфологической картины оценивались наличие интраэпителиальных микрокист и микроабсцессов, кист желез, плотность воспалительной инфильтрации, наличие метаплазии. Выявлены достоверные различия значения ЭНИ в зависимости от наличия интраэпителиальных микрокист, кист желез, плотности воспалительной инфильтрации. Достоверно значимой зависимости между значением ЭНИ и наличием интраэпителиальных микроабсцессов, метаплазии выявлено не было (таблица 50).

Таблица 50 – Анализ значения ЭНИ в зависимости от патоморфологической картины в обеих группах [250]

Показатели	Категории	Значение ЭНИ			Достоверность различий, <i>p</i>
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
наличие кист желез	Да	1,00	1,00 – 1,00	69	<i>p</i>=0,002
	Нет	1,00	1,00 – 3,00	57	
наличие интраэпителиальных микроабсцессов	Да	1,00	1,00 – 1,00	59	<i>p</i> =0,716
	Нет	1,00	1,00 – 2,50	67	
наличие интраэпителиальных микрокист	Да	1,00	1,00 – 1,00	80	<i>p</i>=0,033
	Нет	1,00	1,00 – 4,00	46	
плотность воспалительной инфильтрации	слабая	1,00	1,00 – 2,00	58	<i>p</i>=0,011 <i>p</i> Выраженная – Умеренная = 0,008 <i>p</i> Выраженная – Слабая = 0,048
	умеренная	1,00	1,00 – 1,00	52	
	выраженная	1,00	1,00 – 10,75	16	
метаплазия (очаговая плоскоклеточная)	Да	1,00	1,00 – 2,50	26	<i>p</i> =0,129
	Нет	1,00	1,00 – 1,00	80	

Примечания: Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием U-критерия Манна–Уитни, критерия Краскела–Уоллиса.

9.3. Влияние характеристик течения муковисцидоза

на патоморфологическую картину слизистой оболочки и полипозной ткани околоносовых пазух

В данном разделе работы мы попытались выявить факторы, характеризующие течение МВ, от которых могла бы зависеть конкретная патоморфологическая характеристика МВ-ассоциированного ХРС. К этим факторам прежде всего были отнесены генетический вариант болезни и микробиологический статус ОНП.

При оценке гистологического варианта полипа, наличия кист желез, интраэпителиальных микроабсцессов, интраэпителиальных микрокист, плотности воспалительной инфильтрации, метаплазии в зависимости от флоры (вид бактерии), не удалось выявить статистически значимых различий (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона) (рисунок 70).

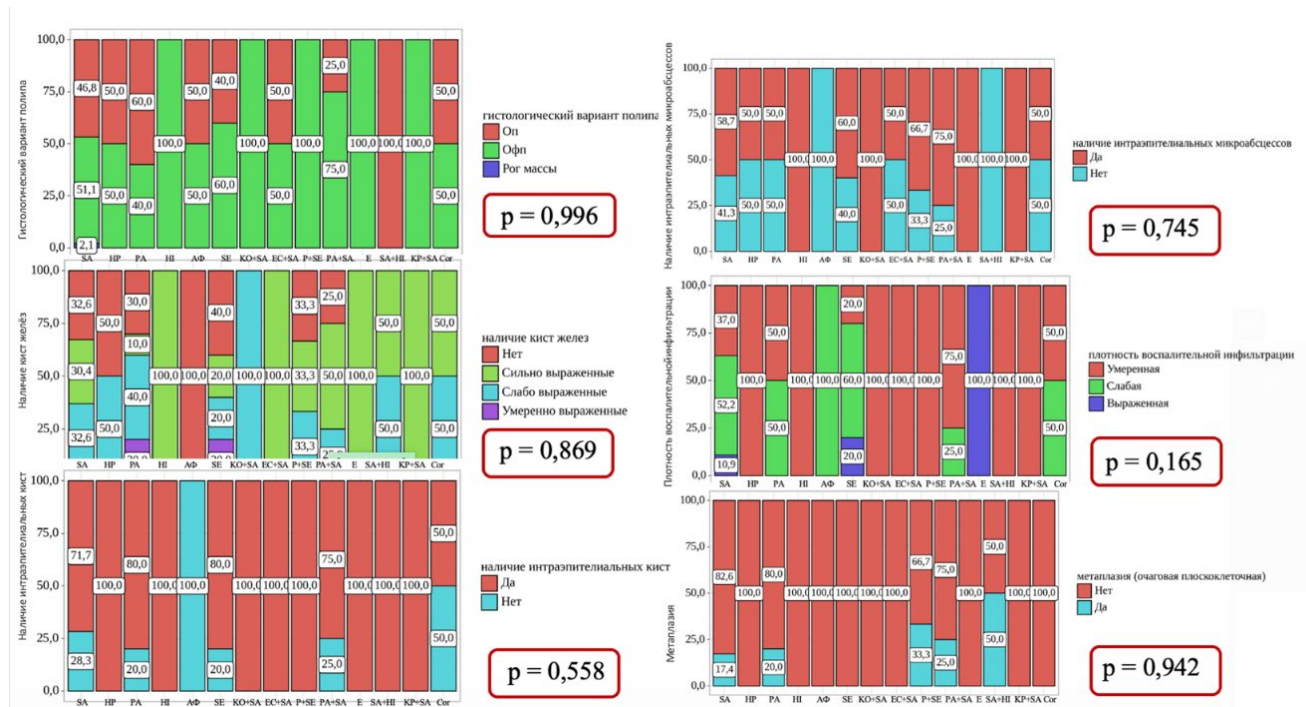


Рисунок 70 – Анализ патоморфологических характеристик слизистой оболочки и полипозной ткани ОНП в зависимости от видового состава микрофлоры у детей с МВ (Бактерии: HP – нет роста; SA – *Staphylococcus aureus*; PA – *Pseudomonas aeruginosa*; HI – *Haemophilus influenzae*; АФ – аэробная и факультативно-аэробная флора; SE – *Staphylococcus epidermidis*; KO + SA - *Klebsiella oxytoca* + *Staphylococcus aureus*; EC + SA – *Escherichia coli* + *Staphylococcus aureus*; P + SE - *Pseudomonas spp* + *Staphylococcus epidermidis*; PA + SA - *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus*; E – *Escherichia coli*; SA + HI – *Staphylococcus aureus* + *Haemophilus influenzae*; KP + SA – *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus aureus*; Cor – *Corynebacterium spp*. Гистологический вариант полипа: Оп – отёчный полип; Офп – отёчно-фиброзный полип; Рог массы – роговые массы)

При сравнении значения ЭНИ в зависимости от вида микроорганизма достоверных различий также не было получено (рисунок 71).

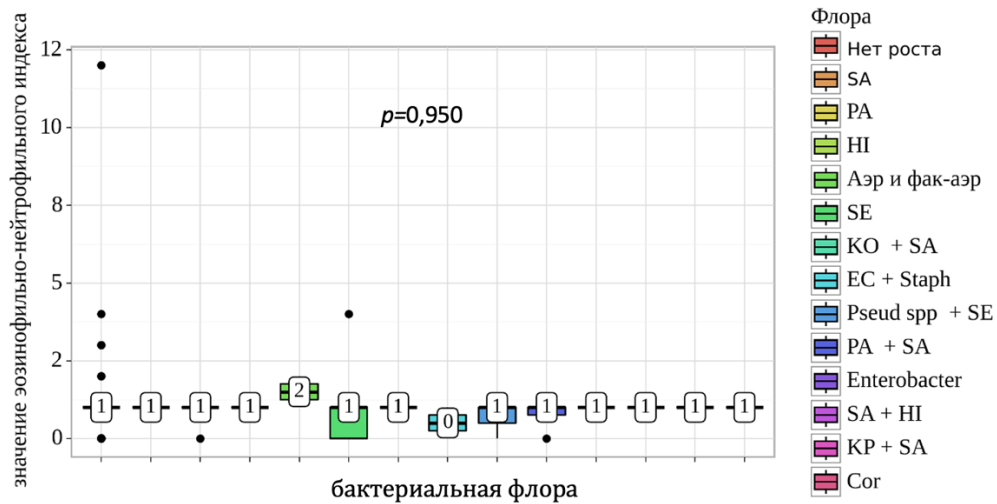


Рисунок 71 – Анализ ЭНИ, определенного в слизистой оболочке и полипозной ткани ОНП, в зависимости от видового состава микрофлоры у детей с МВ.

(Бактерии: SA – *Staphylococcus aureus*; PA – *Pseudomonas aeruginosa*; HI – *Haemophilus influenzae*; АФ – аэробная и факультативно-аэробная флора; SE – *Staphylococcus epidermidis*; KO + SA – *Klebsiella oxytoca* + *Staphylococcus aureus*; EC + Staph – *Escherichia coli* + *Staphylococcus aureus*; Pseud spp + SE – *Pseudomonas spp* + *Staphylococcus epidermidis*; PA + SA – *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus*; SA + HI – *Staphylococcus aureus* + *Haemophilus influenzae*; KP + SA – *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus aureus*; Cor – *Corynebacterium spp.*)

Учитывая вероятность различной реакции слизистой оболочки по степени и качеству клеточной инфильтрации, формированию интраэпителиальных микроабсцессов на взаимодействие с разными инфекционными агентами, поиск был продолжен после группировки бактерий в зависимости от окрашивания по Граму (принимая во внимание большую клиническую значимость грамотрицательной флоры при МВ).

Мы разделили все обнаруженные микроорганизмы на 3 группы: грамположительные (Gr (+)), грамотрицательные (Gr (-)), ассоциации грамположительных и грамотрицательных бактерий (Gr (+) + Gr (-)). Исходя из полученных данных, при анализе плотности воспалительной инфильтрации в зависимости от флоры были выявлены существенные различия. Слабая воспалительная инфильтрация у пациентов с Gr (+) наблюдалась в 52,8% случаев, в то время как в группе пациентов с Gr (-) и смешанной флорой она составила 41,7% и 20% соответственно (рисунок 72).

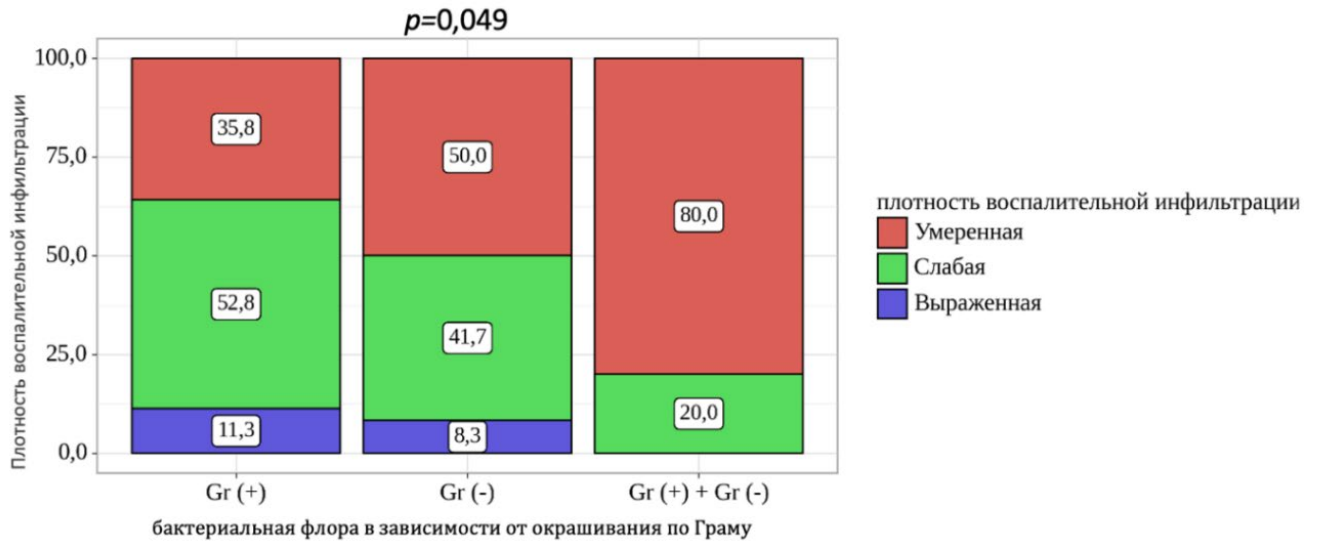


Рисунок 72 – Анализ плотности воспалительной инфильтрации слизистой оболочки и полипозной ткани ОНП у детей с МВ в зависимости от бактериальной флоры, сгруппированной в соответствии с окрашиванием по Граму

Таким образом, выраженность местной клеточной иммунной реакции больше при инфицировании грамотрицательной флорой или микробными ассоциациями (граммотрицательные и грамположительные) с суммарной частотой умеренной и выраженной инфильтрации 58,3% и 80% соответственно против 47,1% при выделении только грамположительной флоры. Вероятно, постепенное увеличение степени клеточной инфильтрации отражает «классическую» эволюцию инфекционно-воспалительного процесса в ОНП от инфицирования чувствительной грамположительной флорой (преимущественно *Staphylococcus aureus*, *MSSA*) к смене патогенов на антибиотико-резистентную грамотрицательную бактериальную флору и микробные ассоциации.

Тем не менее, обнаруженные различия находятся на грани статистической значимости ($p=0,049$).

9.4. Влияние патогенного варианта гена *CFTR* на патоморфологическую картину слизистой оболочки и полипозной ткани околоносовых пазух

Еще одной проверяемой гипотезой стала связь морфологических изменений с генетическим вариантом *CFTR* и «тяжестью» генотипа в целом. Для этого была проведена корреляция оцениваемых патогистологических характеристик с

вариантом генотипа в соответствии с классами мутаций – «мягкий» или «тяжёлый». Кроме того, мы оценивали типы мутаций, которые для удобства статистических расчётов были разделены на 3 группы: F508del/F508del, F508del/не-F508del, не-F508del/не-F508del. При сопоставлении патоморфологической картины в зависимости от тяжести генотипа и типа мутаций, нам не удалось установить статистически значимых различий (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера) (таблицы 51, 52).

Дополнительно мы провели сравнение показателей ЭНИ в зависимости от генотипа и типа мутаций. Однако статистически значимой разницы также получено не было (используемые методы: критерий Краскела–Уоллиса, U–критерий Манна–Уитни) (таблица 53).

Таблица 51 – Анализ патоморфологической картины в зависимости от варианта генотипа

Показатели	Категории	Тип мутаций		Достоверность различий, <i>p</i>
		«мягкий»	«тяжёлый»	
гистологический вариант полипа (ткани)	плоскоклеточная папиллома	0	1 (1,4%)	<i>p</i> =0,932
	роговые массы	0	1 (1,4%)	
	отёчно-фиброзный полип	6 (50,0%)	39 (53,4%)	
	отёчный полип	6 (50,0%)	32 (43,8%)	
наличие кист желез	Да	9 (75,0%)	45 (63,4%)	<i>p</i> =0,528
	Нет	3 (25,0%)	26 (36,6%)	
наличие интраэпителиальных микроабсцессов	Да	7 (58,3%)	39 (54,9%)	<i>p</i> =1,000
	Нет	5 (41,7%)	32 (45,1%)	
наличие интраэпителиальных микрокист	Да	10 (83,3%)	52 (73,2%)	<i>p</i> =0,721
	Нет	2 (16,7%)	19 (26,8%)	
плотность воспалительной инфильтрации	слабая	6 (50,0%)	31 (43,7%)	<i>p</i> =0,572
	умеренная	6 (50,0%)	34 (47,9%)	
	выраженная	0	6 (8,5)	
метаплазия (очаговая плоскоклеточная)	Да	1 (8,3%)	13 (18,3%)	<i>p</i> =0,681
	Нет	11 (91,7%)	58 (81,7%)	

Примечание: Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера.

Таблица 52 – Анализ патоморфологической картины в зависимости от патогенных вариантов *CFTR*

Показатели	Категории	генотип			Достоверность различий, <i>p</i>
		не-F508del/ не-F508del	F508del/ не-F508del	F508del/ F508del	
гистологический вариант полипа (ткани)	Плоскоклеточная папиллома	0	1 (3,0%)	0	<i>p</i> =0,826
	роговые массы	0	0	1 (2,1%)	
	отёчно-фиброзный полип	4 (44,4%)	17 (51,5%)	25 (52,1%)	
	отёчный полип	5 (55,6%)	15 (45,5%)	22 (45,8%)	
наличие кист желез	Да	5 (55,6%)	24 (75,0%)	29 (61,7%)	<i>p</i> =0,372
	Нет	4 (44,4%)	8 (25,0%)	18 (38,3%)	
наличие интраэпителиальных микроабсцессов	Да	6 (66,7%)	16 (50,0%)	27 (57,4%)	<i>p</i> =0,632
	Нет	3 (33,3%)	16 (50,0%)	20 (42,6%)	
наличие интраэпителиальных микрокист	Да	8 (88,9%)	23 (71,9%)	36 (76,6%)	<i>p</i> =0,568
	Нет	1 (11,1%)	9 (28,1%)	11 (23,4%)	
плотность воспалительной инфильтрации	слабая	6 (66,7%)	12 (37,5%)	21 (44,7%)	<i>p</i> =0,599
	умеренная	3 (33,3%)	17 (53,1%)	22 (46,8%)	
	выраженная	0	3 (9,4%)	4 (8,5%)	
метаплазия (очаговая плоскоклеточная)	Да	0	4 (12,5%)	11 (23,4%)	<i>p</i> =0,160
	Нет	9 (100,0%)	28 (87,5%)	36 (76,6%)	

Примечание: Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием следующего метода: Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 53 – Анализ значения ЭНИ в зависимости от генотипа и типа мутаций

Показатели	Категории	Значение эозинофильно-нейтрофильного индекса			Достоверность различий, <i>p</i>
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
генотип	не-F508del/не-F508del	1,00	1,00 – 1,00	9	<i>p</i> =0,340
	F508del/ не-F508del	1,00	1,00 – 1,00	32	
	F508del/F508del	1,00	0,00 – 1,00	47	
тип мутаций	мягкий	1,00	0,75 – 1,00	12	<i>p</i> =0,312
	тяжёлый	1,00	1,00 – 1,00	71	

Примечание: Статистическая обработка для анализа номинальных данных проводилась с использованием критерия Краскела–Уоллиса, U–критерия Манна–Уитни.

Графически полученные результаты отражены на рисунках 73, 74.

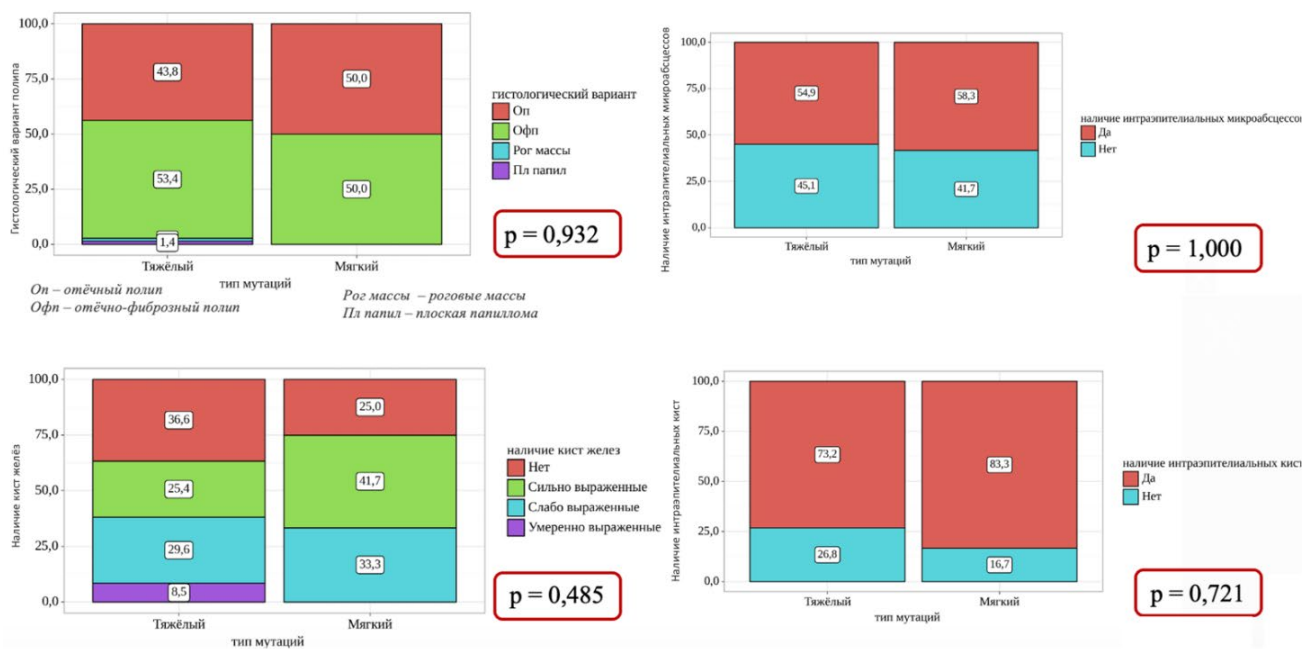


Рисунок 73 – Анализ патоморфологической картины в зависимости от варианта генотипа

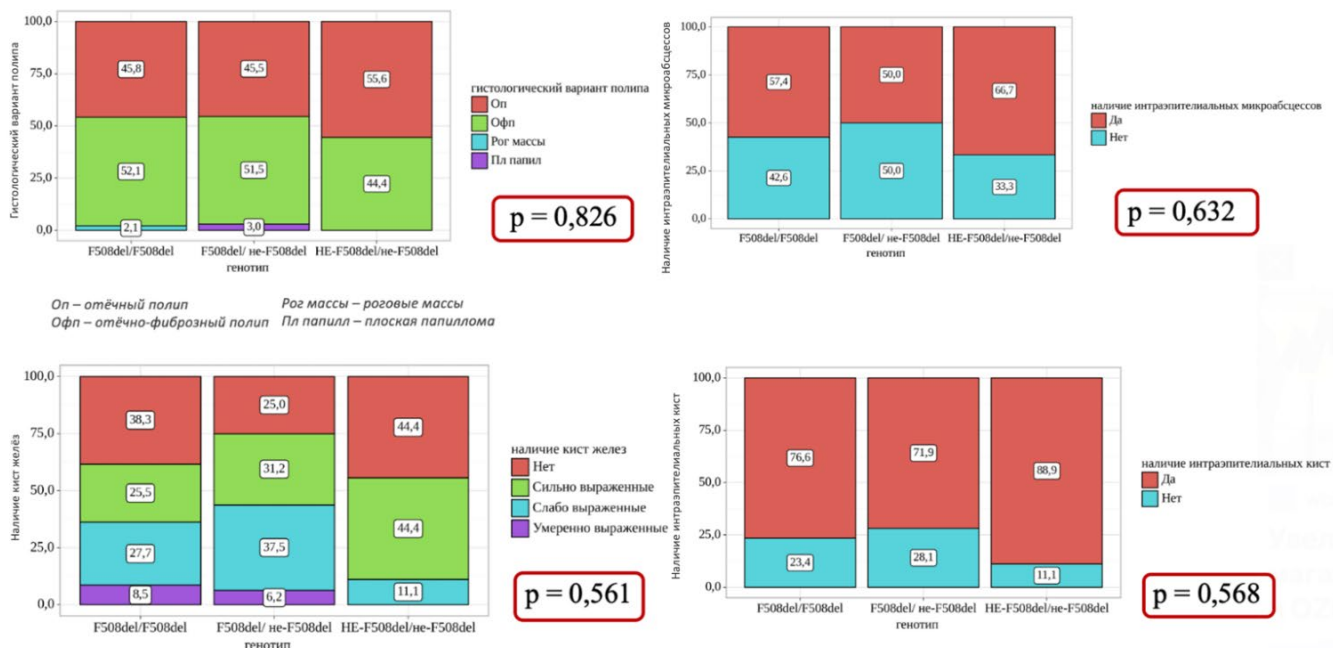


Рисунок 74 – Анализ патоморфологической картины в зависимости от патогенных вариантов CFTR

Таким образом, можно предположить, что патоморфологическая картина заболевания не определяется типом мутаций и тяжестью генотипа, а зависит от других характеристик течения болезни.

Заключение

Проведенная нами патогистологическая часть исследования основана на самой большой из опубликованных в доступной мировой литературе выборке препаратов [250]. Поиск характерных и патогномоничных патоморфологических черт МВ-ассоциированного ХРС выявил следующее. Типичными для МВ оказались наличие интраэпителиальных микроабсцессов и микрокист, а также кист желез, которые достоверно чаще встречались в данной группе пациентов по сравнению с контрольной. Вероятно, интраэпителиальные микроабсцессы эквивалентны внутрислизистым микроколониям бактерий, описанным в предшествующих зарубежных исследованиях. Выявленный феномен можно считать фундаментальным обоснованием предложенных нами расширенных хирургических приемов с удалением всей слизистой оболочки ВЧП. Расширение же протоков слизистых желез соответствует представлениям о патогенезе МВ, в основе которого лежит генетически детерминированное сгущение секрета.

Кроме того, для слизистой оболочки ОНП пациентов с МВ характерна меньшая степень клеточной инфильтрации, чем при ПРС без МВ. Это позволяет думать о большей торпидности воспалительной реакции при формировании хронического риносинусита на фоне данного наследственного заболевания, что вполне соотносится с нашими интраоперационными наблюдениями, свидетельствующими о том, что даже костная деструкция носит, скорее, асептический характер на фоне выраженного гнойного процесса в ОНП и никогда не сопровождается продленным инфицированием смежных анатомических областей.

В то время, как большинство литературных источников говорит об исключительной «нейтрофильности» назальных полипов при МВ, нами с помощью оценки ЭНИ были получены данные о смешанном характере клеточной инфильтрации (примерно в равном соотношении эозиннофилов и нейтрофилов). Однако действительно, при сравнении МВ-ассоциированного ХРС и идиопатического двустороннего ПРС первый демонстрирует относительно большую представленность нейтрофилов. Более того, ЭНИ >3 может

использоваться в качестве высокоспецифичного (90,7%) маркера отсутствия связи ХРС с МВ.

Гипотеза о зависимости патоморфологических изменений, в частности формирования интраэпителиальных микроабсцессов, от видового состава бактериальной флоры, интраоперационно выделенной из ОНП, не подтвердилась. В зарубежных исследованиях же основная роль в формировании внутрислизистых колоний отводится *S.aureus*. Однако при группировке грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов оказалось, что с грамотрицательной флорой сопряжена значимо большая клеточная инфильтрация, чем с грамположительной. Таким образом, грамотрицательная флора, однозначно считающаяся при МВ прогностически более неблагоприятной, совершенно логично вызывает большую степень локального воспалительного ответа.

При сопоставлении вариантов мутаций гена *CFTR* со всеми оцениваемыми патоморфологическими характеристиками не было выявлено достоверных связей. Этот факт полностью совпадает с результатами исследований, отрицающими генотип-фенотипические связи в отношении течения МВ-ассоциированного ХРС. Можно предположить, что обнаруженные гистологические изменения отражают единый патогенетический механизм развития хронического воспаления в ОНП вне зависимости от варианта изначального генетического дефекта.

Схематически сопоставив все достигшие статистической достоверности результаты, полученные при анализе патоморфологической картины полипозной ткани ОНП при МВ, мы составили схему их взаимной корреляции (рисунок 75).

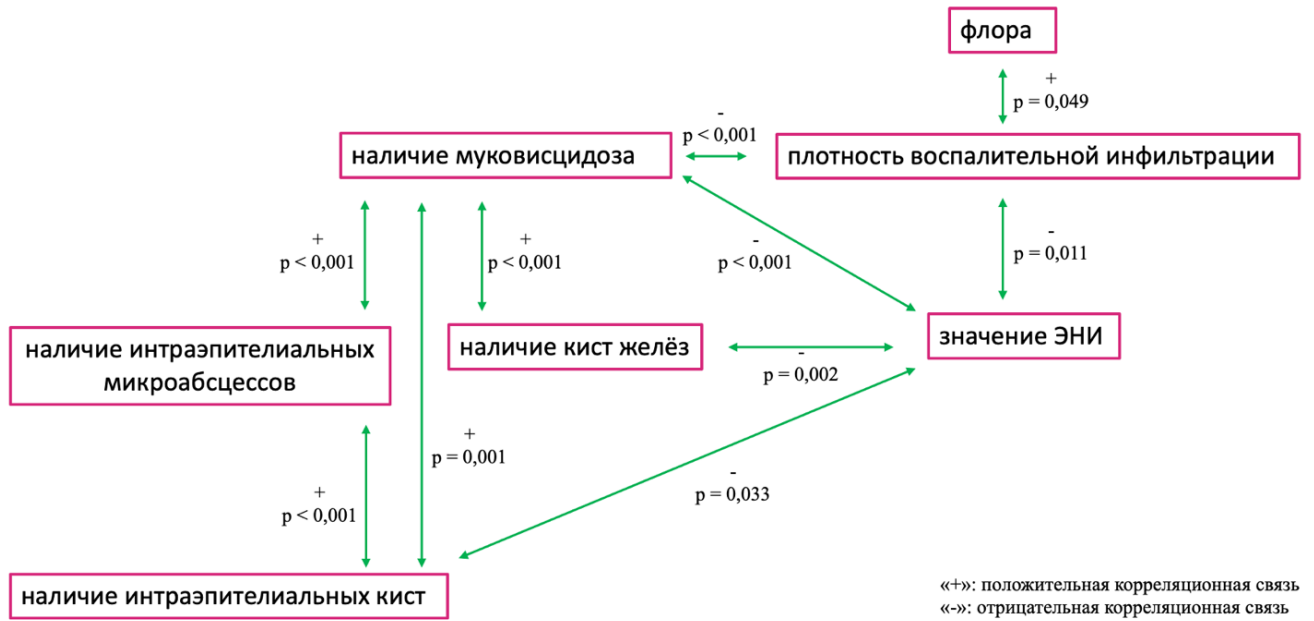


Рисунок 75 – Анализ патоморфологической картины слизистой оболочки ОНП/ткани полипов при муковисцидозе [250]

Таким образом, наличие достаточного числа характерных особенностей патоморфологической картины полипозно-измененной слизистой оболочки ОНП у пациентов с МВ, с одной стороны, на фундаментальном уровне подтверждает обособленность фенотипа МВ-ассоциированного ХРС, а с другой – знание врачами-патологоанатомами данных особенностей в ряде случаев позволили бы заподозрить это наследственное заболевание у пациентов, которым диагноз еще не был поставлен.

ГЛАВА 10. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ CFTR-МОДУЛЯТОРАМИ В ОТНОШЕНИИ МУКОВИСЦИДОЗ-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА

В рамках данной работы не рассматривались вопросы стандартной консервативной терапии МВ-ассоциированного ХРС, таких как интраназальное ингаляционное применение дорназы альфа, ирригационной терапии, топического использования глюкокортикостероидов. Их эффективность и необходимость включения в схемы базисной терапии доказаны в мета-анализах, систематических обзорах, обзорах баз данных Cochrane [183; 274] и отечественных диссертационных работах последних лет [7].

А вот влияние на течение ХРС инновационных методов лечения МВ, таких как применение модуляторов белка CFTR, которые используются в нашей стране с 2021 года, до настоящего времени не описано. Аналогичный дефицит исследований, особенно среди детей, существует и в зарубежной научной литературе, т.к. большинство работ сфокусировано на влиянии подобной терапии на функцию легких и поджелудочной железы и рассматривает действие на синоназальную область как условно «нецелевое».

В Российской Федерации дети с потенциально чувствительными к терапии генетическими вариантами МВ обеспечиваются препаратами для таргетной терапии Фондом поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра». Это сделало возможным исследовать первые серии наблюдений в группах двух одобренных в РФ CFTR-модуляторов: «двойной» (ивакафтор+лумакафтор) и «тройной» (элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор) комбинаций.

Для оценки эффективности указанных выше препаратов в отношении течения МВ-ассоциированного ХРС были сформированы три группы для попарного сравнения:

I (ELX/TEZ/IVA) – дети, получающие «тройную» таргетную терапию (элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор);

II (IVA/LUM) – дети, получающие «двойную» таргетную терапию (ивакафтор+лумакафтор);

III (Контроль) – контрольная группа детей, не получающих терапию CFTR-модуляторами.

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 хлоридов потовой жидкости (проводимости пота) как основного маркера функционирования хлорного канала, нарушение работы которого лежит в основе патогенеза МВ. Анализировались результаты потовой пробы при помощи системы сбора и анализа проводимости потовой жидкости Nanoduct (ELITechGroup Inc.) (положительная проба – показатель более 80 ммоль/л, пограничная – 50-80 ммоль/л, отрицательная – менее 50 ммоль/л) на старте таргетной терапии и через 6-12 мес. после ее начала. Кроме того, в основных группах была отслежена и динамика показателей ФВД в относительных значениях (% от должного) – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, %) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1, %) в те же декретированные сроки.

Результаты МСКТ оценивались по общепринятой методике с подсчетом баллов по системе Lund-Mackay (Lund-Mackay score, LMS). Помимо этого, рассчитывалась сумма баллов по модифицированной шкале Lund-Mackay (modified Lund-Mackay score, mLMS), разработанной именно для педиатрической практики. Она предполагает деление суммы баллов на число развитых анатомических элементов в случае возрастного отсутствия развития лобных или клиновидных

пазух или их гипоплазии, что особенно характерно для пациентов с МВ. Это делает данный показатель сравнимым у пациентов с разной степенью развития ОНП [275].

10.1. Оценка эффективности терапии CFTR-модулятором элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор («тройной» таргетной терапии) в отношении течения муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита

Основную группу составили 15 пациентов с подтвержденным, согласно действующим Клиническим рекомендациям «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2021), диагнозом и получающих терапию препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор, в возрасте от 6 до 15 лет (средний возраст $11\pm 3,2$ лет) на момент старта терапии. Отбор кандидатов на назначение «тройной» таргетной терапии производился в соответствии с инструкцией по применению (дети с подтвержденным диагнозом муковисцидоз в возрасте от 6 до 18 лет с наличием в генотипе хотя бы одной мутации F508 del или одного патогенного варианта из 241 варианта, включенных в инструкцию к препарату). Контрольную группу (III Контроль) составили 11 детей в возрасте от 2 до 14 лет (средний возраст $7,3\pm 3,6$ лет) с аналогично установленным и подтвержденным диагнозом, которые не получали терапию ни одним из CFTR-модуляторов. По возрасту группы были сопоставимы ($p=0,134$).

Одной из принципиальных сравнительных характеристик групп, позволяющих объективно оценить динамику изменений в ОНП на «тройной» таргетной терапии и без нее, представляется сопоставимость по времени, прошедшему между инициальной МСКТ ОНП (КТ0) и повторной контрольной (КТ1). В основной и контрольной группах оно составило $1,9\pm 1,5$ лет и $1,9\pm 1,3$ лет соответственно ($p=0,760$, т.е. группы по данному параметру также сопоставимы).

Исходные данные МСКТ ОНП в обеих группах также сопоставимы (оценка LMS в основной группе составила $15,6\pm 4,5$ баллов, в контрольной – $12,3\pm 6,3$ баллов; $p=0,134$). Учитывая известные генотип-фенотипические корреляции в течении муковисцидоза, необходимо отметить, что в основной и контрольной

группах доля пациентов, имеющих минимум один патогенный вариант F508del в генотипе, составила 86,7% и 72,7% соответственно, что позволяет в некоторой мере говорить о сопоставимости групп по тяжести и прогнозу течения заболевания. При этом в основной группе пациенты с патогенным вариантом гена *CFTR* F508del преобладали.

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. Кроме того, параллельный анализ изменений уровня проводимости пота и показателей ФВД также выявил статистически достоверную динамику всех оцениваемых параметров. Интегральные данные, отражающие регресс степени поражения ОНП и динамику указанных выше параметров представлен в таблице 54. Необходимо отметить, что положительная динамика показателей LMS, mLMS, ФВД и потового теста была зарегистрирована у всех пациентов [275].

Таблица 54 – Динамика рентгенологической картины ОНП, ФВД и проводимости пота у детей с МВ, получающих таргетную терапию препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор (Группа I (ELX/TEZ/IVA)) [275]

Анатомический элемент/ показатель	Точка исследования	Результат (M±SD)	Результат (Me [Q1;Q3])	Достоверность различий, <i>p</i>	Доля пациентов, у которой получено улучшение, %
Лобные пазухи, баллы	0	2,1±1,8	2 [0;4]	<i>p</i>=0,005	66,7%
	1	0,5±1,1	0 [0;0]		
Передние клетки решетчатого лабиринта, баллы	0	2,2±1,1	2 [2;3]	<i>p</i>=0,001	86,7%
	1	0,5±1,1	0 [0;1]		
Задние клетки решетчатого лабиринта, баллы	0	1,5±1,1	2 [0;2]	<i>p</i>=0,004	66,7%
	1	0,4±0,7	0 [0;1]		
Верхнечелюстные пазухи, баллы	0	3,6±0,7	4 [3;4]	<i>p</i>=0,001	100,0%
	1	0,4±0,6	0 [0;1]		
Клиновидные пазухи, баллы	0	2,1±1,5	2 [1;4]	<i>p</i>=0,001	86,7%
	1	0,3±0,6	0 [0;0]		

Остиомаеатальный комплекс, баллы	0	4,0±0,0	4 [4;4]	p=0,000	100,0%
	1	0,0±0,0	0 [0;0]		
Оценка по LMS, баллы	0	15,6±4,5	16 [12;20]	p=0,001	100,0%
	1	2,1±3,0	1 [0;3]		
Оценка по mLMS, баллы	0	1,3±0,4	1,4 [1,0;1,7]	p=0,001	100,0%
	1	0,2±0,2	0,1 [0;0,3]		
ФЖЕЛ, %	0	96,5±15,8	91,0 [81,8;109,0]	p=0,033	85,7%
	1	104±11,9	100,0 [94,0;110,8]		
ОФВ1, %	0	95,1±20,4	91,5 [83,8;109,5]	p=0,049	78,6%
	1	104,9±17,5	109,0 [95,8;114,8]		
Потовый тест, ммоль/л	0	115,0±8,1	118 [107;121]	p<0,001	100,0%
	1	60,0±20,3	59 [40;79]		

Примечания: Точки исследования: 0 – до старта таргетной терапии, 1 – на фоне таргетной терапии; М – среднее; SD – среднее квадратичное отклонение; Me [Q1;Q3] – медиана и интерквартильный интервал.

Жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,05$

Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после») использовался критерий Уилкоксона при ненормальном распределении, t-критерий Стьюдента – при нормальном.

Интересным наблюдением, сделанным при статистической обработке данных в рамках данного исследования на небольшой выборке пациентов, стала прямая достоверная двусторонняя корреляция ($r=0,562$; $p=0,029$) между уровнем проводимости пота и суммой баллов по Lund-Mackay у пациентов основной группы до старта таргетной терапии, т.е. до наступления модулирующего эффекта терапии (рисунок 76). Аналогичную корреляцию, однако меньшей силы, мы получили при анализе значительно большей базы КТ (результаты представлены в главе 6). Это еще раз подтверждает ключевую роль степени нарушения функционирования трансмембранного хлорного канала в патогенезе и выраженности ХРС у пациентов с МВ. При этом подобная корреляция не прослеживалась в конечной точке исследования – на фоне терапии ($r=0,120$; $p=0,670$).

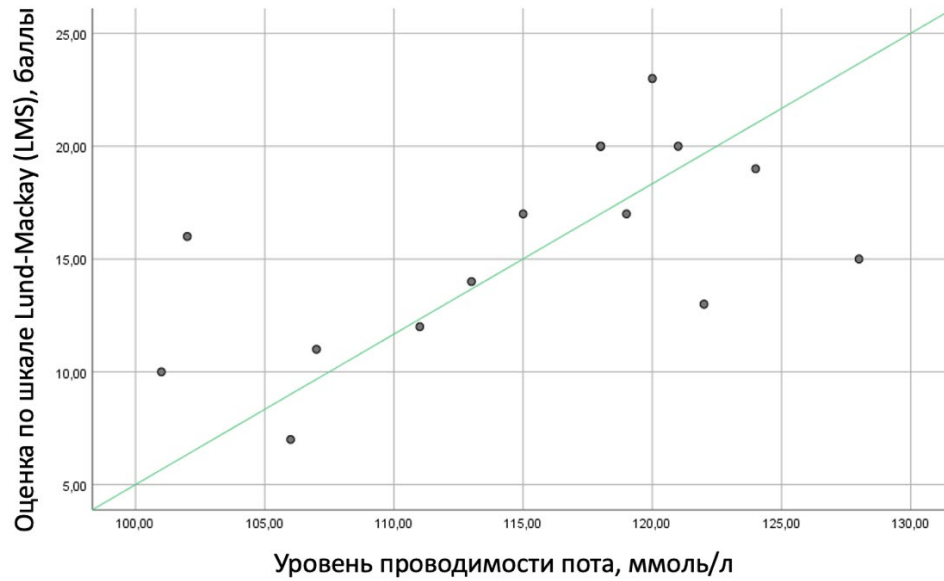


Рисунок 76 – Корреляция уровня проводимости пота с оценкой КТ ОНП у пациентов основной группы до старта таргетной терапии [275]

Тем не менее, был отмечен явный параллелизм между снижением показателя потового теста (с $115,0 \pm 8,1$ до $60,0 \pm 20,3$; $p < 0,001$) и числа баллов по Lund-Mackay (с $15,6 \pm 4,5$ до $2,1 \pm 3,0$; $p = 0,001$) с более «резко нисходящей» динамикой КТ-картины ОНП (рисунок 77).

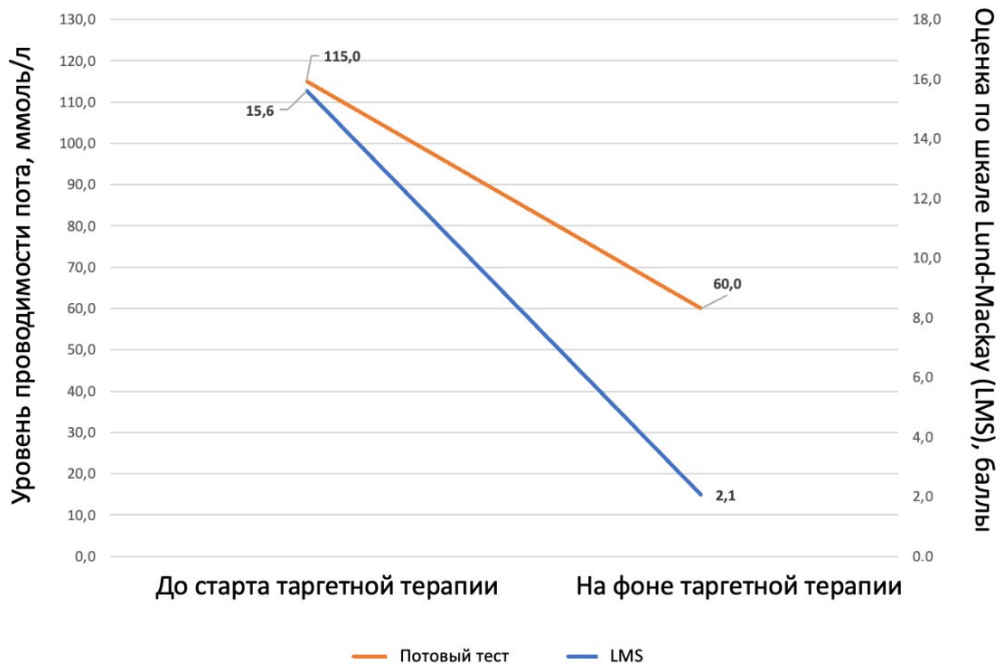


Рисунок 77 – Сравнительная динамика нормализации пневматизации ОНП по данным КТ и показателя потового теста у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом ELX/TEZ/IVA [275]

Наши наблюдения за первыми в России пациентами, получавшими «тройную» таргетную терапию, позволили выдвинуть гипотезу, что нормализация состояния разных групп ОНП происходит неодинаково, для чего была прослежена оценка по LMS для всех анатомических образований отдельно (рисунок 78). Наиболее выраженная положительная динамика была отмечена в отношении проходимости остиомеатального комплекса и восстановления пневматизации ВЧП. Наименее выраженная – в задних клетках решетчатого лабиринта и клиновидных пазухах.

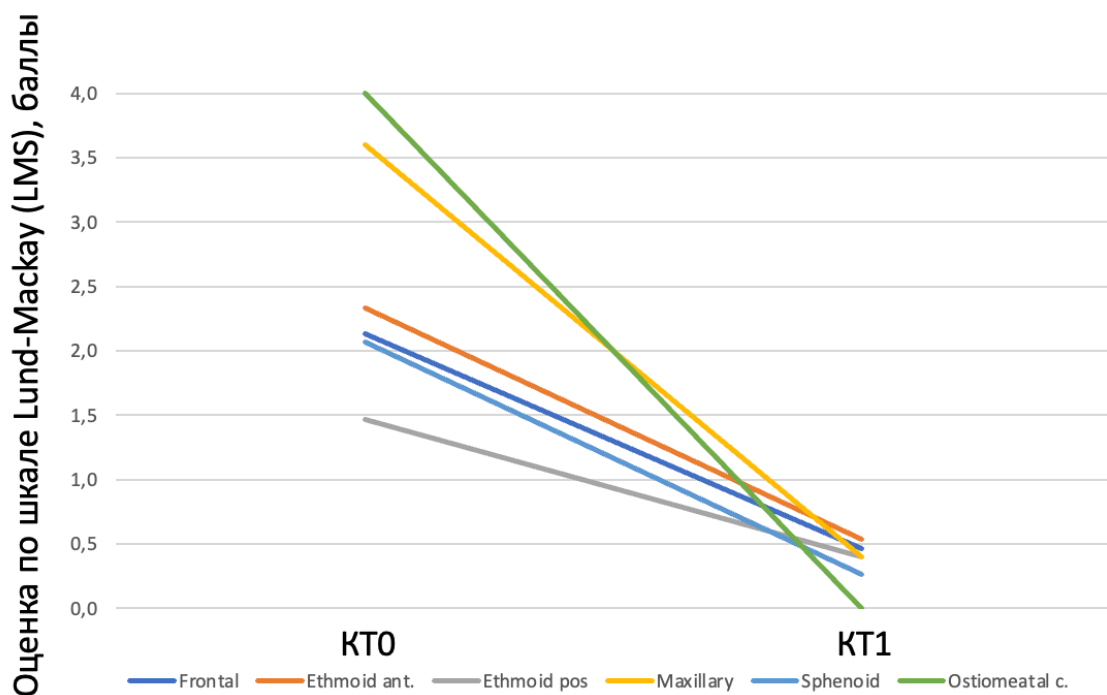


Рисунок 78 – Динамика изменения состояния ОНП/анатомических элементов по данным КТ у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом ELX/TEZ/IVA (KT0 – КТ до старта терапии, KT1 – КТ на фоне терапии; Frontal – лобные пазухи, Ethmoid ant. – передние клетки решетчатого лабиринта, Ethmoid pos. – задние клетки решетчатого лабиринта, Maxillary – ВЧП, Sphenoid – клиновидные пазухи, Ostiometal c. – остиомеатальный комплекс) [275]

Динамика КТ-картины ОНП на фоне применения таргетной терапии препаратом ELX/TEZ/IVA продемонстрирована на примере двух пациентов (рисунки 79, 80).

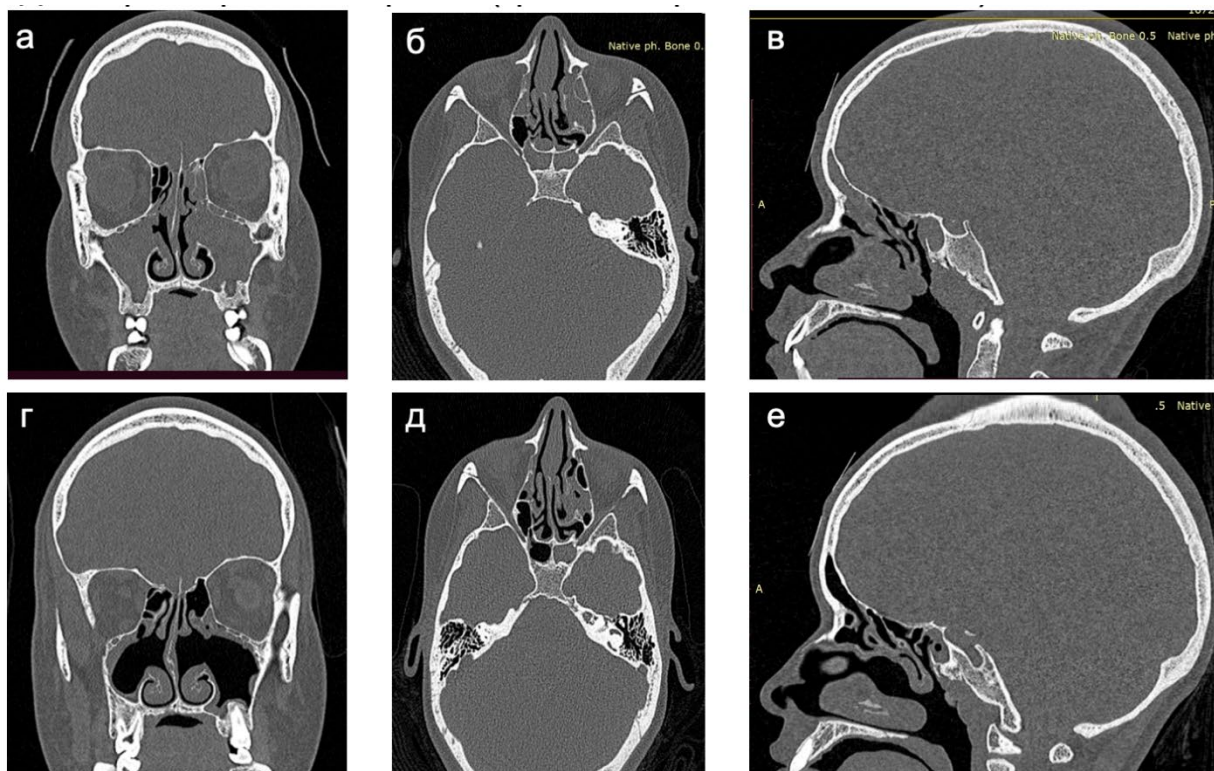


Рисунок 79 – МСКТ ОНП пациентки с МВ 14 лет (генотип F508del/3667insTCAA) до (а-в, 17 баллов по LMS) и через 9 месяцев после старта (г-е, 4 балла по LMS) таргетной терапии препаратом ELX/TEZ/IVA. Проекции: а, г – коронарная; б, д – аксиальная; в, е – сагиттальная



Рисунок 80 – 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) таргетной терапии препаратом ELX/TEZ/IVA. Проекции: а, г – коронарная; б, д – аксиальная; в, е – сагиттальная

Следует обратить внимание на то, что пациенты ранее не были оперированы, а обширные дефекты медиальных стенок ВЧП связаны с их некрозом на фоне МВ-ассоциированного ХРС, как это было продемонстрировано ранее при описании интраоперационных находок во время выполнения вмешательств на ОНП у детей с данным наследственным заболеванием.

Несмотря на очевидность терапевтического эффекта таргетной терапии препаратом ELX/TEZ/IVA в отношении состояния ОНП, объективизировать его позволило наличие контрольной группы, отражающей условно «естественное» течение ХРС без модулирующего эффекта инновационного препарата. В группе сравнения, как по сумме баллов LMS и mLMS, так и в отношении почти всех анатомических элементов (за исключением передних клеток решетчатого лабиринта) отмечается отрицательная динамика в виде нарастания степени поражения ОНП, однако не достигающего статистически значимой разницы за оцениваемый промежуток времени ($1,9 \pm 1,3$ лет) (таблица 55).

Таблица 55 – Динамика рентгенологической картины ОНП в контрольной группе детей с МВ, не получающих таргетную терапию [275]

Анатомический элемент/показатель	Точка исследования	Результат (M \pm SD)	Результат (Me [Q1;Q3])	Достоверность различий, <i>p</i>
Лобные пазухи, баллы	0	1,5 \pm 1,8	0 [0;4,0]	<i>p</i> =0,131
	1	2,3 \pm 1,7	2,0 [0;4,0]	
Передние клетки решетчатого лабиринта, баллы	0	2,2 \pm 1,0	2,0 [2,0;2,0]	<i>p</i> =0,999
	1	2,2 \pm 1,1	2,0 [2,0;2,0]	
Задние клетки решетчатого лабиринта, баллы	0	1,5 \pm 1,2	2,0 [0;2,0]	<i>p</i> =0,234
	1	1,8 \pm 1,0	2,0 [1,0;2,0]	
Верхнечелюстные пазухи, баллы	0	2,7 \pm 1,3	3,0 [2,0;4,0]	<i>p</i> =0,332
	1	2,9 \pm 1,2	3,0 [2,0;4,0]	
Клиновидные пазухи, баллы	0	1,5 \pm 1,2	2,0 [0;2,0]	<i>p</i> =0,161
	1	2,0 \pm 1,3	2,0 [1,0;3,0]	

Остиемеатальный комплекс, баллы	0	2,9±1,6	4,0 [2,0;4,0]	$p=0,408$
	1	3,5±1,3	4,0 [4,0;4,0]	
Оценка по LMS, баллы	0	12,3±6,3	9,0 [8,0;16,0]	$p=0,108$
	1	14,6±4,9	14,0 [12,0;19,0]	
Оценка по mLMS, баллы	0	1,1±0,5	0,9 [0,7;1,3]	$p=0,119$
	1	1,2±0,4	1,3 [1,0;1,6]	

Примечания: Точки исследования: 0 – до старта таргетной терапии, 1 – на фоне таргетной терапии; М – среднее; SD – среднеквадратичное отклонение; Me [Q1;Q3] – медиана и интерквартильный интервал.

Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после») использовался критерий Уилкоксона при ненормальном распределении, t-критерий Стьюдента – при нормальном.

Наиболее наглядно динамика КТ-картины всех пациентов обеих групп продемонстрирована на рисунках 81, 82. Прослеживается резко нисходящий тренд оценки по шкале Lund-Mackay на фоне таргетной терапии препаратом ELX/TEZ/IVA с однонаправленной положительной динамикой у всех пациентов группы, в то время как тренд контрольной группы практически горизонтален с небольшим нарастанием числа баллов по LMS (ухудшением КТ-картины ОНП) при разнонаправленной динамике у отдельных пациентов. Однако подавляющее большинство детей контрольной группы демонстрируют прогрессирование ХРС.



Рисунок 81 – Динамика оценки LMS у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор (группа I (ELX/TEZ/IVA)) [275]

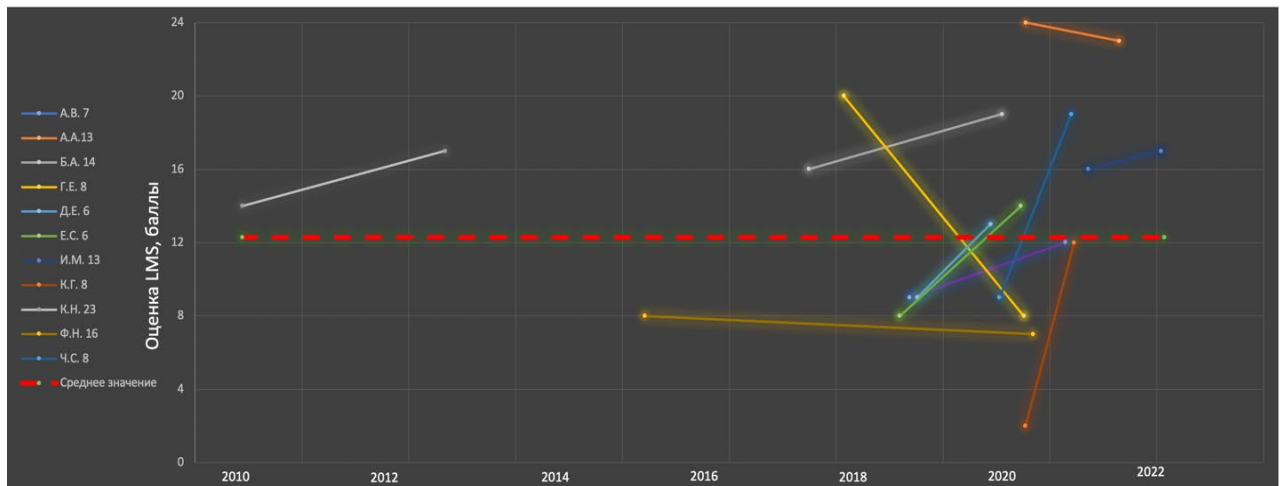


Рисунок 82 – Динамика оценки LMS у пациентов контрольной группы, не получающих терапию CFTR-модуляторами (группа III Контроль) [275]

Таким образом, поразительная положительная динамика была отмечена у всех пациентов, получавших ELX/TEZ/IVA, при сроке наблюдения (периоде между стартом терапии и контрольной МСКТ) от 3 до 12 месяцев ($7,6 \pm 3,0$ мес.), что позволяет говорить о крайне быстром наступлении эффекта в отношении исходно тяжелой степени поражения ОНП. Разная степень восстановления пневматизации отдельных групп ОНП (в наибольшей степени ВЧП, а также проходимости остиомеатального комплекса; в наименьшей – задних клеток решетчатого лабиринта и клиновидных пазух), по-видимому, может объясняться анатомическими особенностями функционирования соустьев, путей дренажа и вентиляции. В связи с этим полную нормализацию рентгенологической картины,

вероятно, можно ожидать в более отдаленные сроки. В любом случае сохраняющиеся на фоне «тройной» таргетной терапии КТ-изменения ОНП можно охарактеризовать как «минимальные» или «резидуальные». Полученная в отношении лобных пазух относительно малая доля пациентов с положительной динамикой (66,7%) не отражает истинную ситуацию в связи наличием характерной для МВ их гипоплазией у 2 (13,3%) пациентов. Этот фактор нивелируется при использовании модифицированной шкалы Lund-Mackay (mLMS).

В рамках данного этапа нашего исследования в очередной раз был продемонстрирован достоверный рост показателей ФВД (ФЖЕЛ и ОФВ₁) на фоне таргетной терапии, что является одним из главных целевых эффектов лечения МВ.

Среди пациентов контрольной группы, не получавших таргетную терапию, динамика степени поражения ОНП в среднем оказалась слабо отрицательной (с недостоверным нарастанием суммы баллов LMS), однако из рисунка 83 отчетливо видно, что это связано с наличием положительной динамики у 3 (27,3%) пациентов и отчетливой отрицательной – у остальных. Наиболее вероятно, это можно объяснить эффективностью и своевременностью «стандартного» консервативного лечения ХРС у некоторых пациентов с МВ (ирригационная терапия, интраназальные глюкокортикостероиды, ингаляционная терапия с помощью метода пульсирующей подачи вещества препаратом дорназа альфа и топическими антибиотиками). Тем не менее, можно говорить о неуклонном прогрессировании риносинусита при «естественном» течении заболевания в отсутствие таргетной терапии или хирургического лечения [275].

10.2. Оценка эффективности терапии CFTR-модулятором ивакафтор+лумакафтор («двойной» таргетной терапии) в отношении течения муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита

За время использования в России двойной комбинации ивакафтор+лумакафтор (IVA/LUM), которая назначалась детям с более младшего возраста (с 2 лет, в то время как ELX/TEZ/IVA в период проведения исследования применялся с 6-летнего возраста), препарат зарекомендовал себя как потенциально

менее эффективный в отношении основных проявлений МВ. Однако вплоть до настоящего времени отсутствовали объективные данные в отношении его влияния на течение МВ-ассоциированного ХРС.

Основная группа (II (IVA/LUM)) состояла из 10 пациентов в возрасте от 2 до 11 лет на момент выполнения исходной МСКТ ОНП (средний возраст $7,0 \pm 3,4$ лет) с верифицированным диагнозом «муковисцидоз» и получавших «двойную» таргетную терапию препаратом ивакафтор+лумакафтор в соответствии с официальной инструкцией к применению (применяется у пациентов, гомозиготных по генетическому варианту F508del в гене *CFTR*).

Контрольная группа была той же (III Контроль – 11 детей в возрасте от 2 до 14 лет (средний возраст $7,3 \pm 3,6$ лет) с аналогично установленным и подтвержденным диагнозом, которые не получали терапию ни одним из CFTR-модуляторов). По возрасту группы были полностью сопоставимы ($p=0,918$).

Период времени между инициальной МСКТ ОНП (КТ0) и повторной контрольной (КТ1) составил в основной и контрольной группах $1,4 \pm 0,8$ года и $1,9 \pm 1,3$ года соответственно ($p=0,557$), что делает группы сопоставимыми и по этому параметру.

Исходные данные МСКТ ОНП в обеих группах также сопоставимы (оценка LMS/mLMS в основной группе составила $12,3 \pm 3,7/1,1 \pm 0,3$ баллов, в контрольной – $12,3 \pm 6,3/1,1 \pm 0,5$ баллов; $p=0,887$).

Срок между стартом таргетной терапии и контрольной МСКТ (КТ1) в основной группе составил $9,3 \pm 3,6$ мес.

В соответствии с инструкцией к препарату, все пациенты основной группы являлись гомозиготами по генетическому варианту F508del в гене *CFTR*, в то время как в контрольной группе таким генотипом обладали лишь 4 (36,4%) детей. Отсутствовала возможность сформировать аналогичную и сопоставимую по многим параметрам группу. Тем не менее, все участники контрольной группы имели «тяжелые» варианты генотипа (как и пациенты основной группы с генотипом с F508del/F508del).

Данные о показателях ФВД и проводимости пота в двух точках исследования имелись у 7 из 9 пациентов основной группы. Динамика исследуемых показателей в группе II (IVA/LUM) отражена в таблице 56.

Таблица 56 – Динамика рентгенологической картины ОНП, ФВД и проводимости пота у детей с МВ, получающих таргетную терапию препаратом ивакафтор+лумакафтор (Группа II (IVA/LUM))

Анатомический элемент/показатель	п, абс.	Точка исследования	Результат (M±SD)	Результат (Me [Q1;Q3])	Достоверность различий, <i>p</i>
Лобные пазухи, баллы	10	0	1,4±1,7	0,5 [0;3,3]	<i>p</i> =0,461
		1	1,8±1,7	1,5 [0;4,0]	
Передние клетки решетчатого лабиринта, баллы	10	0	2,3±0,9	2,0 [1,8;3,0]	<i>p</i> =0,705
		1	2,4±0,5	2,0 [2,0;3,0]	
Задние клетки решетчатого лабиринта, баллы	10	0	1,5±1,0	2,0 [0,8;2,0]	<i>p</i> =0,705
		1	1,6±0,8	2,0 [1,5;2,0]	
Верхнечелюстные пазухи, баллы	10	0	2,7±0,8	3,0 [2,0;3,0]	<i>p</i> =0,999
		1	2,8±0,6	3,0 [2,0;3,0]	
Клиновидные пазухи, баллы	10	0	1,8±0,9	2,0 [1,0;2,3]	<i>p</i> =0,564
		1	1,9±0,7	2,0 [2,0;2,0]	
Остиомеатальный комплекс, баллы	10	0	2,6±1,3	2,0 [2,0;4,0]	<i>p</i> =0,783
		1	2,4±1,3	2,0 [2,0;4,0]	
Оценка по LMS, баллы	10	0	12,3±3,7	12,0 [9,5;14,5]	<i>p</i> =0,750
		1	12,9±3,6	12,0 [10,0;15,0]	
Оценка по mLMS, баллы	10	0	1,1±0,3	1,1 [0,9;1,4]	<i>p</i> =0,893
		1	1,1±0,3	1,0 [1,0;1,2]	
ФЖЕЛ, %	7	0	99,9±13,7	102,0 [87,0;111,0]	<i>p</i> =0,665
		1	103,1±13,1	106,0 [96,0;110,0]	
ОФВ ₁ , %	7	0	95,4±17,4	93,0 [87,0;100,0]	<i>p</i> =0,511
		1	101,0±19,2	100,0 [87,0;119,0]	
Потовый тест, ммоль/л	9	0	121,3±12,6	123,0 [115,5;132,5]	<i>p</i>=0,017
		1	94,3±23,3	104,0 [76,0;115,0]	

Примечания: Точки исследования: 0 – до старта таргетной терапии, 1 – на фоне таргетной терапии; М – среднее; SD – среднее квадратичное отклонение; Me [Q1;Q3] – медиана и интерквартильный интервал.

Жирным шрифтом выделены показатели *p*<0,05

Для сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после») использовался критерий Уилкоксона при ненормальном распределении, t-критерий Стьюдента – при нормальном.

В отличие от таргетной терапии препаратом 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. Более того, отмечено некоторое ухудшение по всем параметрам за исключением остиомеатального комплекса, которое не достигало достоверности. Так оценка по LMS за $9,3 \pm 3,6$ мес. ухудшилась с $12,3 \pm 3,6$ до $12,9 \pm 3,7$ баллов ($p=0,750$), а оценка по mLMS осталась неизменной ($1,1 \pm 0,3$ баллов). Показатели ФВД отреагировали на проводимую терапию некоторым приростом, который, однако, также не был статистически значимым. Единственным показателем, который продемонстрировал достоверную положительную динамику, стала проводимость пота (снижение с $121,3 \pm 12,6$ до $94,3 \pm 23,3$ ($p=0,017$)). Тем не менее, она оставалась в пределах положительных значений в отличие от перехода в категорию «пограничных» ($60,0 \pm 20,3$ ммоль/л) на фоне терапии комбинацией CFTR-модуляторов ELX/TEZ/IVA.

Таким образом, в отличие от таргетной терапии препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор (I (ELX/TEZ/IVA)), отмечалось не параллельное снижение балльной оценки КТ-картины и главного патогенетического показателя – проводимости пота, – а их разнонаправленность (рисунок 83).

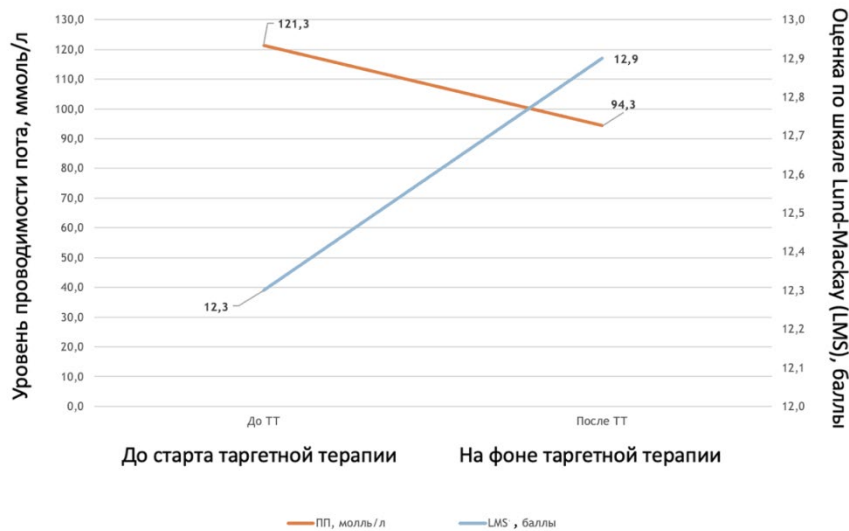


Рисунок 83 – Сравнительная динамика КТ-картины (в баллах по системе LMS) и показателя потового теста у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом IVA/LUM

Сравнение КТ-картины ОНП до старта терапии комбинацией IVA/LUM и на фоне ее проведения продемонстрированы на рисунках 84, 85. Отчетливо видно отсутствие положительной динамики.

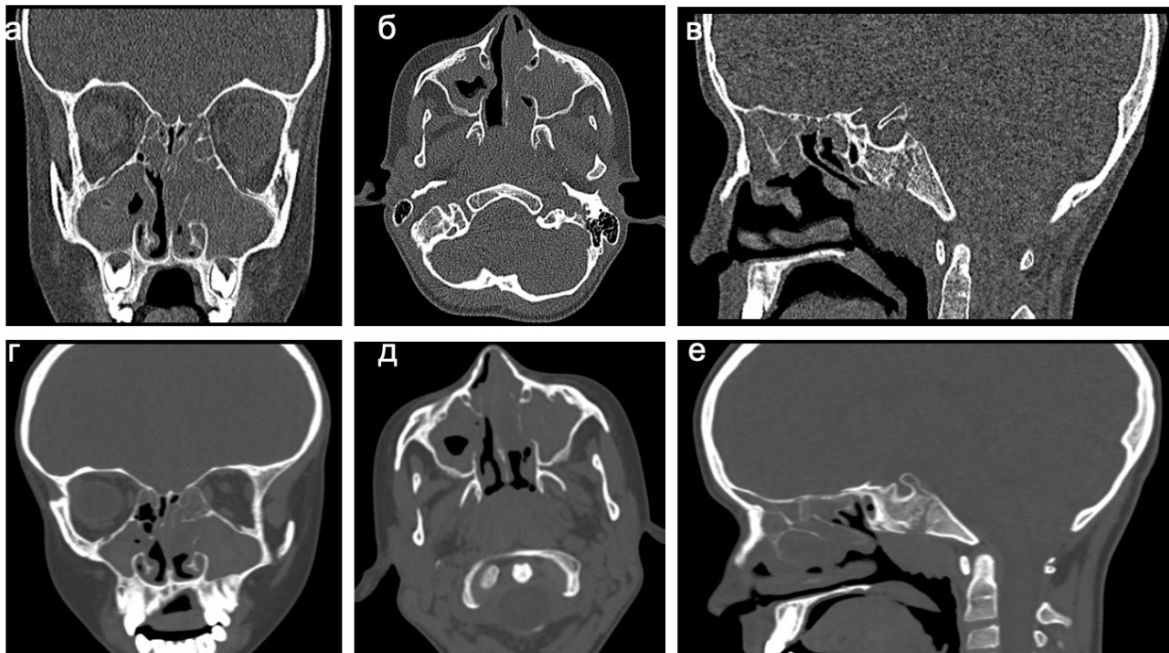


Рисунок 84 – МСКТ ОНП пациентки с МВ 9 лет (генотип F508del/F508del) до (а-в, 13 баллов по LMS) и через 12 месяцев после старта (г-е, 15 баллов по LMS) таргетной терапии препаратом IVA/LUM. Проекция: а, г – коронарная; б, д – аксиальная; в, е – сагиттальная

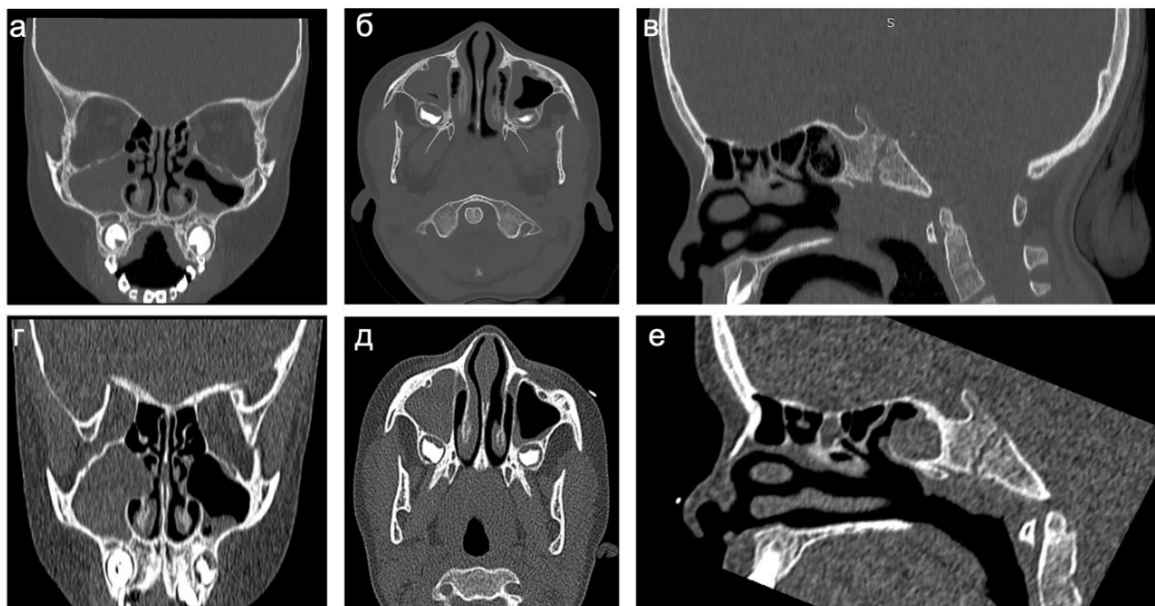


Рисунок 85 – МСКТ ОНП пациента с МВ 6 лет (генотип F508del/F508del) до (а-в, 9 баллов по LMS) и через 13 месяцев после старта (г-е, 10 баллов по LMS) таргетной терапии препаратом IVA/LUM. Проекция: а, г – коронарная; б, д – аксиальная; в, е – сагиттальная

Характеристика показателей КТ ОНП контрольной группы приведена в предшествующей подглаве.

По аналогии с первой парой сравнения ниже приводятся диаграммы, отражающие динамику КТ-картины на фоне терапии комбинацией IVA/LUM и в группе контроля (рисунки 86, 87). На них наглядно продемонстрирован общий параллелизм и горизонтальность (незначительное нисходящее направление) трендов, что говорит об отсутствии динамики как у детей, получающих таргетную терапию препаратом IVA/LUM, так и в ее отсутствие. Из рисунка 88 видно, что лишь у двух пациентов имелось небольшое снижение числа баллов LMS, а у одного отмечено значительное их нарастание (ухудшение КТ-картины) в максимально короткий срок.

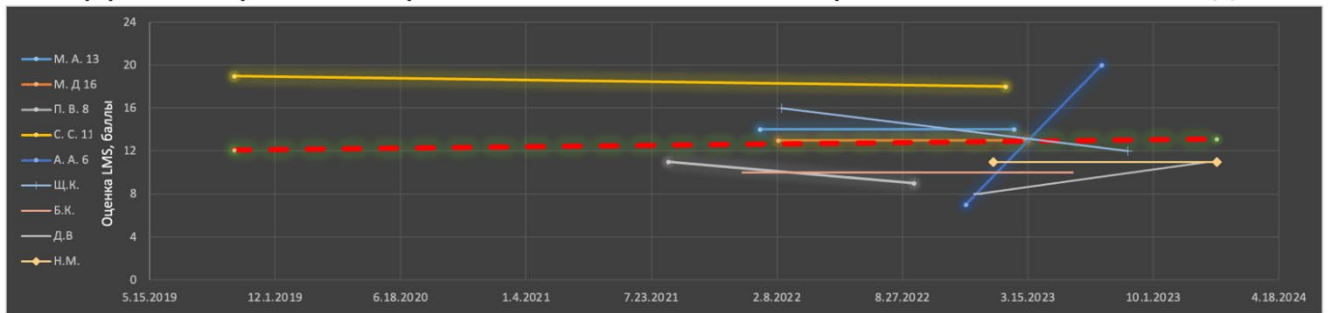


Рисунок 86 – Динамика оценки LMS у пациентов основной группы на фоне таргетной терапии препаратом ивакафтор+лумакафтор (группа II (IVA/LUM)) [275]

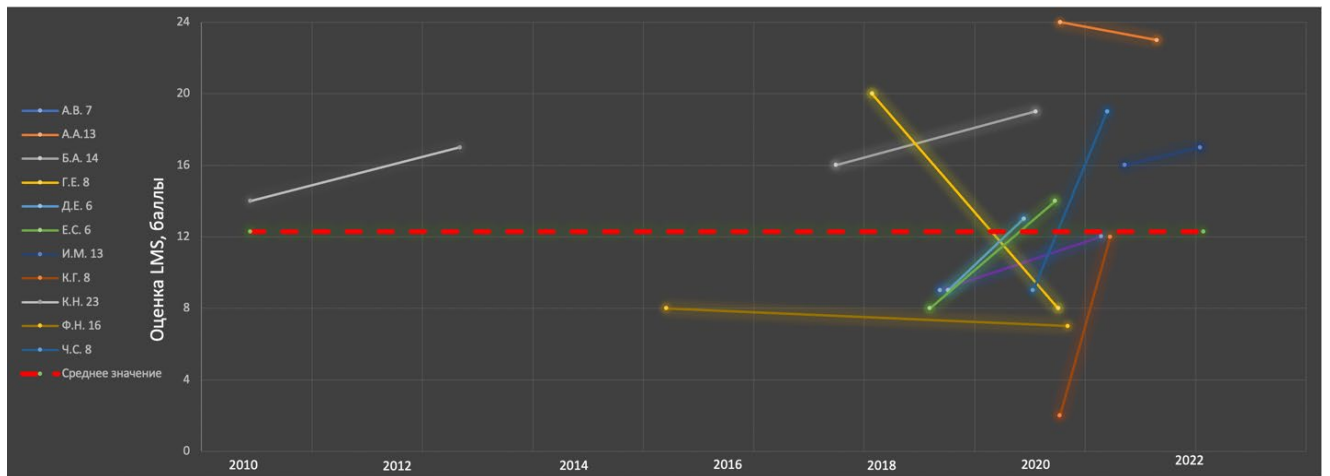


Рисунок 87 – Динамика оценки LMS у пациентов контрольной группы, не получающих терапию CFTR-модуляторами (группа III Контроль) [275]

Таким образом, в отличие от терапии препаратом ELX/TEZ/IVA, таргетная терапия комбинацией IVA/LUM не обладала положительным эффектом в отношении течения МВ-ассоциированного ХРС в то время, как показатели ФВД и проводимость пота улучшались, но оставались выше пороговых значений.

Заключение

Несомненно, поиск малых молекул, способных улучшить работу трансмембранных ионных CFTR каналов при МВ, стал огромным прорывом в лечении данного летального наследственного заболевания. При этом клинические исследования CFTR-модуляторов справедливо ориентированы на оценку основного «целевого» эффекта – функции легких, от которого в наибольшей

степени зависит качество и продолжительность жизни больных МВ. Тем не менее, прогнозирование внелегочных эффектов, в т.ч. течения ХРС, необходимо для долгосрочного планирования терапии, определения показаний к хирургическому лечению. Результаты этой части нашей работы говорят о высокой эффективности «тройной» таргетной терапии препаратом ELX/TEZ/IVA, которая сопоставима или даже превосходит расширенные санирующие хирургические вмешательства. С практической точки зрения это суживает показания к хирургическому лечению у пациентов, потенциально «чувствительных» к подобной терапии, может уменьшать его объем при наличии абсолютных показаний, диктовать выжидательную тактику.

В то же время, лечение комбинацией IVA/LUM в рамках нашей выборки не позволяет предсказать улучшение течения МВ-ассоциированного ХРС, несмотря на положительную динамику других показателей течения МВ (включая главную характеристику патогенетического механизма развития – проводимость пота, отражающую функцию CFTR канала). Понимание оториноларингологом прогноза динамики поражения ОНП, сроков возможного улучшения и соотношение с изменениями других показателей тяжести болезни на фоне таргетной терапии необходимо для максимально взвешенного подхода к ведению им пациента с МВ.

Учитывая лишь начальные этапы изучения, малые выборки и короткие сроки наблюдения, планируется продолжить анализ данных по мере их накопления и увеличения времени катамнеза пациентов, получающих таргетную терапию муковисцидоза.

ГЛАВА 11. СОСТОЯНИЕ СЛУХА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Состоянию слуховой функции у детей с МВ, зачастую незаслуженно, уделяется еще меньше внимания, чем патологии полости носа и ОНП. Тем не менее многочисленные литературные данные говорят о риске развития хронической сенсоневральной тугоухости у пациентов с МВ, прежде всего, связанной с системной терапией ототоксичными антибиотиками (аминогликозиды, гликопептиды), которые назначаются в связи с резистентной грамотрицательной инфекцией нижних дыхательных путей. В отношении вероятности формирования кондуктивной тугоухости существуют противоречивые мнения: от ее крайне низкой распространенности у пациентов с МВ (причины этого на первый взгляд парадоксального явления подробно изложены в подглаве 1.3) до констатации большей распространенности нарушения звукопроводения в ряде отечественных работ [5; 276].

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.

11.1. Эпидемиология нарушений слуха и охват сурдологическим обследованием, по данным анкетирования родителей/представителей пациентов

В рамках онлайн анкетирования родителей/представителей детей с МВ нами были поставлены вопросы как о наличии субъективных жалоб на снижение слуха, так и проведении в анамнезе сурдологического обследования и указания на внутривенную терапию ототоксичными препаратами, а именно:

1. Есть ли, на Ваш взгляд, у Вашего ребенка проблемы со слухом (частое переспрашивание, необходимость увеличения громкости источников звука (музыка/телевизор/планшет))?

2. Получал ли Ваш ребенок антибиотики из группы аминогликозидов (амикацин, гентамицин, неомицин, тобрамицин и т.п.)?

3. Если Ваш ребенок получал аминогликозиды, то сколько курсов всего было проведено?

4. Выполнялось ли аудиологическое обследование (исследование слуха) ребенка?

5. Если выполнялось аудиологическое обследование, была ли зафиксирована тугоухость? Если да, то какая (если знаете)?

6. Если зафиксирована тугоухость, укажите пожалуйста сторону поражения и степень, если можете.

За период с 2019 по 2025 год нами было получено 503 ответа, которые позволили репрезентативно отразить ситуацию непосредственно родителями/представителями пациентов.

Учитывая, что не всеми респондентами были заполнены все пункты опросника, общее число ответов на каждый вопрос может варьировать.

На вопрос о субъективных признаках снижения слуха положительно ответило 85 (17,6%) респондентов, отрицательно – 399 (82,4%).

Указания на одномоментно и системную (внутривенную/внутримышечную), и ингаляционную терапию антибиотиками группы аминогликозидов зафиксированы у 22 (4,6%) пациентов; только на системную – у 66 (13,9%); только на ингаляционную – у 179 (37,7%). Отрицательный ответ получен от 208 (43,8%) респондентов. Суммарно парентерально аминогликозиды получали 88 (18,5%) детей.

Среди пациентов, получавших аминогликозиды, 104 (21,9%) детям проведено более 3 курсов лечения данным препаратом (независимо от пути введения).

Сурдологическое обследование (нами не учитывался неонатальный аудиологический скрининг) когда-либо выполнялось лишь 89 (18,6%) пациентам.

При этом из пациентов, получавших системную терапию аминогликозидами, исследование слуха было проведено лишь 15,2%. Однотипные значения охвата диагностикой тугоухости среди всех пациентов (18,6%) и больных, которым

проводилась терапия ототоксичными препаратами (17%), свидетельствуют об отсутствии какой-либо настороженности в отношении риска развития аминогликозидной тугоухости.

И лишь 28,2% (24 из 85) детей, родители которых сообщили о подозрении на снижение слуха, был выполнен соответствующий диагностический поиск.

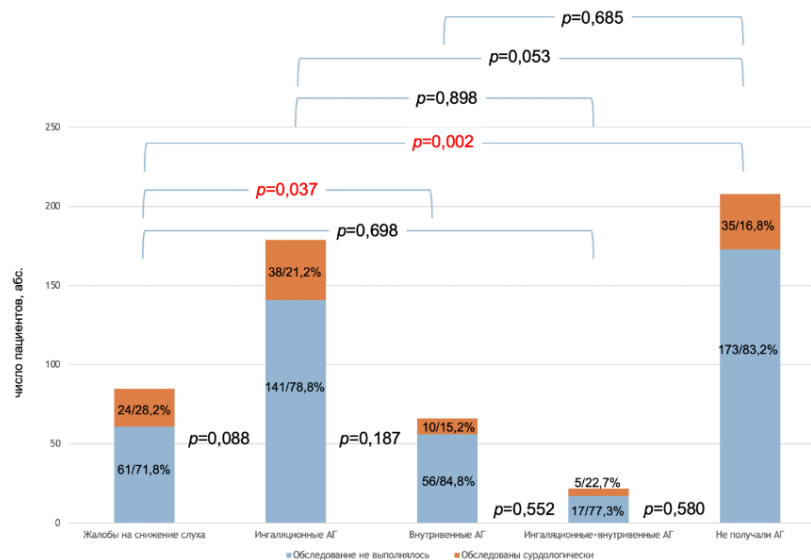


Рисунок 88 – Частота проведения сурдологического обследования в зависимости от жалоб и анамнеза терапии

Сравнение числа и доли пациентов, подвергшихся аудиологическому исследованию в зависимости от жалоб и фармакологического анамнеза продемонстрировало, что чаще обследование назначалось при наличии субъективных жалоб пациента или родителей/представителей на снижение слуха (28,2%), чем при указании на внутривенную терапию аминогликозидами (15,2%) ($p=0,037$), а также чем у пациентов, не получавших терапию данной группой отовестибулотоксических лекарственных средств (16,8%) ($p=0,002$) (рисунок 88).

Это дополнительно отражает отсутствие должного учета парентеральной терапии ототоксическими антибиотиками как фактора риска развития тугоухости.

Приведенные в главе 4 результаты анкетирования Центров муковисцидоза, свидетельствуют о выполнении должного протокола аудиологического обследования детей, получивших внутривенную терапию отовестибулотоксичными препаратами, что составило 63,8% включенных в исследование Центрами. Это может демонстрировать как нарушение методологии

сбора информации в ЛПУ, так и положительную динамику в вопросе взаимодействия с региональными сурдологическими службами ввиду того, что анкетирование Центров МВ проводилось на несколько лет позже (с 2022 г.) сбора данных от большей части родителей и пациентов (с 2019 г.).

Родители/представители только 8 (9%) обследованных детей сообщили о подтверждении тугоухости: у 1 ребенка выявлена кондуктивная тугоухость, у 2 – сенсоневральная (III степени), у 1 – смешанная, а в 4 случаях респонденты не смогли указать тип снижения слуха.

Таким образом, результаты этой части исследования позволяют говорить о недостаточном охвате сурдологическим обследованием детей с МВ, а также наглядно отражают отсутствие должной настороженности у врачей-специалистов по МВ в отношении риска развития аминогликозидной сенсоневральной тугоухости.

11.2. Результаты исследования слуха у оперированных пациентов

Принимая в расчет широкие диагностические возможности Научно-клинического отдела аудиологии, слухопротезирования и слухоречевой реабилитации ФГБУ НМИЦО ФМБА России, совместно с врачами-сурдологами Центра было проведено сурдологическое обследование большей части пациентов, госпитализируемых в отделение детской оториноларингологии для планового ринохирургического лечения.

В рамках этого этапа работы было обследовано 136 пациентов (75 девочек, 61 мальчик), в возрасте от 3 до 17 лет ($9,4 \pm 3,9$ лет). В отношении каждого пациента был известен анамнез системной терапии аминогликозидами (препараты, дозы, длительность и число курсов) [248].

Проводились тональная пороговая аудиометрия (ТПА), акустическая импедансометрия (тимпанометрия с интерпретацией результатов по классификации Jerger и регистрация ипси- и контралатеральных акустических рефлексов стремени мышцы), регистрация задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ).

Комплексное аудиологическое обследование продемонстрировало высокую степень сохранности слуховой функции у пациентов. Акустическая импедансометрия и регистрация ЗВАОЭ были выполнены всем включенным в эту часть исследования пациентам, ТПА не удалось провести у 10 пациентов младших возрастных групп в связи с трудностями кооперации.

В результате акустической импедансометрии 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», свидетельствующая о снижении интратимпанального давления, 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) [248]. Результаты приведены в таблице 57.

Таблица 57 – Результаты акустической импедансометрии у пациентов с МВ (n=136 пациентов / 272 уха) [248]

Тип тимпанограммы	Тип А, а.р. «+»	Тип А, а.р. «-»	Тип С, а.р. «+»	Тип С, а.р. «-»	Тип В	Всего
уши/%	244/90%	12/4,4%	12/4,4%	-	4*/1,5%	272/100%

*4 пациента с односторонним поражением

По данным ТПА (таблица 58), у 5 (4%) пациентов с муковисцидозом 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 сенсоневральная тугоухость I степени. В обоих случаях она была впервые выявлена и стала диагностической находкой в рамках настоящего исследования. 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. В связи с этим поиск дальнейших корреляционных связей в этом направлении не представлялся целесообразным. Пациентов со смешанной формой тугоухости в рамках исследования выявлено не было.

Таблица 58 – Результаты тональной пороговой аудиометрии у пациентов с МВ (n=126 пациентов / 252 уха) [248]

Степень	Кондуктивная тугоухость (уши/%)	Сенсоневральная тугоухость (уши/%)	Норма (уши/%)
Норма	-	-	242/96%
I	4/1,6%*	4/1,6%***	-
II	2/0,8%**	-	-
III	-	-	-
IV	-	-	-
Итого	6/2,4%	4/1,6%	242/96%

*2 пациента с односторонним поражением и 1 пациент с двусторонним поражением

**2 пациента с односторонним поражением

***2 пациента с двусторонним поражением

Наличие относительно большего числа (4,4% ушей) тимпанограмм типа «А» с отсутствием регистрации акустического рефлекса стременной мышцы и более низкой (1,6% ушей) распространенности СНТ трудно однозначно интерпретировать.

ЗВАОЭ 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 двух (таблица 59).

Таблица 59 – Результаты регистрации ЗВАОЭ у пациентов с МВ (n=136 / 272 уха) [248]

ЗВАОЭ	«Зарегистрирована»	«Не зарегистрирована»
уши/%	238/87%	34/12,5%*

* 12 пациентов с двусторонним поражением и 10 пациентов с односторонним поражением

В число детей, у которых ЗВАОЭ зарегистрирована не была, вошли пациенты с диагностированной СНТ и экссудативными средними отитами, однако осталось 11 пациентов, с тимпанограммой типа А и нормальными порогами слуха. Следует отметить, что среди них был лишь 1 ребенок с анамнезом системной

антибактериальной терапии аминогликозидами, что стало основанием не продолжать дальнейший поиск корреляций.

Таким образом, на данном этапе работы среди 136 обследованных пациентов было выявлено 5 (3,7%) детей (6 (2,2%) ушей) с кондуктивной тугоухостью и 2 ребенка (1,5%) с легкой степенью хронической СНТ. У одного из детей с односторонней кондуктивной тугоухостью была диагностирована врожденная холестеатома, что было расценено как независимый от основного заболевания (МВ) порок развития (пациенту успешно проведено плановое отохирургическое лечение с последующей нормализацией порогов слуха).

11.3. Оценка состояния среднего уха по данным анализа базы компьютерных томограмм височных костей детей с муковисцидозом

В ходе анализа большой выборки ($n=192$) компьютерных томограмм ОНП из нашего архива, помимо большого числа параметров со стороны синоназальной области (описано в главе 6), оценивалось состояние височных костей, которые вошли в зону сканирования в 184 (96,8%) случаях (368 височных костей). Качественно учитывались сохранение пневматизации полостей среднего уха (барабанная полость, тимпанальное устье слуховой трубы, антрум, другие воздухоносные клетки сосцевидного отростка) и тип пневматизации сосцевидного отростка (склеротический/пневматический/диплоэтический).

Это позволило на репрезентативной группе детей с МВ в дополнение к описанным ранее функциональным характеристикам слуха оценить анатомический субстрат с позиций формирования кондуктивной тугоухости.

Средний возраст пациентов составил 7,0 [5,0;12,0] лет. Распределение по полу: мальчики/девочки – 51,1%/48,9% ($p=0,845$).

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 12 человек 8 имели одностороннее нарушение пневматизации полостей среднего уха, 4 – двустороннее. У большинства пациентов было отмечено лишь

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 подтверждает 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. В 30 (8,2%) височных костях тип пневматизации можно было охарактеризовать как диплоэтический, однако все эти пациенты были младше 5 лет, что может рассматриваться в качестве возрастного этапа развития. И лишь у 8 пациентов (16/12,3% височных костей) с обеих сторон имел место склеротический тип строения.

На рисунках 89, 90 отражены одновременно КТ-картина полости носа, ОНП, носоглотки и височных костей. Отчетливо видно сохранение воздушности полостей среднего уха на фоне выраженного полипозно-гнойного поражения верхних дыхательных путей.

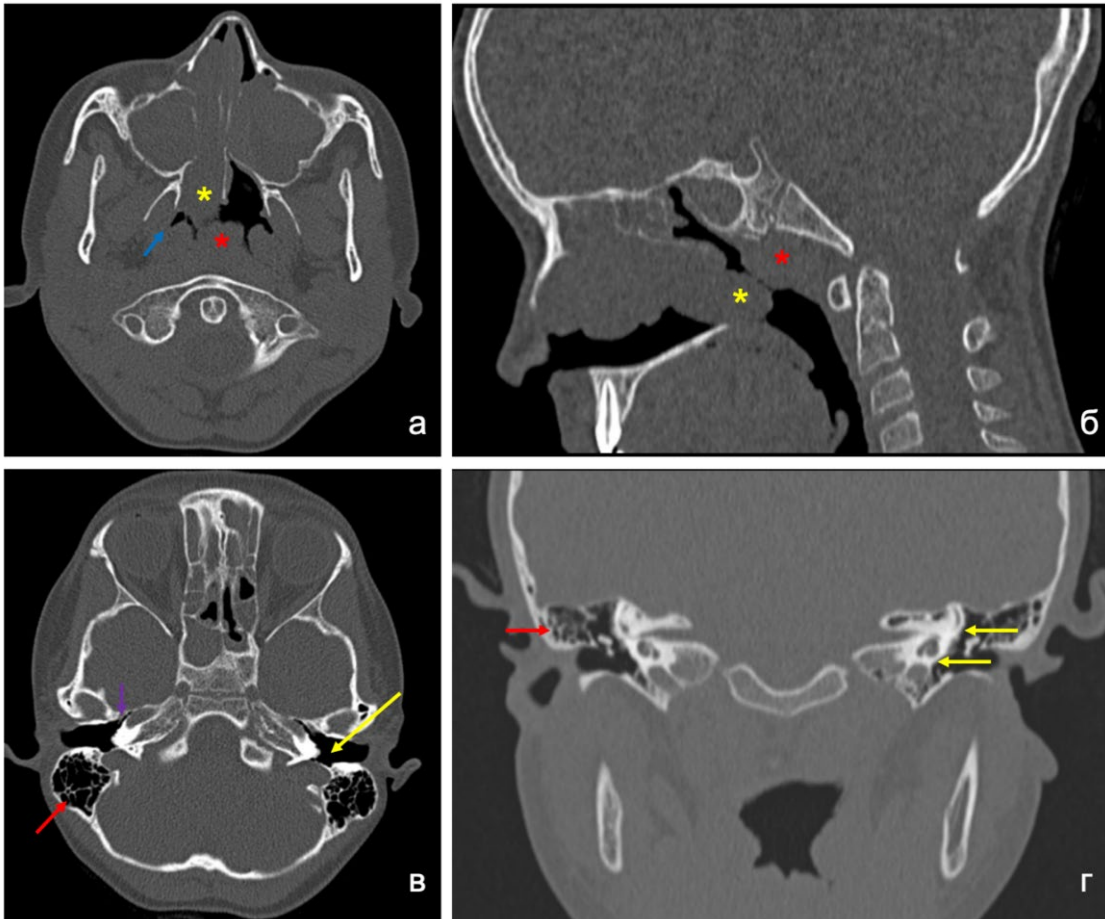


Рисунок 89 – КТ ОНП и височных костей пациентки с МВ 11 лет (генотип F508del/F508del). (а) аксиальная проекция, (б) сагиттальная проекция: визуализируется полипозная ткань, распространяющаяся в носоглотку справа (указано желтой звездочкой), ткань глоточной миндалины (аденоидов) I-II степени (указано красной звездочкой), область глоточного устья слуховой трубы справа (указано голубой стрелкой); (в) аксиальная проекция, (г) коронарная проекция: визуализируются височные кости с пневматизированными барабанными полостями (указано желтой стрелкой), сохраненной воздушностью тимпанального устья слуховой трубы (указано фиолетовой стрелкой), пневматическим типом строения сосцевидного отростка (указано красной стрелкой)

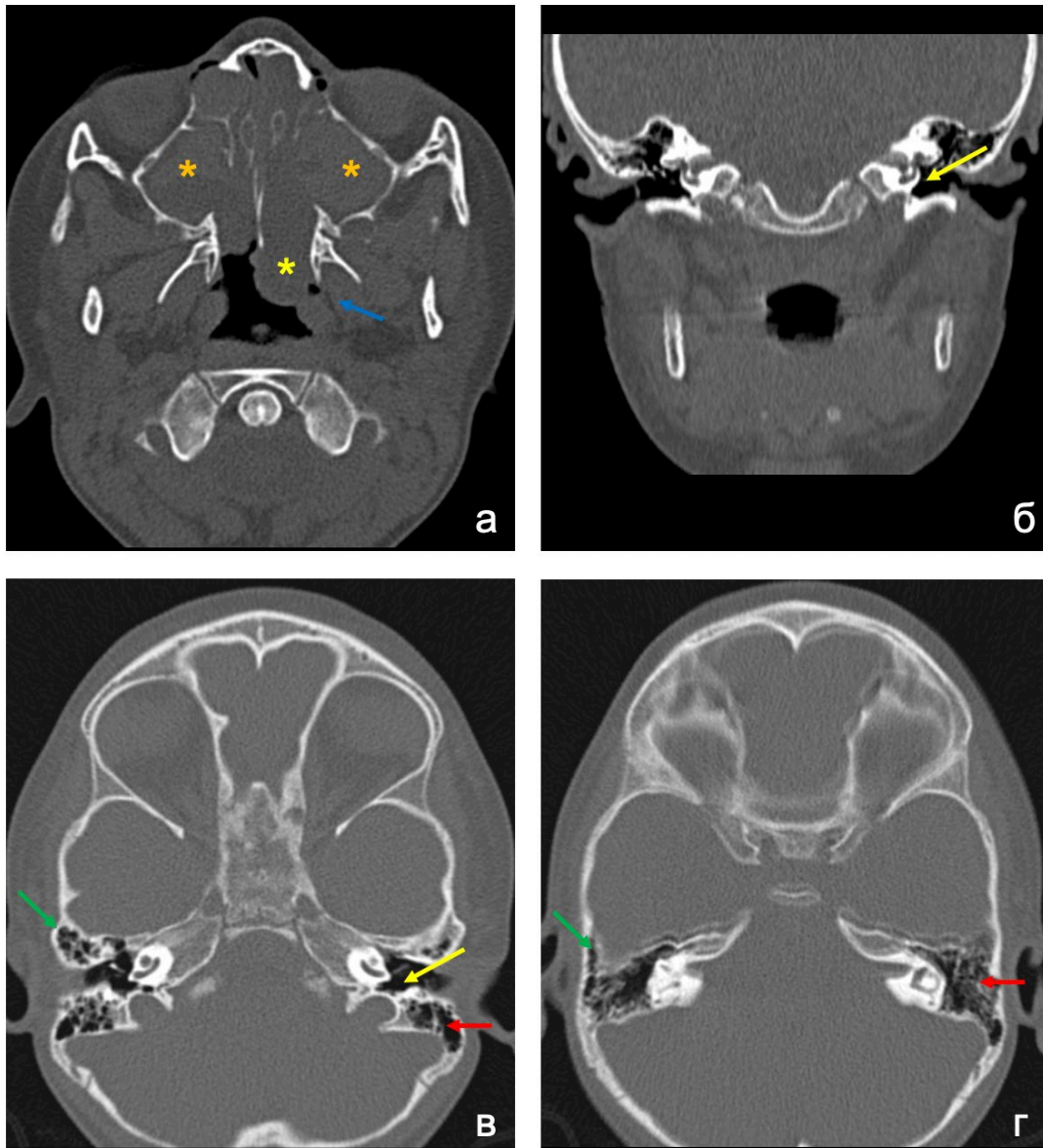


Рисунок 90 – КТ ОНП и височных костей пациентки с МВ 3 лет (генотип F508del/F508del). (а) аксиальная проекция: визуализируется полипозная ткань, распространяющаяся в носоглотку слева (указано желтой звездочкой), в ВЧП с обеих сторон – явление «естественного контрастирования» (отражает скопление плотного гнойного отделяемого, указано оранжевыми звездочками), значимый объем ткани плоточной миндалины (аденоидов) отсутствует, область глоточного устья слуховой трубы слева (указано голубой стрелкой) в непосредственном контакте с полипозной тканью; (б) коронарная проекция, (в,г) аксиальная проекция: визуализируются височные кости с пневматизированными барабанными полостями (указано желтой стрелкой), пневматическим типом строения сосцевидного отростка (указано красной стрелкой) и пневматизацией скулового отростка височной кости (указано зеленой стрелкой) (изображения с небольшими двигательными артефактами)

Таким образом, вопреки ожиданиям выявить высокую частоту патологии среднего уха на фоне полипозно-гнойного ХРС, особенно у детей, анализ большого архива КТ височных костей российских пациентов с МВ продемонстрировал минимальную их вовлеченность, что соответствует имеющимся зарубежным данным [221; 277].

11.4. Оценка генетических факторов риска сенсоневральной тугоухости у детей с муковисцидозом

В настоящее время результаты исследований в области фармакогенетики не оставляют сомнений, что увеличение риска ототоксичности аминогликозидов генетически детерминировано и сопряжено с полиморфизмом гена *12S rRNA* митохондриальной ДНК и, таким образом, наследуются только по материнской линии [22]. Самый частый вариант т.н. несиндромальной СНТ связан с патологией белка коннексин 26, которая обусловлена мутацией в гене *GJB2* на длинном плече 13 хромосомы [243].

В связи с этим нами был проведен поиск этих генетических детерминант среди детей с МВ в сравнении с контрольными группами.

Генетическое исследование выполнялось на базе Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова. Определение мутаций с.35delG (самой частой) в гене *GJB2* (13 хромосома, ядерная ДНК) и А1555G в гене *12S rRNA* (митохондриальная ДНК) было проведено 215 пациентам с муковисцидозом (группа частично пересекается с группой аудиологического обследования, подглава 11.2), и в качестве контроля – 106 детям с бронхиальной астмой и 103 здоровым детям. Возраст во всех группах колебался от 3 до 17 лет ($8,8 \pm 3,8$ лет).

Генетическое исследование выявило один случай гетерозиготного носительства мутации с.35delG в гене *GJB2* у пациента с бронхиальной астмой. В группе пациентов с МВ (n=215) мутации в гене коннексина 26 обнаружены не были. Ни одной мутации А1555G как в группе пациентов с МВ, так и в контрольных группах выявлено не было. Учитывая независимость наследования МВ и гена А1555G, мы оценили вероятность его встречаемости во всей нашей выборке

($n=424$). Таким образом, с помощью точного варианта теста хи-квадрат вероятность мутации A1555G митохондриальной ДНК была оценена как (0% ДИ: 0%-0,87%) при $p=0,05$. Частота носительства одной мутации с.35delG в гене *GJB2* в нашей 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 лишь 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 в группе детей с МВ [248].

Заключение

Эта часть работы была призвана всесторонне изучить проблему состояния слуха у детей с МВ в связи с наличием гипотетических факторов риска развития как кондуктивной, так и сенсоневральной тугоухости. Вероятность нарушения звукопроводения может базироваться на наличии у подавляющей доли пациентов тяжелого хронического инфекционно-воспалительного процесса в полости носа, ОНП и носоглотке (МВ-ХРС) и известной его связи с функцией слуховой трубы и состоянием среднего уха. Риск СНТ, в первую очередь, сопряжен с относительно частым назначением системных аминогликозидов и ряда других препаратов с потенциалом отовестибулотоксичности (гликопептиды, макролиды).

Анализ охвата аудиологическим обследованием детей с МВ на основании онлайн-анкетирования выявил редкое его выполнение (18,6%). Инициация сурдодиагностического поиска, согласно полученным данным, достоверно чаще была сопряжена с субъективными жалобами пациентов и/или их родителей/представителей на снижение слуха, чем с оценкой факторов риска формирования СНТ. Факт более редкого проведения обследования у пациентов с МВ, получавших внутривенную терапию аминогликозидами (15,2%), чем во всей

группе анкетированных пациентов (18,6%), указывает на отсутствие какой-либо сурдологической настороженности.

Тем не менее, результаты анкетирования врачей Центров, кабинетов и отделений муковисцидоза говорят о назначении аудиологического обследования в 63,8% случаев терапии ототоксичными препаратами. Вероятно, это связано с тем, что анкетирование большей части пациентов было проведено до утверждения и внедрения Клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)», где имеются четкие указания на необходимость контроля слуховой функции у данной подгруппы пациентов, а опрос Центров выполнялся в «эру» клинических рекомендаций.

Результаты всестороннего исследования состояния органа слуха у достаточно больших групп детей с МВ показало сравнимую (или же даже меньшую) с общей популяцией распространенность кондуктивной тугоухости (2,4%). Подобная сравнительная интерпретация затруднена в связи с большим разбросом данных о распространенности кондуктивной тугоухости среди детей в общем из-за сложности учета ее невысоких степеней. Это обусловлено большей частотой острых и экссудативных средних отитов, а вследствие этого транзиторностью и флюктуирующим характером поражения проводящего аппарата среднего уха. Тем не менее, наиболее крупные исследования говорят о показателях распространенности кондуктивной тугоухости у детей дошкольного и младшего школьного возраста, равной 12,4-13,3% [278; 279]. Результаты КТ-визуализации 368 височных костей показали нарушение пневматизации полостей среднего уха (экссудат/отечная слизистая оболочка) как морфологический субстрат кондуктивной тугоухости лишь в 4,9% случаях. У подавляющего числа пациентов отмечен пневматический тип строения сосцевидного отростка. Все это указывает на нормальное функционирование слуховой трубы и отсутствие повышенного риска сопутствующей патологии среднего уха у детей с МВ.

Частота СНТ составила 1,6% (распространенность СНТ в детском возрасте в России составляет 0,14% [280]). При этом зарегистрированы случаи СНТ легкой

степени и ни в одном случае она не была сопряжена ни с описанными мутациями, ни с анамнезом терапии аминогликозидами.

Таким образом, можно говорить о нормальном функционировании полостей среднего уха при МВ, вопреки ожиданиям, связанным с выраженным поражением верхних дыхательных путей на фоне заболевания. Широкое применение аминогликозидов системного действия, по данным многих исследований, формирует повышенный риск развития ототоксической сенсоневральной тугоухости, однако в рамках нашего исследования данных за реализацию этого риска получено не было. Это может быть связано с тем, что в него были включены только дети, а ототоксичность аминогликозидов коррелирует с суммарной дозой препарата и числом курсов, т.е. может «накапливаться» и проявляться в более старшем возрасте. Кроме того, повреждение рецепторного аппарата улитки начинается с базального завитка, т.е. с области высоких частот, которое на самых ранних этапах находится за пределами использованной нами тональной пороговой аудиометрии в стандартном диапазоне (до 8000 Гц). Наличие пациентов с необъяснимым отсутствием регистрации акустических рефлексов стременной мышцы и ЗВОАЭ при нормальном типе тимпанограммы, по-видимому, стоит рассматривать как особую группу риска с субклиническим кохлеарным поражением и продолжать их динамическое сурдологическое наблюдение. Редкость мутаций, сопряженных с развитием как наследственной несиндромальной СНТ, так и аминогликозидной тугоухости, ставит под сомнение необходимость их рутинного поиска у всех пациентов с МВ (прежде всего, с медико-экономических позиций), однако может рассматриваться как опциональное исследование перед стартом внутривенной терапии антибиотиками данного ряда для выявления редких пациентов с высоким риском тяжелой тугоухости и глухоты и индивидуальной смены стратегии антибактериальной терапии.

Полученные нами результаты не позволяют отказаться от принятого в настоящее время протокола сурдологического сопровождения больных МВ, оставляя их в зоне особого риска по развитию сенсоневральной, но не кондуктивной тугоухости [248].

Учитывая полученные результаты, с клинической точки зрения, появление у ребенка с МВ и/или его родителей/законных представителей жалоб на субъективное снижение слуха должно быть связано лечащим врачом, в первую очередь, с возможностью развития СНТ, а не поражения среднего уха, что делает непозволительной выжидательную тактику, как у пациентов в общей педиатрической практике.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного многостороннего исследования проблемы поражения ЛОР-органов на фоне муковисцидоза у детей с целью создания эффективных методов ранней диагностики и лечения хронического риносинусита и профилактики нарушений слуха позволили решить ее на новом методологическом уровне, который характеризуется внедрением в повседневную практику высокоточных методов визуализации (МСКТ), генетических технологий, новых эндоскопических хирургических техник и инновационных методов лечения – прежде всего, применение CFTR-модуляторов.

Эпидемиологические данные о поражении ЛОР-органов на фоне муковисцидоза у детей и организация специализированной помощи

Модификация критериев учета поражения ОНП в Регистре пациентов с МВ в РФ в 2020 и 2021 гг. привела к получению более точных данных о распространенности МВ-ХРС как в целом, так и его форм в отдельности. Сопоставимость показателей распространенности, полученных от врачей при создании Регистра 2024 г. (69,6%, n=2351) и результатов онлайн анкетирования репрезентативной выборки пациентов/родителей пациентов (68,2%, n=487), свидетельствуют об их объективности. 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. Установлено, что использование критериев EPOS для скрининговой диагностики ХРС в наибольшей степени применимо в возрасте до 7 лет, после которого их диагностическая ценность снижается. Понимание точных эпидемиологических показателей в отношении поражения ЛОР-органов на фоне МВ позволит оптимизировать организацию оториноларингологической помощи этой группе пациентов по сравнению с настоящим ее состоянием, которое также было изучено.

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 технической невозможности выполнения КТ околоносовых пазух.

Мониторинг микрофлоры верхних дыхательных путей регулярно практикуется в 65,5% Центров. Аудиологическое обследование детей в соответствии с Клиническими рекомендациями проводится в 63,8% учреждений-респондентов, 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 (прежде всего, терапия ототоксичными антибиотиками). В большинстве Центров/отделений (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 Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России Дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Муковисцидоз в оториноларингологической практике» для врачей-оториноларингологов.

Прогнозирование нагрузки на региональные Центры муковисцидоза возможно в связи с наличием в нашей стране ежегодного Регистра пациентов с

муковисцидозом, в котором отражено большое число данных для разнонаправленного анализа. В рамках исследования 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 сурогатного критерия тяжести поражения синоназальной области. Статистически значимые связи были выявлены в отношении ХРС и 50 параметров 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 муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита

Охарактеризована лучевая семиотика МВ-ХРС в российской когорте детей. Установлено, что в отличие от США и Европы, меньшей патогномичностью обладают такие признаки как а- и гипоплазия лобных и клиновидных пазух (20,5% и 36,3% соответственно). Самым частым рентгенологическим признаком оказалось явление «естественного контрастирования» мягкотканного субстрата (97,9%), которое при сопоставлении рентгенологических и интраоперационных данных отражает наличие густого гнойного содержимого и характеризуется показателем максимальной рентгенологической плотности 100,0 (87,0;112,0) НУ. Диагностическая ценность этого признака определяет требования к протоколу лучевого исследования, подразумевающий МСКТ с мягкотканым режимом. Гипотеза о связи плотности очага с видовым составом микрофлоры ОНП не подтвердилась.

Наличие феномена «естественного контрастирования» и рентгенологическая плотность очага коррелируют с «тяжестью» генотипа по гену *CFTR*. Кроме того,

при «тяжелых» генотипах КТ-картина ОНП, оцененная в балльной системе Zinreich (как более точной, чем LMS) статистически значимо хуже, чем при «мягких».

Недооцененными в предшествующих исследованиях характеристиками при оценке КТ ОНП детей с МВ оказались костная деструкция стенок ОНП и слезных путей, которые отмечены в 45,8% и 10,5% случаев соответственно. В рамках работы впервые в мире выявлено вовлечение в патологический процесс костных стенок слезных путей, нарушение проходимости которых в ряде случаев имели соответствующие клинические проявления, также продемонстрирована возможность выполнения одномоментной с вмешательством на ОНП эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии с положительным эффектом.

Хирургическое лечение и микробиологический статус респираторного тракта

Преследуя задачу разработки оптимального и стандартизированного хирургического протокола, на основании анализа опыта 225 оперативных вмешательств у 186 детей с МВ-ассоциированным ХРС, был предложен и внедрен метод эндоскопической полисинусотомии, включающий модифицированную эндоскопическую медиальную максиллэктомию с удалением всей слизистой оболочки ВЧП (Патент на изобретение РФ № RU2808665 от 30 ноября 2023 г. «Способ хирургического лечения хронического риносинусита у пациентов с муковисцидозом»), который продемонстрировал свою эффективность по сравнению со «стандартным» объемом функциональной эндоскопической синус-хирургии (FESS).

Преимущества подхода заключались как в снижении потребности в ревизионной хирургии в течение 18 месяцев катамнеза, так и в достижении у 26,6% детей костно-фиброзной облитерации ВЧП, что явилось благоприятным исходом с позиции рассмотрения ОНП (а ВЧП как наибольшей по объему) в роли резервуара патогенной микрофлоры и источника нисходящего инвазивного и «аутореинфицирования» нижних отделов респираторного тракта.

Анализ представленности патогенных микроорганизмов в разных локусах респираторного тракта подтвердил эту роль. Об этом говорит статистически значимая связь интраоперационного выделения *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0,001$) и *Sternotrophomonas maltophilia* ($p=0,014$) из ОНП с историей обнаружения этих бактерий в мокроте/мазке с задней стенки глотки в течение 2-4 лет до оперативного вмешательства, при том, что у большинства пациентов констатирована их эрадикация к моменту операции. Выявленная закономерность и условная отграниченность ОНП как микробиологического локуса от полости носа и более дистальных отделов респираторного тракта определяет необходимость мониторинга микрофлоры не только нижних дыхательных путей, но и синоназальной области. Для повышения достоверности бактериологического исследования у детей, перенесших радикальное эндоскопическое ринохирургическое лечение, разработан способ получения материала из ВЧП (Патент на изобретение РФ № RU2794083 от 11 апреля 2023 г.). Показано, что в 60,5% случаев хирургическое лечение сопряжено со сменой более агрессивных грамотрицательных возбудителей на грамположительную флору, а также сужением спектра выделяемых из ОНП микроорганизмов.

Патогистологическая характеристика как отражение патогенеза муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита и обоснование хирургической тактики

Важность инфекционной составляющей МВ-ХРС и обнаружение при интраоперационной эндоскопии высокого разрешения абсцессов в толще ткани полипов позволило выдвинуть гипотезу о внутритканевой локализации бактериальной флоры. Патоморфологическое исследование операционного материала, полученного от самой большой по сравнению с описанными в доступной литературе выборки пациентов с МВ, подтвердило эту гипотезу и стало фундаментальным обоснованием предложенного метода расширенного хирургического лечения с удалением слизистой оболочки ВЧП. При сравнении с группой пациентов детского возраста с ПРС без МВ типичными

патогистологическими признаками МВ-ХРС оказались интраэпителиальные микроабсцессы и кисты желез, меньшая степень клеточной инфильтрации с большей представленностью нейтрофилов (ЭНИ>3 может использоваться в качестве высокоспецифического (90,7%) маркера отсутствия связи ХРС с МВ).

Синтез результатов, полученных в ходе эпидемиологической, микробиологической, патоморфологической и хирургической частей исследования позволил сформировать целостное суждение о патогенезе и этапности развития МВ-ХРС (рисунок 91). В основе всего спектра мультиорганного поражения при МВ лежит вид генетических вариантов гена *CFTR*, который определяет степень нарушения работы одноименного хлорного канала, вызывая сгущение секрета желез за счет нарушения его ионного состава. Выявлены корреляционные связи между уровнем хлоридов пота/проводимостью пота и тяжестью поражения ОНП по данным КТ, что свидетельствует в пользу определяющей роли дисфункции *CFTR*-канала в патогенезе МВ-ХРС. Морфологические изменения на фоне увеличения вязкости секрета слизистой оболочки ОНП заключаются в расширении протоков желез и формировании интраэпителиальных кист, которые при бактериальном инфицировании трансформируются в интраэпителиальные микроабсцессы.

Скопление и повышение давления вязкого отделяемого в ОНП (прежде всего, верхнечелюстной как наибольшей по объему), дренирование которого через относительно узкие естественные соустья затруднено, и полипозная трансформация слизистой оболочки на первых этапах приводит к ремоделированию костных структур – деформации наиболее податливой, медиальной стенки ВЧП с формированием т.н. псевдомукопиоцеле.

Следующим этапом прогрессирования МВ-ХРС является вовлечение других групп ОНП со сменой субфенотипа на полипозно-гнойный полисинусит (чаще пансинусит), оставляя «эпицентром» воспаления ВЧП в отличие от ПРС у пациентов без МВ. При этом разделение субфенотипов на псевдомукопиоцеле и полипозно-гнойный полисинусит имеет лишь прикладное значение с точки зрения планирования оперативного лечения. Эпидемиологические данные Регистра

пациентов с МВ, анализ большой базы компьютерных томограмм и возрастной анализ объема ринохирургического вмешательства свидетельствуют именно об указанной стадийности процесса, т.е. псевдомукопицеле и полипозно-гнойный полисинусит являются последовательными этапами МВ-ХРС.

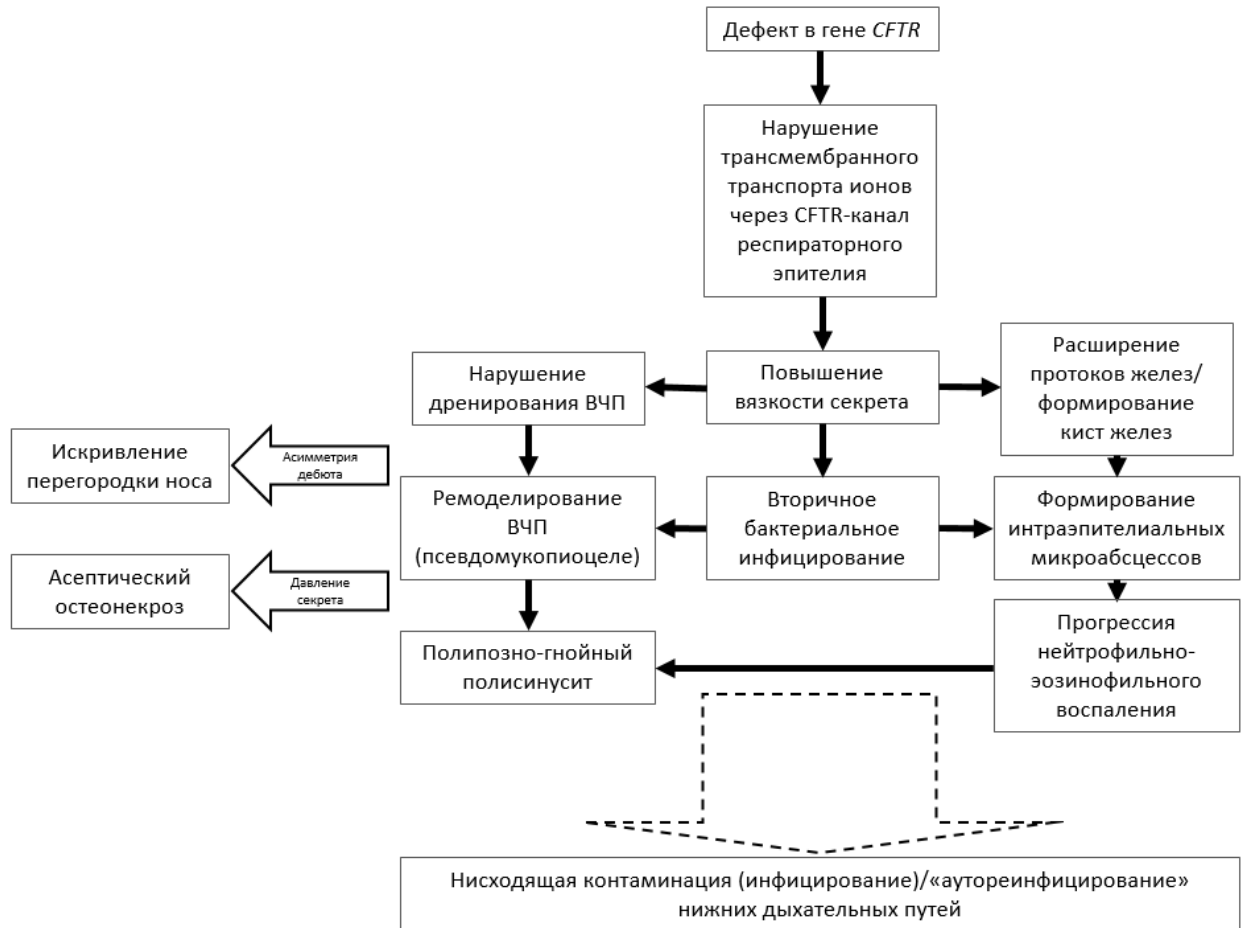


Рисунок 91 – Схема патогенеза и этапности развития МВ-ХРС

Интересной закономерностью, объяснения которой обнаружены не были, является асимметричный дебют поражения ОНП с формированием псевдомукопицеле с одной стороны и стойкой девиации перегородки носа в противоположную, пик которого приходится на возраст 4-6 лет.

Инфекционно-гнойный процесс в ОНП характеризуется некой торпидностью, отсутствием тенденции к инвазивности/агрессивности течения, стремлением к самоограничению. С одной стороны, об этом говорит как формирование множественных абсцессов слизистой оболочки/полипов на макроскопическом уровне и интраэпителиальных – на микроскопическом. С другой

стороны, дефекты костных стенок орбиты, передней стенки крылонебной ямки в нашей выборке детей с МВ никогда не сопровождалось развитием орбитальных синусогенных осложнений, что позволяет предположить асептический характер некроза костной ткани, который происходит от давления медленно расширяющихся за счет густого экссудата и полипозной трансформации слизистой оболочки полостей, а не ферментативной активности потенциально высокопатогенной бактериальной флоры, выделяемой из ОНП.

Эффективность CFTR-модуляторов в отношении муковисцидоз-ассоциированного хронического риносинусита

Исследование пришлось на старт таргетной терапии МВ с помощью применения CFTR-модуляторов в нашей стране, что позволило обобщить первый опыт оценки их влияния на течение МВ-ХРС.

Изучение эффективности препарата элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор на выборке из 15 российских детей с МВ в сравнении с сопоставимой группой контроля, не получавшей таргетную терапию, показало значительную положительную динамику КТ-картины ОНП, оцененную в баллах LMS, при сроке наблюдения от 3 до 12 месяцев ($7,6 \pm 3,0$ мес). Выявлены закономерности восстановления пневматизации разных ОНП на фоне данной комбинации CFTR-модуляторов с более быстрым улучшением состояния передней группы (ВЧП, лобные пазухи, передние клетки решетчатого лабиринта) по сравнению с задней (задние клетки решетчатого лабиринта, клиновидные пазухи). Кроме того, отмечен явный параллелизм степени регресса МВ-ХРС со снижением уровня хлоридов потовой жидкости/проводимости пота, что еще раз подтверждает ключевое значение дисфункции CFTR-канала в его развитии.

В отличие от терапии препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор, при аналогичном сравнении с группой контроля комбинация ивакафтор+лумакафтор не приводила к улучшению состояния ОНП, несмотря на некоторое снижение показателей потовой пробы.

Состояние слуха и оценка факторов риска его нарушения у детей с муковисцидозом

Для всестороннего изучения проблемы поражения ЛОР-органов у детей с МВ еще одна часть работы была посвящена оценке слуховой функции, состояния среднего уха, а также генетических факторов риска развития сенсоневральной тугоухости. Результаты расширенного аудиологического обследования 136 детей с МВ продемонстрировали более низкую распространенность кондуктивной тугоухости (3,7% детей/2,2% ушей), чем в детской популяции в целом. Анализ КТ-визуализации 368 височных костей также выявил всего 4,9% случаев нарушения пневматизации полостей среднего уха как возможный морфологический субстрат кондуктивной тугоухости. Частота СНТ в исследуемой выборке составила 1,6%. Зарегистрированы случаи СНТ легкой степени, анамнестически не связанные с применением аминогликозидов или других ототоксичных лекарственных препаратов.

Исследование генетических факторов риска СНТ (мутация с.35delG в гене *GJB2* и мутации A1555G в митохондриальной ДНК) у детей с МВ в сравнении с группой контроля не выявило значимой разницы, что позволяет говорить о сопоставимой с общей популяцией вероятности развития как «аминогликозидной», так и наследственной несиндромальной СНТ, не превышающей 0,87% (верхняя граница ДИ).

Объем и разнонаправленность проведенного исследования позволили сформировать единый алгоритм оказания диагностической и лечебной оториноларингологической помощи детям с МВ (рисунок 92), внедрение которого призвано повысить качество и эффективность их лечения.

Таким образом, в ходе исследования была подтверждена гипотеза о том, что развитие МВ-ХРС и степень поражения синоназальной области определяется тяжестью генетического дефекта в гене *CFTR*, длительностью патологического процесса, возрастом пациента. Сформулирован механизм развития МВ-ХРС, который связан с дефектом ионного канала в слизистой оболочке ОНП, развитием ее воспаления с формированием микроабсцессов, где в т.ч. локализуются

микробные патогены, и обоснована этапность поражения. Важным результатом являются разработка лучевой семиотки МВ-ХРС и оптимальных методик хирургического лечения. Анализ эффективности таргетной терапии призван изменить тактику врача в выборе лечебного алгоритма.

Перспективы дальнейшей разработки темы

С учетом вышеизложенного перспективы дальнейшего изучения данной темы представляются следующими:

- обоснование схем периоперационной системной антибактериальной терапии;
- пересмотр и оптимизация ингаляционной терапии с учетом доказанной важной роли синоназальной области в течении бронхолегочного инфекционно-воспалительного процесса;
- увеличение продолжительности катамнеза и расширение числа наблюдений за течением МВ-ХРС на фоне терапии CFTR-модуляторами и изучение эффективности новых препаратов этой группы;
- изучение особенностей формирования ХРС на фоне раннего старта терапии CFTR-модуляторами (с возраста 2 лет и ранее) и профилактическое действие данной группы препаратов в отношении МВ-ХРС;
- разработка стратегии консервативного и хирургического лечения у пациентов с МВ, находящихся на терапии CFTR-модуляторами или имеющих перспективу ее старта;
- изучение 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 ВДП 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 интродооперационный 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 консервативатизму 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 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)

МВТР - трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза

ОНП – околоносовые пазухи

ВЧП – верхнечелюстная пазуха

СНТ – сенсоневральная тугоухость

КТ – компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ИРТ – иммунореактивный трипсин

ДЦР – дакриоцисториностомия

НТМБ – нетуберкулезные микобактерии

ДИ – доверительный интервал

ТПА – тональная пороговая аудиометрия

ОАЭ – отоакустическая эмиссия

ЗВОАЭ – задержанная вызванная отоакустическая эмиссия

ФВД – функция внешнего дыхания

ОФВ₁ – 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

FESS – Functional endoscopic sinus surgery (функциональная эндоскопическая синус-хирургия)

MSSA – methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный золотистый стафилококк)

MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный золотистый стафилококк)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (ID372). 2021 // Министерство здравоохранения РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
3. Сагателян, М. О. Патология околоносовых пазух при муковисцидозе у детей: автореф. дисс. канд. мед. наук / М. О. Сагателян. – М., 2010. – 26 с.
4. Мартынова, И. В. Особенности течения хронического риносинусита и его клиническое значение в патологии нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом: автореф. дисс. канд. мед. наук / И. В. Мартынова. – М., 2012. – 25 с.
5. Барияк, В. В. Состояние слуха у детей с муковисцидозом: дис. ... канд. мед. наук / В. В. Барияк. – М., 2012. – 106 с.
6. Шумкова, Г. Л. Особенности патологии носа и околоносовых пазух у взрослых больных с муковисцидозом: распространенность, клиническое течение и тактика ведения: дисс. канд. мед. наук / Г. Л. Шумкова. – М., 2020. – 196 с.
7. Петров, А. С. Хронический риносинусит в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей: автореф. дисс. канд. мед. наук / А. С. Петров. – М., 2025. – 24 с.
8. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год / под ред. С. А. Красовского, М. А. Стариновой, А. Ю. Воронковой [и др.] – СПб.: Благотворительный фонд «Острова», 2023. – 81 с.
9. Knapp, E. A. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Design and Methods of a National Observational Disease Registry / E. A. Knapp, A. K. Fink, C. H. Goss [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. – 2016. – July. – № 13(7). – P. 1173–1179. doi: [10.1513/AnnalsATS.201511-781OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201511-781OC).

10. Cystic Fibrosis Foundation (CFF) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: офиц. сайт — URL: <http://www.cff.org/> (дата обращения: 11.02.2026).
11. Choi, K. J. Correlation between sinus and lung cultures in lung transplant patients with cystic fibrosis / K. J. Choi, T. Z. Cheng, A. L. Honeybrook [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2018. – March. – № 8(3). – P. 389–393. **doi: 10.1002/alr.22046.**
12. Sobin, L. Microbiology of the Upper and Lower Airways in Pediatric Cystic Fibrosis Patients / L. Sobin, K. Kawai, A. L. Irace [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2017. – Aug. – № 157(2). – P. 302–308. **doi: 10.1177/0194599817700375.**
13. Holzmann, D. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience / D. Holzmann, R. Speich, T. Kaufmann [et al.] // *Transplantation*. – 2004. – Jan. 15. – № 77(1). – P. 134–136. **doi: 10.1097/01.TR.0000103724.30294.24.**
14. Шумкова, Г. Л. Особенности патологии носа и околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом: распространенность, клиническое течение и тактика ведения: автореф. дисс.... канд. мед. наук / Г. Л. Шумкова. – М., 2020.
15. Babiński, D. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story / D. Babiński, M. Trawińska-Bartnicka // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2008. – May. – № 72(5). – P. 619–624. **doi: 10.1016/j.ijporl.2008.01.011.**
16. Berkhout, M. C. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? / M. C. Berkhout, C. J. van Rooden, E. Rijntjes [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2014. – July. – № 13(4). – P. 442–448. **doi: 10.1016/j.jcf.2014.02.006.**
17. Virgin, F. W. Inter-hospital variation in the frequency of sinus surgery in children with cystic fibrosis / F. W. Virgin, L. Huang, D. W. Roberson [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2015. – March. – № 50(3). – P. 231–235. **doi: 10.1002/ppul.23036.**

18. Fokkens, W. J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W. J. Fokkens, V. J. Lund, C. Hopkins [et al.] // *Rhinology*. – 2020. – Feb. 20. – № 58(Suppl S29). – P. 1–464. **doi: 10.4193/Rhin20.401.**
19. Henderson, W. R. Jr. Degranulation of cystic fibrosis nasal polyp mast cells / W. R. Henderson Jr., E. Y. Chi // *The Journal of Pathology*. – 1992. – № 166(4). – P. 395–404. **doi: 10.1002/path.1711660409.**
20. Kim, R. J. Chronic rhinosinusitis and cystic fibrosis: the interaction between sinus bacteria and mucosal immunity / R. J. Kim, L. Park, A. J. Wood [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2015. – May. – № 5(5). – P. 380–385. **doi: 10.1002/alr.21491.**
21. Jorissen, M. Middle ear disease in cystic fibrosis / M. Jorissen, K. De Boeck, L. Feenstra // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 1998. – Mar 1. – № 43(2). – P. 123–128. **doi: 10.1016/s0165-5876(98)00040-7.**
22. Lopes, J. Aminoglycoside induced ototoxicity risk in the cystic fibrosis population: The utility of large-scale screening / J. Lopes, N. Vidal-Folch, P. Lundquist [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2023. – March. – № 58(3). – P. 819–824. **doi: 10.1002/ppul.26266.**
23. Lee, S. E. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Review for the Otolaryngologist / S. E. Lee, Z. Farzal, M. L. A. Daniels [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2020. – July. – № 34(4). – P. 573–580. **doi: 10.1177/1945892420912361.**
24. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год / под ред. Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, М. А. Стариновой [и др.] – М.: Медпрактика-М, 2022. – 68 с.
25. Ежегодный европейский регистр пациентов с муковисцидозом (ECFS Patient Registry) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: офиц. сайт — URL: <https://pr.ecfs.eu/annual-reports/> (дата обращения: 11.02.2026)
26. Burgel, P.-R. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries / P.-R. Burgel, G. Bellis, H. V. Olesen [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2015. – № 46(1). – P. 133–141. **doi: 10.1183/09031936.00196314.**

27. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» / под ред. Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2016. – 205 с.
28. De Boeck, K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face / K. De Boeck // *Acta Paediatrica*. – 2020. – May. – № 109(5). – P. 893–899. **doi: 10.1111/apa.15155.**
29. Эседов, Э. М. Муковисцидоз – актуальная проблема медицины / Э. М. Эседов, Г. А. Гаджимирзаев, Ф. Д. Ахмедова [и др.] // *Вестник оториноларингологии*. – 2016. – № 81(5). – С. 15–18.
30. Busch, R. On the history of cystic fibrosis / R. Busch // *Acta Universitatis Carolinae Medica (Praha)*. – 1990. – № 36(1-4). – P. 13–15.
31. Landsteiner, K. Darmverschluss durch eingedichtetes Meconium. Pancreatitis / K. Landsteiner // *Zentralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*. – 1905. – № 16. – P. 903–907.
32. Heubner, O. *Lehrbuch der Kinderheilkunde* / O. Heubner. – Leipzig: J.A. Barth, 1906. – 1321 p.
33. Fanconi, G. Das coeliakie syndrom by angeborene cystischer pancreas fibromatose und bronchiektasien / G. Fanconi, E. Uehlinger, C. Knauer // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 1936. – № 86. – P. 753–756.
34. Andersen, D. H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study / D. H. Andersen // *American Journal of Diseases of Children*. – 1938. – № 56. – P. 344–399.
35. Farber, S. The relation of pancreatic achylato meconium ileus / S. Farber // *The Journal of Pediatrics*. – 1946. – № 24. – P. 387–392.
36. Di Sant’Agnese, P. A. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease / P. A. Di Sant’Agnese, R. C. Darling, G. A. Perera [et al.] // *Pediatrics*. – 1953. – Nov. – № 12(5). – P. 549–563.
37. Quinton, P. M. Chloride impermeability in cystic fibrosis / P. M. Quinton // *Nature*. – 1983. – Feb. 3. – № 301(5899). – P. 421–422. **doi: 10.1038/301421a0.**

38. Chaaban, M. R. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review / M. R. Chaaban, A. Kejner, S. M. Rowe [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2013. – Sep-Oct. – № 27(5). – P. 387–395. **doi: 10.2500/ajra.2013.27.3919.**
39. Tos, M. Nasal polyps in cystic fibrosis / M. Tos, C. Mogensen, J. Thomsen // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 1977. – Oct. – № 91(10). – P. 827–835. **doi: 10.1017/S002221510008441X.**
40. Coste, A. Endoscopic and CT-scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis / A. Coste, L. Gilain, G. Roger [et al.] // *Rhinology*. – 1995. – Sep. – № 33(3). – P. 152–156.
41. Davidson, T. M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis / T. M. Davidson, C. Murphy, M. Mitchell [et al.] // *Laryngoscope*. – 1995. – Apr. – № 105 (4 Pt 1). – P. 354–358. **doi: 10.1288/00005537-199504000-00006.**
42. Kimple, A. J. Cystic Fibrosis Foundation otolaryngology care multidisciplinary consensus recommendations / A. J. Kimple, B. A. Senior, E. T. Naureckas [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2022. – Sep. – № 12(9). – P. 1089–1103. **doi: 10.1002/alr.22978.**
43. Veit, G. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations / G. Veit, R. G. Avramescu, A. N. Chiang [et al.] // *Molecular Biology of the Cell*. – 2016. – Feb 1. – № 27(3). – P. 424–433. **doi: 10.1091/mbc.E14-04-0935.**
44. Cashman, S. M. The Irish cystic fibrosis database / S. M. Cashman, A. Patino, M. G. Delgado [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – 1995. – Dec. – № 32(12). – P. 972–975.
45. Schwartz, M. High incidence of cystic fibrosis on the Faroe Islands: a molecular and genealogical study / M. Schwartz, N. Sørensen, N. J. Brandt [et al.] // *Human Genetics*. – 1995. – June. – № 95(6). – P. 703–706. **doi: 10.1007/BF00209486.**
46. WHO Human Genetics Programme. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: report of a joint meeting of WHO/IECFTN/ICF(M)A/ECFS. Genoa, Italy, 19 June 2002 // World Health Organization. – 2004.

47. 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. – № 19(2). – С. 153–195. **doi: 10.15690/pf.v19i2.2391.**
48. Кондратьева, Е. И. Опыт внедрения молекулярно-генетического тестирования в алгоритм неонатального скрининга на муковисцидоз в Московской области / Е. И. Кондратьева, И. Р. Фатхуллина, Н. Д. Одинаева [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – № 19(5). – С. 14–20. **doi: 10.20953/1817-7646-2024-5-14-20.**
49. Фатхуллина, И. Р. Результаты внедрения неонатального скрининга на муковисцидоз (18-летнее наблюдение) / И. Р. Фатхуллина, Е. И. Кондратьева, Н. Д. Одинаева [и др.] // Пульмонология. – 2025. – № 35 (2). – С. 221–229. **doi: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-221-229.**
50. Шерман, В. Д. Оценка эффективности неонатального скрининга на муковисцидоз в Российской Федерации / В. Д. Шерман, С. И. Куцев, В. Л. Ижевская, Е. И. Кондратьева // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – № 17(3). – С. 12–19. **doi: 10.20953/1817-7646-2022-3-12-19.**
51. Кондратьева, Е. И. Оценка эффективности нового алгоритма неонатального скрининга на муковисцидоз в Московской области / Е. И. Кондратьева, В. Д. Шерман, Т. А. Киян [и др.] // Архив педиатрии и детской хирургии. – 2023. – Т. 1. № 1. – С. 120–130. **doi: 10.53529/2686-9597-2023-1-1-120-130.**
52. Castellani, C. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision / C. Castellani, A. J. A. Duff, S. C. Bell [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2018. – March. – № 17(2). – P. 153–178. **doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006.**
53. Spielman, D. B. The management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: An evidenced-based review with recommendations / D. B. Spielman, D. M. Beswick, A. J. Kimple [et al.] // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2022. – Sep. – № 12(9). – P. 1148–1183. **doi: 10.1002/alr.22994.**
54. Мартынова, И. Особенности поражения ЛОР-органов у детей с муковисцидозом / И. Мартынова, Е. Карпова, Н. Капранов // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 10(5). – С. 49–53.

55. Krajewska, J. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options / J. Krajewska, K. Zub, A. Słowikowski [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2022. – Jan. – № 279(1). – P. 1–24. **doi: 10.1007/s00405-021-07078-9.**
56. Авдеев, С. Н. Наследственные заболевания легких и современные возможности генетической диагностики / С. Н. Авдеев, Е. И. Кондратьева, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // *Пульмонология*. – 2023. – Т. 33. – № 2. – С. 151–170. **doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-151-170.**
57. Гембицкая, Т. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии / Т. Гембицкая, А. Черменский, Е. Бойцова // *Врач*. – 2012. – № 2. – С. 5–8.
58. Gutiérrez, C. Retrospective analysis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis / C. Gutiérrez, G. Ribalta, I. Largo // *Acta Otorrinolaringologica Española*. – 2012. – Jul-Aug. – № 63(4). – P. 286–291. **doi: 10.1016/j.otorri.2012.02.002.**
59. Barbato, A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children / A. Barbato, T. Frischer, C. E. Kuehni [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Dec. – № 34(6). – P. 1264–1276. **doi: 10.1183/09031936.00176608.**
60. Degrugillier, F. Unsolved severe chronic rhinosinusitis elucidated by extensive CFTR genotyping / F. Degrugillier, S. Simon, A. Aissat [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2019. – Sep. 27. – Vol. 7(11). – P. 2128–2134. **doi: 10.1002/ccr3.2442.**
61. Zhonghua, Jie He He Hu Xi Za Zhi. Chinese experts consensus statement: diagnosis and treatment of cystic fibrosis (2023) / Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi // Chinese Experts Cystic Fibrosis Consensus Committee; Chinese Alliance for Rare Lung Diseases; Chinese Alliance for Rare Diseases, Bronchiectasis-China. – 2023. – Apr 12. – № 46(4). – P. 352–372. **doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20221215-00972.**

62. Mainz, J. G. Management of chronic rhinosinusitis in CF / J. G. Mainz, A. Koitschev // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2009. – June. – № 8 (Suppl 1). – P. 10–14. doi: **10.1016/S1569-1993(09)60005-8**.
63. Mainz, J. G. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis / J. G. Mainz, A. Koitschev // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2012. – Apr. – № 12(2). – P. 163–174. doi: **10.1007/s11882-012-0247-6**.
64. Boari, L. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography / L. Boari, N. P. de Castro Júnior // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2005. – Nov-Dec. – № 71(6). – P. 705–710. doi: **10.1016/S1808-8694(15)31240-9**.
65. Yung, M. W. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study / M. W. Yung, J. Gould, G. J. Upton // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. – 2002. – Dec. – Vol. 111(12 Pt 1). – P. 1081–1086. doi: **10.1177/000348940211101206**.
66. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год / под ред. Е. Л. Амелина [и др.] – М.: Медпрактика-М, 2020. – 68 с.
67. Schraven, S. P. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis / S. P. Schraven, M. Wehrmann, W. Wagner [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2011. – May. – № 10(3). – P. 181–186. doi: **10.1016/j.jcf.2011.02.003**.
68. Halderman, A. A. Impact of high- versus low-risk genotype on sinonasal radiographic disease in cystic fibrosis / A. A. Halderman, S. Lee, N. R. London [et al.] // *Laryngoscope*. – 2019. – Apr. – № 129(4). – P. 788–793. doi: **10.1002/lary.27420**.
69. Jorissen, M. B. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis / M. B. Jorissen, K. De Boeck, H. Cuppens // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – May. – № 159(5 Pt 1). – P. 1412–1416. doi: **10.1164/ajrccm.159.5.9807124**.

70. Hassanzad, M. Evaluation of Quality of Life in Terms of Sinonasal Symptoms in Children with Cystic Fibrosis / M. Hassanzad, K. F. Derakhshan, H. Ghaffaripour [et al.] // *Biomolecular Concepts*. – 2019. – June 17. – № 10(1). – P. 91–98. **doi: 10.1515/bmc-2019-0011.**
71. Cimmino, M. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis / M. Cimmino, M. Cavaliere, M. Nardone [et al.] // *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. – 2003. – Apr. – № 28(2). – P. 125–132. **doi: 10.1046/j.1365-2273.2003.00682.x.**
72. Капранов, Н. И. Муковисцидоз с точки зрения врача общей практики / Н. И. Капранов, В. М. Делягин // *Лечащий врач*. – 1998. – № 4.
73. Шахова, Е. Г. Современный взгляд на проблему ринита / Е. Г. Шахова // *Российский медицинский журнал «Медицинское обозрение»*. – 2018. – № 5. – С. 3–6.
74. Aanaes, K. Cystic Fibrosis and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management / K. Aanaes. – Cham: Springer International Publishing, 2020. – P. 127–139.
75. Hulka, G. F. Head and neck manifestations of cystic fibrosis and ciliary dyskinesia / G. F. Hulka // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2000. – Dec. – № 33(6). – P. 1333–1341. **doi: 10.1016/s0030-6665(05)70286-3.**
76. Naqvi, S. K. Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease / S. K. Naqvi, C. Sotelo, L. Murry [et al.] // *Sleep and Breathing*. – 2008. – Mar. – № 12(1). – P. 77–83. **doi: 10.1007/s11325-007-0134-x.**
77. Brihaye, P. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis) / P. Brihaye, M. Jorissen, P. A. Clement // *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica*. – 1997. – № 51(4). – P. 323–337.
78. Alobid, I. The impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in quality of life / I. Alobid, J. M. Guilemany, J. Mullol // *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*. – 2009. – June 1. – № 1(1). – P. 269–276.

79. Chmielik, L. P. Health-Related Quality of Life Assessed in Children with Chronic Rhinitis and Sinusitis / L. P. Chmielik, G. Mielnik-Niedzielska, A. Kasprzyk [et al.] // *Children (Basel)*. – 2021. – Dec. 4. – № 8(12). – P. 1133. **doi: 10.3390/children8121133.**
80. Chan, D. K. Sinonasal Quality of Life in Children With Cystic Fibrosis / D. K. Chan, S. McNamara, J. S. Park [et al.] // *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2016. – Aug. 1. – № 142(8). – P. 743–749. **doi: 10.1001/jamaoto.2016.0921.**
81. Friedman, E. M. An assessment of sinus quality of life and pulmonary function in children with cystic fibrosis / E. M. Friedman, M. Stewart // *American Journal of Rhinology*. – 2006. – Nov-Dec. – № 20(6). – P. 568–572. **doi: 10.2500/ajr.2006.20.2962.**
82. Малявина, У. С. Особенности течения, диагностики и хирургического лечения хронического синусита в детском возрасте: дисс... д-ра мед. наук / У. С. Малявина. – М., 2021. – 254 с.
83. Thamboo, A. Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist: cross-sectional study / A. Thamboo, R. C. Santos, L. Naidoo [et al.] // *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2014. – Oct. – № 140(10). – P. 934–939. **doi: 10.1001/jamaoto.2014.1677.**
84. Habib, A. R. A systematic review of factors associated with health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis / A. R. Habib, J. Manji, P. G. Wilcox [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2015. – March. – № 12(3). – P. 420–428. **doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-395OC.**
85. Abuzeid, W. M. Correlations between cystic fibrosis genotype and sinus disease severity in chronic rhinosinusitis / W. M. Abuzeid, C. Song, J. H. Fastenberg [et al.] // *Laryngoscope*. – 2018. – Aug. – № 128(8). – P. 1752–1758. **doi: 10.1002/lto.2.401.**
86. Johnson, B. J. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis-Current management and new treatments / B. J. Johnson, G. W. Choby, E. K. O'Brien //

- Laryngoscope Investigative Otolaryngology. – 2020. – June. – № 5(3). – P. 368–374. **doi: 10.1002/lio2.395.**
87. Ferril, G. R. Comparison of radiographic and clinical characteristics of low-risk and high-risk cystic fibrosis genotypes / G. R. Ferril, J. A. Nick, A. E. Getz [et al.] // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2014. – Nov. – № 4(11). – P. 915–920. **doi: 10.1002/alr.21384.**
88. Amaral, M. D. Cystic fibrosis patients with the 3272-26A>G splicing mutation have milder disease than F508del homozygotes: a large European study / M. D. Amaral, P. Pacheco, S. Beck [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2001. – Nov. – № 38(11). – P. 777–783.
89. Sakano, E. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis / E. Sakano, A. F. Ribeiro, L. Barth [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2007. – Jan. – № 71(1). – P. 41–50. **doi: 10.1016/j.ijporl.2006.09.003.**
90. Weinstock, M. S. Predictors of sinonasal disease onset, progression, and severity in pediatric cystic fibrosis patients / M. S. Weinstock, A. D. Shaffer, A. L. Stapleton // American Journal of Otolaryngology. – 2021. – Sep-Oct. – № 42(5). – Art. 103016. **doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103016.**
91. Do, B. A. Effect of the F508del genotype on outcomes of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis / B. A. Do, L. C. Lands, C. Saint-Martin [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2014. – July. – № 78(7). – P. 1133–1137. **doi: 10.1016/j.ijporl.2014.04.022.**
92. Woodworth, B. A. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development / B. A. Woodworth, C. Ahn, P. A. Flume [et al.] // American Journal of Rhinology. – 2007. – Jan-Feb. – № 21(1). – P. 122–127. **doi: 10.2500/ajr.2007.21.2985.**
93. Eggesbø, H. B. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis / H. B. Eggesbø, S. Søvik, S. Dølvik [et al.] // European

- Radiology. – 2003. – June. – № 13(6). – P. 1451–1460. **doi: 10.1007/s00330-002-1761-z.**
94. Chang, E. H. Sinus hypoplasia precedes sinus infection in a porcine model of cystic fibrosis / E. H. Chang, A. A. Pezzulo, D. K. Meyerholz [et al.] // *Laryngoscope*. – 2012. – Sep. – № 122(9). – P. 1898–1905. **doi: 10.1002/lary.23437.**
95. Ревазян, К. З. Генетический скрининг на гетерозиготное носительство мутаций, вызывающих развитие моногенных рецессивных заболеваний / К. З. Ревазян, А. Н. Мешков, А. И. Ершова [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2020. – № 23(6). – С. 111–117.
96. Kostuch, M. Analysis of most common CFTR mutations in patients affected by nasal polyps / M. Kostuch, J. Klatka, A. Semczuk // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2005. – Dec. – № 262(12). – P. 982–986. **doi: 10.1007/s00405-005-0935-0.**
97. Bürger, J. Genetic influences in the formation of nasal polyps / J. Bürger, M. Macek Jr., M. Stuhmann [et al.] // *The Lancet*. – 1991. – Apr. 20. – № 337(8747). – P. 974.
98. Irving, R. M. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in severe nasal polyposis / R. M. Irving, R. McMahon, R. Clark [et al.] // *Clinical otolaryngology and allied sciences*. – 1997. – Dec. – №20(6). – P. 519-521. **doi: 10.1046/j.1365-2273.1997.00058.x.** PMID: 9466061.
99. Bobadilla, J. L. Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations – Correlation with Incidence Data and Application to Screening / J. L. Bobadilla, M. Macek Jr., J. P. Fine [et al.] // *Human Mutation*. – 2002. – № 19. – P. 575–606. **doi: 10.1002/humu.10041.**
100. Osadchuk, L. The Spectrum and Carrier Frequencies of Common Pathogenic Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Mutations in Men from the General Population: The Role of Ethnicity / L. Osadchuk, M. Ivanov, E. Komova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – № 26(14). – Art. 6625. **doi: 10.3390/ijms26146625.**

101. Zobkova, G. Y. Determination of the Carrier Frequency of Mutations in the CFTR, PAH, GALT and GJB2 Genes Among 2168 Individuals Without Clinical Signs of Hereditary Diseases / G. Y. Zobkova, V. V. Kadochnikova, D. D. Abramov [et al.] // *Meditinskaya Genetika*. – 2019. – № 18. – P. 30–35.
102. Kiseleva, A. Cystic Fibrosis Polymorphic Variants in a Russian Population / A. Kiseleva, M. Klimushina, E. Sotnikova [et al.] // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2020. – № 13. – P. 679–686. **doi: 10.2147/PGPM.S279994.**
103. Wang, X. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population / X. Wang, B. Moylan, D. A. Leopold [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Oct 11. – № 284(14). – P. 1814–1819. **doi: 10.1001/jama.284.14.1814.**
104. Calton, J. B. Paranasal sinus size is decreased in CFTR heterozygotes with chronic rhinosinusitis / J. B. Calton, P. C. Koripella, A. L. Willis // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2017. – March. – № 7(3). – P. 256–260. **doi: 10.1002/alar.21873.**
105. Carter, J. M. Lund-mackay staging system in cystic fibrosis: a prognostic factor for revision surgery? / J. M. Carter, B. T. Johnson, A. Patel [et al.] // *The Ochsner Journal*. – 2014. – Summer. – № 14(2). – P. 184–187.
106. Kang, S. H. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment / S. H. Kang, P. T. Dalcin, O. B. Piltcher [et al.] // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2015. – Jan-Feb. – № 41(1). – P. 65–76. **doi: 10.1590/S1806-37132015000100009.**
107. Rasmussen, J. CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients / J. Rasmussen, K. Aanæs, R. Norling [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2012. – March. – № 11(2). – P. 93–99. **doi: 10.1016/j.jcf.2011.10.007.**
108. Alliance for Radiation Safety in Pediatric Imaging. Image Gently [Электронный ресурс]. - Режим доступа: офиц. сайт — URL: <https://www.imagegently.org/> (дата обращения: 11.02.2026).

109. Mathews, J. D. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians / J. D. Mathews, A. V. Forsythe, Z. Brady [et al.] // *BMJ*. – 2013. – May 21. – № 346. – Art. f2360. **doi: 10.1136/bmj.f2360.**
110. O'Connell, O. J. Radiologic imaging in cystic fibrosis: cumulative effective dose and changing trends over 2 decades / O. J. O'Connell, S. McWilliams, A. McGarrigle [et al.] // *Chest*. – 2012. – June. – № 141(6). – P. 1575–1583. **doi: 10.1378/chest.11-2428.**
111. Kapiszewska-Dzedzej, D. Analiza obrazów tomografii komputerowej zatok przynosowych u chorych z mukowiscydoza [Paranasal sinuses CT scans analysis of patients with cystic fibrosis] / D. Kapiszewska-Dzedzej, A. Krzeski, M. Held-Ziółkowska [et al.] // *Otolaryngologia Polska*. – 2001. – № 55(4). – P. 383–388.
112. Kang, S. H. Sinonasal alterations in computed tomography scans in cystic fibrosis: a literature review of observational studies / S. H. Kang, O. B. Piltcher, P. T. Dalcin // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2014. – March. – № 4(3). – P. 223–231. **doi: 10.1002/alr.21271.**
113. McMurphy, A. B. The usefulness of computed tomography scans in cystic fibrosis patients with chronic sinusitis / A. B. McMurphy, C. Morriss, D. B. Roberts [et al.] // *American Journal of Rhinology*. – 2007. – Nov-Dec. – № 21(6). – P. 706–710. **doi: 10.2500/ajr.2007.21.3091.**
114. Chang, E. H. New insights into the pathogenesis of cystic fibrosis sinusitis / E. H. Chang // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2014. – Feb. – № 4(2). – P. 132–137. **doi: 10.1002/alr.21253.**
115. Nishioka, G. J. Paranasal sinus computed tomography scan findings in patients with cystic fibrosis / G. J. Nishioka, P. R. Cook, J. P. McKinsey [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 1996. – March. – № 114(3). – P. 394–399. **doi: 10.1016/S0194-59989670234-2.**
116. Kim, H. J. Paranasal sinus development in chronic sinusitis, cystic fibrosis, and normal comparison population: a computerized tomography correlation study /

- H. J. Kim, E. M. Friedman, M. Sulek [et al.] // *American Journal of Rhinology*. – 1997. – Jul-Aug. – № 11(4). – P. 275–281. **doi: 10.2500/105065897781286091.**
117. Eggesbø, H. B. CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis / H. B. Eggesbø, S. Søvik, S. Dølvik [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2001. – Sep. – № 42(5). – P. 482–493. **doi: 10.1080/028418501127347149.**
118. Orlandi, R. R. Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis / R. R. Orlandi, R. H. Wiggins 3rd // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2009. – May-June. – № 23(3). – P. 307–311. **doi: 10.2500/ajra.2009.23.3315.**
119. April, M. M. Computed Tomography (CT) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic Fibrosis / M. M. April, D. E. Tunkel, J. DeCelie-Germana [et al.] // *American Journal of Rhinology*. – 1995. – № 9(5). – P. 277–280.
120. Krzeski, A. Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis: CT analysis / A. Krzeski, D. Kapiszewska-Dzedzej, I. Jakubczyk // *American Journal of Rhinology*. – 2001. – May-June. – № 15(3). – P. 207–210. **doi: 10.2500/105065801779954248.**
121. Brihaye, P. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis) / P. Brihaye, P. A. Clement, I. Dab [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 1994. – Jan. – № 28(2-3). – P. 141–147. **doi: 10.1016/0165-5876(94)90019-1.**
122. Eggesbø, H. B. Hypoplasia of the sphenoid sinuses as a diagnostic tool in cystic fibrosis / H. B. Eggesbø, T. Eken, K. Eiklid [et al.] // *Acta Radiologica*. – 1999. – Sep. – № 40(5). – P. 479–485. **doi: 10.3109/02841859909175576.**
123. Manzini, M. Sinonasal computed tomography in pediatric cystic fibrosis: do we know the indications? / M. Manzini, C. Schweiger, D. Manica [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2018. – Oct. – № 113. – P. 204–207. **doi: 10.1016/j.ijporl.2018.07.052.**
124. Sheikh, S. I. Novel Computed Tomography Scoring System for Sinus Disease in Adults With Cystic Fibrosis / S. I. Sheikh, B. Handly, N. A. Ryan-Wenger [et al.] //

- Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. – 2016. – Oct. – № 125(10). – P. 838–843. doi: **10.1177/0003489416660114**.
125. Aanaes, K. The accessibility of topical treatment in the paranasal sinuses on operated cystic fibrosis patients assessed by scintigraphy / K. Aanaes, M. C. Alanin, K. G. Nielsen [et al.] // Rhinology. – 2018. – Sep. 1. – № 56(3). – P. 268–273. doi: **10.4193/Rhin17.243**.
126. Buras, M. Auto-obliteration of maxillary sinuses through osteoneogenesis in children with cystic fibrosis: A possible new way to reduce morbidity / M. Buras, A. Simoncini, A. Gungor // American Journal of Otolaryngology. – 2018. – Nov-Dec. – № 39(6). – P. 737–740. doi: **10.1016/j.amjoto.2018.08.001**.
127. von Kalle, T. Pediatric radiology in oto-rhino-laryngology / T. von Kalle, A. Koitschev // GMS Current Topics in Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2014. – Dec 1. – № 13. – Doc09. doi: **10.3205/cto000108**.
128. Graham, S. M. Sequential magnetic resonance imaging analysis of the maxillary sinuses: implications for a model of gene therapy in cystic fibrosis / S. M. Graham, J. L. Launspach, M. J. Welsh [et al.] // The Journal of Laryngology & Otolaryngology. – 1999. – Apr. – № 113(4). – P. 329–335. doi: **10.1017/S0022215100143874**.
129. Besier, S. Prevalence and clinical significance of Staphylococcus aureus small-colony variants in cystic fibrosis lung disease / S. Besier, C. Smaczny, C. von Mallinckrodt [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2007. – Jan. – № 45(1). – P. 168–172. doi: **10.1128/JCM.01510-06**.
130. Кондратенко, О. В. Комплексный подход к микробиологической диагностике бактериальных осложнений при муковисцидозе: дисс. ... д-ра мед. наук / О. В. Кондратенко. – Челябинск, 2020. – 264 с.
131. Бочарова, Ю. А. Возможности, проблемы и перспективы масс-спектрометрических технологий в медицинской микробиологии (обзор литературы) / Ю. А. Бочарова, И. В. Чеботарь, Н. А. Маянский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61. № 4. – С. 249–256. doi: **10.18821/0869-2084-2016-61-4-249-256**.

132. Lavin, J. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis / J. Lavin, B. Bhushan, J. W. Schroeder Jr. // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2013. – May. – № 77(5). – P. 686–689. **doi: 10.1016/j.ijporl.2013.01.019.**
133. Hansen, S. K. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection / S. K. Hansen, M. H. Rau, H. K. Johansen [et al.] // *The ISME Journal*. – 2012. – Jan. – № 6(1). – P. 31–45. **doi: 10.1038/ismej.2011.83.**
134. Шагинян, И. А. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом / И. А. Шагинян, Н. И. Капранов, М. Ю. Чернуха [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2010. – № 1. – С. 15–20.
135. Hauser, A. R. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis / A. R. Hauser, M. Jain, M. Bar-Meir [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2011. – Jan. – № 24(1). – P. 29–70. **doi: 10.1128/CMR.00036-10.**
136. Thornton, C. S. Exploring the Cystic Fibrosis Lung Microbiome: Making the Most of a Sticky Situation / C. S. Thornton, N. Acosta, M. G. Surette [et al.] // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. – 2022. – Sep 7. – Vol. 11(Supplement_2). – P. S13-S22. **doi: 10.1093/jpids/piac063.**
137. Павлинова, Е. Б. Клиническое значение микробиоты легких и опыт применения ингаляционной антибактериальной терапии у детей омского центра муковисцидоза (серия случаев) / Е. Б. Павлинова, А. Г. Мингаирова, Т. И. Сафонова [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. – 2018. – Т. 15. № 2. – С. 121–128. **doi: 10.15690/pf.v15i2.1872.**
138. Шагинян, И. А. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» раздел «микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» / И. А. Шагинян, М. Ю. Чернуха, Н. И. Капранов [и др.] // *Педиатр*. – 2016. – Т. 7. № 1. – С. 80–96.
139. Ciofu, O. *aeruginosa* in the paranasal sinuses and transplanted lungs have similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs / O. Ciofu, H. K.

- Johansen, K. Aanaes [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2013. – Dec. – № 12(6). – P. 729–736. doi: **10.1016/j.jcf.2013.05.008**.
140. Чернуха, М. Ю. Персистенция *Burkholderia* серасиа у больных муковисцидозом / М. Ю. Чернуха, И. А. Шагинян, Н. И. Капранов [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2012. – № 4. – С. 93–98.
141. Wilson, P. Paranasal sinus pathogens in children with cystic fibrosis: do they relate to lower respiratory tract pathogens and is eradication successful? / P. Wilson, C. Lambert, S. B. Carr [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2014. – July. – № 13(4). – P. 449–454. doi: **10.1016/j.jcf.2014.03.004**.
142. Møller, M. E. Sinus bacteriology in patients with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A systematic review / M. E. Møller, M. C. Alanin, C. Grønhøj [et al.] // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2017. – Sep. 1. – № 31(5). – P. 293–298. doi: **10.2500/ajra.2017.31.4456**.
143. Vogan, J. C. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures / J. C. Vogan, W. E. Bolger, A. S. Keyes // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2000. – March. – № 122(3). – P. 370–373. doi: **10.1016/S0194-5998(00)70051-5**.
144. Kim, D. H. Diagnostic Value of Middle Meatal Cultures versus Maxillary Sinus Culture in Acute and Chronic Sinusitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. H. Kim, S. W. Kim, M. A. Basurrah [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Oct. 14. – № 11(20). – Art. 6069. doi: **10.3390/jcm11206069**.
145. Joniau, S. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis / S. Joniau, S. Vlaminck, H. Van Landuyt [et al.] // *American Journal of Rhinology*. – 2005. – Mar-Apr. – № 19(2). – P. 135–140.
146. Franche, G. L. Bacteriology of the middle meatus aspirate in patients with cystic fibrosis / G. L. Franche, F. Abreu e Silva, C. Saleh // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2007. – July-Aug. – № 73(4). – P. 494–499. doi: **10.1016/S1808-8694(15)30101-5**.

147. Sibley, C. D. Culture enriched molecular profiling of the cystic fibrosis airway microbiome / C. D. Sibley, M. E. Grinwis, T. R. Field [et al.] // PLoS One. – 2011. – № 6(7). – Art. e22702. doi: [10.1371/journal.pone.0022702](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022702).
148. Кондратенко, О. В. **Способ сбора и первичного посева жидкости назального лаважа от пациентов с муковисцидозом для микробиологического исследования. Патент на изобретение RU 2659155, 28.06.2018. Заявка № 2017122649 от 27.06.2017.**
149. Dolce, D. Pseudomonas aeruginosa in paranasal sinuses and in lower airways in cystic fibrosis patients / D. Dolce, S. Bresci, E. Masi [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2015. – № 14. – P. 75.
150. Кондратенко, О. В. Мониторинг микрофлоры параназальных синусов как способ ранней профилактики колонизации нижних дыхательных путей клинически значимыми штаммами микроорганизмов у пациентов с муковисцидозом / О. В. Кондратенко, А. В. Жестков, Е. Д. Медведева [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2018. – № 5-4(20). – С. 569–578.
151. Aanæs, K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis / K. Aanæs // Journal of Cystic Fibrosis. – 2013. – Sep. – № 12 (Suppl. 2). – P. S1–S20. doi: [10.1016/S1569-1993\(13\)00150-1](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(13)00150-1).
152. Devanga Ragupathi, N. K. Accurate identification and epidemiological characterization of Burkholderia cepacia complex: an update / N. K. Devanga Ragupathi, B. Veeraraghavan // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2019. – Feb. 4. – № 18(1). – P. 7. doi: [10.1186/s12941-018-0303-8](https://doi.org/10.1186/s12941-018-0303-8).
153. Bonestroo, H. J. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways / H. J. Bonestroo, K. M. de Winter-de Groot, C. K. van der Ent [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2010. – March. – № 9(2). – P. 130–134. doi: [10.1016/j.jcf.2009.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.12.001).

154. Faure, E. *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Lung Infections: How to Adapt Within the Host? / E. Faure, K. Kwong, D. Nguyen // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Oct. 22. – № 9. – P. 2416. **doi: 10.3389/fimmu.2018.02416**
155. Johansen, H. K. Paranasal sinuses are a focus for *P.aeruginosa* (PA) lung infection in CF / H. K. Johansen, K. Aanaes, T. Pressler [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2009. – Vol. 8. – P. S15.
156. Vital, D. Chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a risk factor for nasal polyposis after lung transplantation / D. Vital, D. Holzmann, A. Boehler [et al.] // *Transplantation*. – 2013. – Jun. 27. – № 95(12). – P. 1548–1553. **doi: 10.1097/TP.0b013e31828c3a6e.**
157. Walter, S. Epidemiology of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in the airways of lung transplant recipients with cystic fibrosis / S. Walter, P. Gudowius, J. Bosshammer [et al.] // *Thorax*. – 1997. – Apr. – № 52(4). – P. 318–321. **doi: 10.1136/thx.52.4.318.**
158. Mainz, J. G. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation / J. G. Mainz, J. Hentschel, C. Schien [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2012. – March. – № 11(2). – P. 158–161. **doi: 10.1016/j.jcf.2011.10.009.**
159. Berkhout, M. C. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis / M. C. Berkhout, E. Rijntjes, L. H. Bouazzaoui [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2013. – Sep. – № 12(5). – P. 525–529. **doi: 10.1016/j.jcf.2013.04.010.**
160. Козлов, В. С. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению / В. С. Козлов, Е. Л. Савлевич // *Вестник оториноларингологии*. – 2015. – № 80(4). – С. 95–99. **doi: 10.17116/otorino201580495-99.**
161. Бойко, Н. В. Клинические особенности антрохоанальных полипов: описание случаев и обзор литературы / Н. В. Бойко // *Российская ринология*. – 2016. – № 24(3). – С. 52–56. **doi: 10.17116/rosrino201624352-56.**

162. Золотова, Т. В. Клинико-морфологическая характеристика антрохоанальных полипов / Т. В. Золотова, Ю. Г. Кириченко // Медицинский вестник Юга России. – 2012. – № 2. – С. 53–56.
163. Gysin, C. Sinonasal disease in cystic fibrosis: Clinical characteristics, diagnosis, and management / C. Gysin, G. A. Althman, B. C. Papsin // *Pediatric Pulmonology*. – 2000. – № 30. – P. 481–489. doi: **10.1002/1099-0496(200012)30:6<481::AID-PPUL8>3.0.CO;2-N**.
164. Scapa, V. I. Upregulation of Bcl-2 in nasal polyps from patients with cystic fibrosis / V. I. Scapa, V. R. Ramakrishnan, T. T. Kingdom // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2013. – № 3(3). – P. 199–203. doi: **10.1002/alr.21082**.
165. Hauber, H.-P. Increased Expression of Interleukin-9, Interleukin-9 Receptor, and the Calcium-Activated Chloride Channel hCLCA1 in the Upper Airways of Patients With Cystic Fibrosis / H.-P. Hauber, J. J. Manoukian, L. H. P. Nguyen [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2003. – № 113. – P. 1037–1042. doi: **10.1097/00005537-200306000-00021**.
166. Skinner, M. L. Innate and Adaptive Mediators in Cystic Fibrosis and Allergic Fungal Rhinosinusitis / M. L. Skinner, R. J. Schlosser, D. Lathers [et al.] // *American Journal of Rhinology*. – 2007. – № 21(5). – P. 538–541. doi: **10.2500/ajr.2007.21.3058**.
167. Beiersdorf, N. Soluble inflammation markers in nasal lavage from CF patients and healthy controls / N. Beiersdorf, M. Schien, J. Hentschel [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2013. – № 12(3). – P. 249–257. doi: **10.1016/j.jcf.2012.10.004**.
168. Knipping, S. Cystic fibrosis: ultrastructural changes of nasal mucosa / S. Knipping, H. J. Holzhausen, A. Riederer [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2007. – № 264(12). – P. 1413–1418. doi: **10.1007/s00405-007-0385-y**.
169. Mir-Salim, P. A. Die Drüsen der menschlichen Nasenschleimhaut–elektronenmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen [Glands of the human nasal mucosa–electron microscopy and immunohistochemical studies]

- / P. A. Mir-Salim, H. J. Merker, V. Jahnke [et al.] // *Laryngo-Rhino-Otologie*. – 1998. – June. – № 77(6). – P. 322–327. **doi: 10.1055/s-2007-996985.**
170. Steinke, J. W. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease / J. W. Steinke, S. C. Payne, P. G. Chen [et al.] // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. – 2012. – Sep. – № 121(9). – P. 579–586. **doi: 10.1177/000348941212100902.**
171. Beju, D. The ultrastructure of the nasal polyps in patients with and without cystic fibrosis / D. Beju, W. D. Meek, J. C. Kramer // *Journal of Submicroscopic Cytology and Pathology*. – 2004. – № 36(2). – P. 155–165.
172. Sendi, P. Staphylococcus aureus as an intracellular pathogen: the role of small colony variants / P. Sendi, R. A. Proctor // *Trends in Microbiology*. – 2009. – № 17(2). – P. 54–58. **doi: 10.1016/j.tim.2008.11.004.**
173. Taylor, A. L. Superantigen-induced proliferation of human CD4+CD25- T cells is followed by a switch to a functional regulatory phenotype / A. L. Taylor, M. J. Llewelyn // *Journal of Immunology*. – 2010. – № 185(11). – P. 6591–6598. **doi: 10.4049/jimmunol.1002411.**
174. Anwar, S. The rise and rise of Staphylococcus aureus: laughing in the face of granulocytes / S. Anwar, L. R. Prince, S. J. Foster [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2009. – № 157(2). – P. 216–224.
175. Rezende, G. L. Alterations in innate immune responses of patients with chronic rhinosinusitis related to cystic fibrosis / G. L. Rezende, M. Nakanishi, S. C. P. Couto [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – № 17(5). – Art. e0267986. **doi: 10.1371/journal.pone.0267986.**
176. Rowe-Jones, J. M. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study / J. M. Rowe-Jones, M. Shembekar, N. Trendell-Smith [et al.] // *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. – 1997. – № 22(2). – P. 167–171. **doi: 10.1046/j.1365-2273.1997.00003.x.**
177. Мартынова, И. В. Современные возможности эффективного консервативного лечения хронических риносинуситов у детей с муковисцидозом / И. В.

- Мартынова, Е. П. Карпова, Н. И. Капранов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – № 5. – С. 96–101.
178. Southern, K. W. Macrolide antibiotics (including azithromycin) for cystic fibrosis / K. W. Southern, A. Solis-Moya, D. Kurz [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2024. – Feb. 27. – № 2(2). – Art. CD002203. **doi: 10.1002/14651858.CD002203.pub6.**
179. Zimmermann, P. The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms / P. Zimmermann, V. C. Ziesenitz, N. Curtis [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2018. – March 13. – № 9. – P. 302. **doi: 10.3389/fimmu.2018.00302.**
180. Lindstrom, D. R. Ibuprofen therapy and nasal polyposis in cystic fibrosis patients / D. R. Lindstrom, S. F. Conley, M. L. Splaingard [et al.] // Journal of Otolaryngology. – 2007. – Oct. – № 36(5). – P. 309–314. **doi: 10.2310/7070.2007.0028.**
181. Moller, W. Nasally inhaled pulsating aerosols: lung, sinus and nose deposition / W. Moller, G. K. Saba, K. Haussinger [et al.] // Rhinology. – 2011. – Aug. – № 49(3). – P. 286–291. **doi: 10.4193/Rhino10.161.**
182. Mainz, J. G. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial / J. G. Mainz, C. Schien, I. Schiller [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2014. – July. – № 13(4). – P. 461–470. **doi: 10.1016/j.jcf.2014.04.001.**
183. Shah, G. B. Treatment of chronic rhinosinusitis with dornase alfa in patients with cystic fibrosis: a systematic review / G. B. Shah, L. De Keyzer, J. A. Russell [et al.] // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2018. – Jun. – № 8(6). – P. 729–736. **doi: 10.1002/alr.22106.**
184. Cimmino, M. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease / M. Cimmino, M. Nardone, M. Cavaliere [et al.] // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2005. – Dec. – № 131(12). – P. 1097–1101. **doi: 10.1001/archotol.131.12.1097.**

185. Crockett, D. J. Perioperative strategies to improve sinus surgery outcomes in patients with cystic fibrosis: a systematic review / D. J. Crockett, K. F. Wilson, J. D. Meier // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2013. – July. – № 149(1). – P. 30–39. doi: **10.1177/0194599813486685**.
186. Raynor, E. M. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis / E. M. Raynor, A. Butler, M. Guill [et al.] // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2000. – May. – № 126(5). – P. 581–583. doi: **10.1001/archotol.126.5.581**.
187. Aanaes, K. Autologous fibrin sealant co-delivered with antibiotics is a robust method for topical antibiotic treatment after sinus surgery / K. Aanaes, K. G. Nielsen, E. Arndal E [et al.] // *Acta Otolaryngol.* – 2021. – Feb. – № 141(2). – P. 181–186. doi: 10.1080/00016489.2020.1841909.
188. Zemke, A.C. Clinical predictors of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis severity / A.C. Zemke, S. M. Nouraie, J. Moore [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2019. – Jul. – № 9 (7). – P. 759–765. doi: 10.1002/alr.22332.
189. Mainz, J. G. Cooperators. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis - Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial / J. G. Mainz, U. Schumache, K. Schädlich [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2016. – Nov. – №15(6). – P. 57–66. doi: 10.1016/j.jcf.2016.05.003.
190. Hadfield, P. J. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis / P. J. Hadfield, J. M. Rowe-Jones, I. S. Mackay // *Rhinology*. – 2000. – Jun. – №38(2). – P. 63–65.
191. Jayawardena, A. D. L. Working towards consensus in the management of pediatric chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis / A. D. L. Jayawardena, M. S. Fracchia, B. L. Bartley [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2020. – Aug. – № 135. – Art. 110047. doi: **10.1016/j.ijporl.2020.110047**.
192. Doht, F. Reduced effect of intravenous antibiotic treatment on sinonasal markers in pulmonary inflammation / F. Doht, J. Hentschel, N. Fischer [et al.] // *Rhinology*. – 2015. – Sep. – № 53(3). – P. 249–259. doi: **10.4193/Rhin14.213**.

193. Zheng, Z. Surgical Management of Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis / Z. Zheng, C. Safi, D. A. Gudis // *Medical Sciences (Basel)*. – 2019. – Apr 7. – № 7(4). – P. 57. **doi: 10.3390/medsci7040057.**
194. Macdonald, K. I. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function / K. I. Macdonald, A. Gipsman, A. Magit [et al.] // *Rhinology*. – 2012. – Dec. – № 50(4). – P. 360–369. **doi: 10.4193/Rhino12.035.**
195. Liang, J. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review / J. Liang, T. S. Higgins, S. L. Ishman [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2013. – Oct. – № 3(10). – P. 814–822. **doi: 10.1002/alr.21191.**
196. Almeida, P. R. L. Surgery for nasal polyposis in cystic fibrosis / P. R. L. Almeida, O. C. Person, M. E. Puga [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2023. – Dec. 8. – № 12(12). – Art. CD014084. **doi: 10.1002/14651858.CD014084.pub2.**
197. Vital, D. Posttransplant sinus surgery in lung transplant recipients with cystic fibrosis: a single institutional experience / D. Vital, M. Hofer, A. Boehler [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2013. – Jan. – № 270(1). – P. 135–139. **doi: 10.1007/s00405-012-1975-x.**
198. Shatz, A. Management of recurrent sinus disease in children with cystic fibrosis: a combined approach / A. Shatz // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2006. – Aug. – № 135(2). – P. 248–252. **doi: 10.1016/j.otohns.2006.02.025.**
199. Keck, T. Medium-term symptom outcomes after paranasal sinus surgery in children and young adults with cystic fibrosis / T. Keck, A. Rozsasi // *Laryngoscope*. – 2007. – March. – № 117(3). – P. 475–479. **doi: 10.1097/MLG.0b013e31802e93b3.**
200. Makary, C. A. The role of sinus surgery in children / C. A. Makary, H. H. Ramadan // *Laryngoscope*. – 2013. – June. – № 123(6). – P. 1348–1352. **doi: 10.1002/lary.23961.**
201. Albritton, F. D. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: an analysis of complications / F. D. Albritton, T. T. Kingdom // *American Journal of*

- Rhinology. – 2000. – № 14(6). – P. 379–385. **doi: 10.2500/105065800779954338. PMID: 11197114**
202. Tumin, D. Safety of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis / D. Tumin, D. Hayes Jr., S. E. Kirkby [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2017. – July. – № 98. – P. 25–28. **doi: 10.1016/j.ijporl.2017.04.025.**
203. Maggiore, G. The Risks of Complications During Endoscopic Sinus Surgery in Cystic Fibrosis Patients: An Anatomical and Endoscopic Study / G. Maggiore, M. Pietragalla, C. De Amicis [et al.] // Laryngoscope. – 2021. – Sep. – № 131(9). – P. E2481–E2489. **doi: 10.1002/lary.29504.**
204. Ramsey, B. W. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation / B. W. Ramsey, J. Davies, N. G. McElvaney [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Nov. 3. – № 365(18). – P. 1663–1672. **doi: 10.1056/NEJMoa1105185.**
205. Van Goor, F. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809 / F. Van Goor, S. Hadida, P. D. J. Grootenhuys [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2011. – Nov. 15. – № 108(46). – P. 18843–18848. **doi: 10.1073/pnas.1105787108.**
206. Perveen, S. How Clinically Efficient Is Lumacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis Patients? An Updated Literature Review / S. Perveen, M. R. Chaudhry, S. AlBabtain [et al.] // Cureus. – 2020. – Dec. 24. – № 12(12). – Art. e12251. **doi: 10.7759/cureus.12251.**
207. Clancy, J. P. CFTR modulator theratyping: Current status, gaps and future directions / J. P. Clancy, C. U. Cotton, S. H. Donaldson [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2019. – Jan. – № 18(1). – P. 22–34. **doi: 10.1016/j.jcf.2018.05.004**
208. Southern, K. W. A systematic Cochrane Review of correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis / K. W. Southern, S. Patel, I. P. Sinha [et al.] // Paediatric Respiratory Reviews. – 2019. – Apr. – № 30. – P. 25–26.

209. Bacalhau, M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis / M. Bacalhau, M. Camargo, G. A. V. Magalhães-Ghiotto [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2023. – March 8. – № 16(3). – Art. 410. **doi: 10.3390/ph16030410.**
210. Кондратьева, Е. И. Эффективность и безопасность тройной терапии (элексакафтор / тезакафтор / ивакафтор) у детей с муковисцидозом: 12-месячное наблюдение / Е. И. Кондратьева, Н. Д. Одинаева, Е. В. Паснова [и др.] // *Пульмонология*. – 2024. – № 34(2). – С. 218–224. **doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-218-224.**
211. Bezerra, T. F. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese / T. F. Bezerra, J. F. Piccirillo, M. A. Fornazieri [et al.] // *International Journal of Otolaryngology*. – 2011. – № 2011. – Art. 306529. **doi: 10.1155/2011/306529.**
212. McCormick, J. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients / J. McCormick, D. Y. Cho, B. Lampkin [et al.] // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2019. – March. – № 9(3). – P. 292–297. **doi: 10.1002/alr.22244.**
213. Tagliati, C. Sinus Disease Grading on Computed Tomography Before and After Modulating Therapy in Adult Patients with Cystic Fibrosis / C. Tagliati, S. Pantano, G. Lanni [et al.] // *Journal of the Belgian Society of Radiology*. – 2022. – June 14. – № 106(1). – Art. 57. **doi: 10.5334/jbsr.2777.**
214. Stapleton, A. L. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis / A. L. Stapleton, A. J. Kimple, J. L. Goralski [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2022. – Sep. – № 21(5). – P. 792–799. **doi: 10.1016/j.jcf.2022.04.006.**
215. Wucherpfennig, L. Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis / L. Wucherpfennig, S. M. F. Triphan, S. Wege [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2022. – Nov. – № 21(6). – P. 1053–1060. **doi: 10.1016/j.jcf.2022.04.013.**

216. 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](https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-3-86-92).
217. Stone, R. G. Chronic rhinosinusitis in the era of CFTR modulator therapy / R. G. Stone, C. Short, J. C. Davies [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2023. – Sep. – Vol. 8. – Art. S1569-1993(23)00877-9.
218. Wucherpfennig, L. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor improves chronic rhinosinusitis detected by magnetic resonance imaging in children with cystic fibrosis on long-term therapy with lumacaftor/ivacaftor / L. Wucherpfennig, J. K. Z. Becker, F. Wuennemann [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. – 2024. – March. – № 23(2). – P. 234–241. doi: [10.1016/j.jcf.2023.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.11.004).
219. Choi, J. Y. ENaC- and CFTR-dependent ion and fluid transport in human middle ear epithelial cells / J. Y. Choi, E. J. Son, J. L. Kim [et al.] // Hearing Research. – 2006. – Jan. – № 211(1-2). – P. 26–32. doi: [10.1016/j.heares.2005.08.006](https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.08.006).
220. Yildirim, N. Histopathologic features of the temporal bone in patients with cystic fibrosis / N. Yildirim, M. Sone, C. Mutlu [et al.] // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2000. – Jan. – № 126(1). – P. 75–78. doi: [10.1001/archotol.126.1.75](https://doi.org/10.1001/archotol.126.1.75).
221. Seifert, C. M. Temporal bone pneumatization and its relationship to paranasal sinus development in cystic fibrosis / C. M. Seifert, R. J. Harvey, J. W. Mathews [et al.] // Rhinology. – 2010. – June. – № 48(2). – P. 233–238. doi: [10.4193/Rhin09.168](https://doi.org/10.4193/Rhin09.168).
222. Журавский, С. Г. Патоморфологические аспекты действия аминогликозидов на слуховой анализатор / С. Г. Журавский, В. В. Томсон, И. Д. Цвылёва, А. Г. Иванов // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 2. – С. 55–60.
223. Tepel, M. N. Acetylcysteine in the prevention of ototoxicity / M. N. Tepel // Kidney International. – 2007. – Aug. – № 72(3). – P. 231–232. doi: [10.1038/sj.ki.5002291](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002291).

224. Aladag, I. Prevention of gentamicin ototoxicity with N-acetylcysteine and vitamin A / I. Aladag, M. Guven, M. Songu // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 2016. – May. – № 130(5). – P. 440–446.
225. Maudonnet, E. N. Gentamicin attenuates gentamicin-induced ototoxicity – self-protection / E. N. Maudonnet, J. A. de Oliveira, M. Rossato [et al.] // *Drug and Chemical Toxicology*. – 2008. – Vol. 31(1). – P. 11–25. **doi: 10.1080/01480540701688649.**
226. Oliveira, J. A. Self-protection against aminoglycoside ototoxicity in guinea pigs / J. A. Oliveira, D. M. Canedo, M. Rossato [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2004. – Vol. 131(3). – P. 271–279. **doi: 10.1016/j.otohns.2004.03.028.**
227. Higashi, K. Unique inheritance of streptomycin-induced deafness / K. Higashi // *Clinical Genetics*. – 1989. – June. – № 35(6). – P. 433–436. **doi: 10.1111/j.1399-0004.1989.tb02970.x.**
228. Prezant, T. R. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness / T. R. Prezant, J. V. Agopian, M. C. Bohlman [et al.] // *Nature Genetics*. – 1993. – July. – № 4(3). – P. 289–294. **doi: 10.1038/ng0793-289.**
229. Bitner-Glindzicz, M. Prevalence of mitochondrial 1555A→G mutation in European children / M. Bitner-Glindzicz, M. Pembrey, A. Duncan [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Feb. 5. – Vol. 360(6). – P. 640–642. **doi: 10.1056/NEJMc0806396.**
230. Patatanian, L. Inhaled tobramycin-associated hearing loss in an adolescent with renal failure / L. Patatanian // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2006. – Mar. – № 25(3). – P. 276–278. **doi: 10.1097/01.inf.0000202131.08896.3e.**
231. McRorie, T. I. Aminoglycoside ototoxicity in cystic fibrosis. Evaluation by high-frequency audiometry / T. I. McRorie, J. Bosso, L. Randolph // *American Journal of Diseases of Children*. – 1989. – Nov. – № 143(11). – P. 1328–1332. **doi: 10.1001/archpedi.1989.02150230050018.**
232. Al-Malky, G. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients: A study using extended high-frequency audiometry and

- distortion product otoacoustic emissions / G. Al-Malky, R. Suri, S. J. Dawson [et al.] // *International Journal of Audiology*. – 2011. – Feb. – № 50(2). – P. 112–122. **doi: 10.3109/14992027.2010.524254.**
233. Al-Malky, G. High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis / G. Al-Malky, S. J. Dawson, T. Sirimanna [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2015. – Mar. – № 14(2). – P. 248–254. **doi: 10.1016/j.jcf.2014.10.011.**
234. Geyer, L. B. High frequency hearing thresholds and product distortion otoacoustic emissions in cystic fibrosis patients / L. B. Geyer, S. S. Menna Barreto, L. L. Weigert [et al.] // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2015. – Nov-Dec. – № 81(6). – P. 589–597. **doi: 10.1016/j.bjorl.2015.08.009.**
235. Zettner, E. M. Progressive Hearing Loss among Patients with Cystic Fibrosis and Parenteral Aminoglycoside Treatment / E. M. Zettner, M. A. Gleser // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2018. – Nov. – № 159(5). – P. 887–894. **doi: 10.1177/0194599818796137.**
236. Pedersen, S. S. Cumulative and acute toxicity of repeated high-dose tobramycin treatment in cystic fibrosis / S. S. Pedersen, T. Jensen, D. Osterhammel [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1987. – Apr. – № 31(4). – P. 594–599. **doi: 10.1128/AAC.31.4.594.**
237. Mulheran, M. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy / M. Mulheran, C. Degg, S. Burr [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2001. – Sep. – № 45(9). – P. 2502–2509. **doi: 10.1128/AAC.45.9.2502-2509.2001.**
238. Mulheran, M. Absence of cochleotoxicity measured by standard and high-frequency pure tone audiometry in a trial of once- versus three-times-daily tobramycin in cystic fibrosis patients / M. Mulheran, P. Hyman-Taylor, K. H. Tan [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – July. – № 50(7). – P. 2293–2299. **doi: 10.1128/AAC.01455-05.**
239. Scheenstra, R. J. No hearing loss after repeated courses of tobramycin in cystic fibrosis patients / R. J. Scheenstra, H. G. Heijerman, C. L. Zuur [et al.] // *Acta Oto-*

- Laryngologica. – 2010. – Feb. – № 130(2). – P. 253–258. **doi: 10.3109/00016480903008356.**
240. Martins, L. M. Hearing loss in cystic fibrosis / L. M. Martins, P. A. Camargos, H. M. Becker [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2010. – May. – № 74(5). – P. 469–473. **doi: 10.1016/j.ijporl.2010.02.003.**
241. Solmaz, F. Does amikacin treatment cause subclinical hearing loss in patients with cystic fibrosis? / F. Solmaz, E. Gündoğdu, D. Akduman [et al.] // Toxicology Reports. – 2016. – Mar 22. – № 3. – P. 401–404. **doi: 10.1016/j.toxrep.2016.03.007.**
242. Дайхес, Н. А. Акустическая импедансометрия / Н. А. Дайхес, А. С. Мачалов, А. О. Кузнецов, Н. В. Христенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
243. Маркова, Т. Г. 20 лет изучения клинических проявлений GJB2-обусловленной тугоухости в России / Т. Г. Маркова, Е. А. Близнец, А. В. Поляков, Г. А. Таварткиладзе // Вестник оториноларингологии. – 2018. – № 83(4). – С. 31–36. **doi: 10.17116/otorino201883431.**
244. Lund, V. J. Staging for rhinosinusitis / V. J. Lund, D. W. Kennedy // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 1997. – Sep. – Vol. 117(3 Pt 2). – P. 35–40. **doi: 10.1016/S0194-59989770005-6.**
245. Johansson, L. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis / L. Johansson, A. Akerlund, K. Holmberg [et al.] // Acta Oto-Laryngologica. – 2000. – Jan. – № 120(1). – P. 72–76. **doi: 10.1080/000164800760370858.**
246. Meltzer, E. O. Rhinosinusitis Initiative. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials / E. O. Meltzer, D. L. Hamilos, J. A. Hadley [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2006. – Nov. – Vol. 118(5 Suppl). – P. 17–61. **doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.005.**
247. Поляков, Д. П. Микробиологическая характеристика хронического риносинусита у детей с муковисцидозом в сравнении с другими локусами респираторного тракта / Д. П. Поляков, А. Ю. Воронкова, Е. Л. Савлевич [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18. № 1. – С. 62–71.

248. 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.
249. Савлевич, Е. Л. Применение эозинофильно-нейтрофильного индекса ЭНИ и показателя степени интенсивности воспалительной инфильтрации для оценки воспалительного процесса при полипозном риносинусите / Е. Л. Савлевич, Л. В. Гаганов, В. И. Егоров [и др.] // Российская оториноларингология. – 2022. – № 21(5). – С. 70–81. **doi: 10.18692/1810-4800-2022-5-70-81.**
250. 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.**
251. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год / под ред. Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой [и др.] – М.: Медпрактика-М, 2025. – 70 с.
252. 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.
253. Fokkens, W. J. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists / W. J. Fokkens, V. J. Lund, J. Mullol [et al.] // Rhinology. – 2012. – March. – № 50(1). – P. 1–12. **doi: 10.4193/Rhino12.000.**
254. 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.
255. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2-й выпуск) / под ред. Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова. – М., 2019. – 348 с.

256. Zinreich, S. J. Imaging for staging of rhinosinusitis / S. J. Zinreich // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. – 2004. – May. – Vol. 193. – P. 19–23.
257. Okushi, T. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis / T. Okushi, T. Nakayama, S. Morimoto [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. – 2013. – Dec. – № 40(6). – P. 548–553. **doi: 10.1016/j.anl.2013.04.007.**
258. Likness, M. M. Computed tomography scans as an objective measure of disease severity in chronic rhinosinusitis / M. M. Likness, J. F. Pallanch, D. A. Sherris [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2014. – Feb. – № 150(2). – P. 305–311. **doi: 10.1177/0194599813513881.**
259. Wiggins, R. H. Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis / R. H. Wiggins // *American Journal of Rhinology & Allergy*. – 2009. – May-June. – № 23(3). – P. 307–311. **doi: 10.2500/ajra.2009.23.3315.**
260. Wake, M. The early development of sino-nasal mucosa / M. Wake, S. Takeno, M. Hawke // *Laryngoscope*. – 1994. – July. – № 104(7). – P. 850–855. **doi: 10.1288/00005537-199407000-00014.**
261. Wolf, G. Development of the paranasal sinuses in children: implications for paranasal sinus surgery / G. Wolf, W. Anderhuber, F. Kuhn // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. – 1993. – Sep. – № 102(9). – P. 705–711. **doi: 10.1177/000348949310200910.**
262. Shah, R. K. Paranasal sinus development: a radiographic study / R. K. Shah, J. K. Dhingra, B. L. Carter [et al.] // *Laryngoscope*. – 2003. – Feb. – № 113(2). – P. 205–209. **doi: 10.1097/00005537-200302000-00002.**
263. Wise, S. K. Diseases of the nose, sinuses and skull base / S. K. Wise, R. R. Orlandi, J. M. DelGaudio. – New York: Thieme Medical Publishers, 2012. – 776 p.
264. Поликарпова, С. В. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом / С. В. Поликарпова, С. В. Жилина, О. В. Кондратенко [и др.] – Тверь, 2019. – 128 с.
265. 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.
266. 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.
267. Bernal-Sprekelsen, M. Endoscopic Approaches to the Paranasal Sinuses and Skull Base. A Step-by-Step Dissection Guide / M. Bernal-Sprekelsen, I. Alobid. – Stuttgart: Thieme, 2017. – 409 p.
268. Thulasidas, P. Role of modified endoscopic medial maxillectomy in persistent chronic maxillary sinusitis / P. Thulasidas, V. Vaidyanathan // international archives of otorhinolaryngology. – 2014. – Apr. – № 18(2). – P. 159-64. doi: 10.1055/s-0034-1368137.
269. 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.
270. Xie, D. X. Evaluating the sinus and Nasal Quality of Life Survey in the pediatric cystic fibrosis patient population / D. X. Xie, J. Wu, K. Kelly [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2017. – Nov. – № 102. – P. 133–137. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.09.023.
271. Schulte, D. L. Safety of paranasal sinus surgery in patients with cystic fibrosis / D. L. Schulte, J. L. Kasperbauer // Laryngoscope. – 1998. – Dec. – № 108(12). – P. 1813–1815. doi: 10.1097/00005537-199812000-00006.
272. Bergeron, C. Low vitamin K status in adults with cystic fibrosis is associated with reduced body mass index, insulin secretion, and increased pseudomonas colonization / C. Bergeron, K. J. Potter, V. Boudreau [et al.] // Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. – 2023. – Apr 1. – № 48(4). – P. 321–330.
273. Hatziparasides, G. Vitamin K and cystic fibrosis: A gordian knot that deserves our attention / G. Hatziparasides, I. Loukou, M. Moustaki [et al.] // Respiratory Medicine. – 2019. – Aug. – № 155. – P. 36–42. doi: 10.1016/j.rmed.2019.07.008.

274. Karanth, T. K. Medical interventions for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis / T. K. Karanth, V. K. L. K. Karanth, B. K. Ward [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – Apr 7. – № 4(4). – Art. CD012979. **doi: 10.1002/14651858.CD012979.pub3.**
275. 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.
276. Барияк, В. В. Нарушение слуха у детей с различными хроническими заболеваниями / В. В. Барияк, Е. Р. Цыганкова, Н. А. Милешина [и др.] // *Вестник оториноларингологии*. – 2015. – № 80(3). – С. 18–22.
277. Berkhout, M. C. Temporal bone pneumatization in cystic fibrosis: a correlation with genotype? / M. C. Berkhout, C. J. van Rooden, R. C. Aalbers [et al.] // *Laryngoscope*. – 2014. – July. – № 124(7). – P. 1682–1686. **doi: 10.1002/lary.24560.**
278. Khairi Md. Daud, M. The effect of mild hearing loss on academic performance in primary school children / M. Khairi Md. Daud, R. M. Noor, N. A. Rahman [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2010. – Jan. – № 74(1). – P. 67–70. **doi: 10.1016/j.ijporl.2009.10.013.**
279. Yousuf Hussein, S. Hearing loss in preschool children from a low income South African community / S. Yousuf Hussein, W. Swanepoel, F. Mahomed-Asmail [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2018. – Dec. – № 115. – P. 145–148. **doi: 10.1016/j.ijporl.2018.10.003.**
280. Клинические рекомендации «Сенсоневральная тугоухость у детей» (ID22). 2021. // Министерство здравоохранения РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/22_2.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации «Муковисцидоз в оториноларингологической практике»

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ НМИЦО ФМБА России)

ПРИНЯТО
Ученым советом
ФГБУ НМИЦО ФМБА России
«18» *мая* 2024 г.
Протокол № *2/2024*



УТВЕРЖДЕНО
Директор
ФГБУ НМИЦО ФМБА России
Н.А. Дайхес
«18» *мая* 2024 г.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

«Муковисцидоз в оториноларингологической практике»

по специальности «Оториноларингология»

Трудоемкость: 18 часов
Форма освоения: очная

Документ о квалификации: удостоверение о повышении квалификации

Москва, 2024 г

**Приложение 3. Патент на изобретение РФ № RU2794083 от 11 апреля 2023 г.
«Способ получения материала из верхнечелюстной пазухи для
микробиологического исследования у пациентов с муковисцидозом,
перенесших эндоскопическое хирургическое лечение по поводу хронического
риносинусита»**



**Приложение 4. Патент на изобретение РФ № RU2808665 от 30 ноября 2023 г.
«Способ хирургического лечения хронического риносинусита у пациентов с
муковисцидозом»**

