

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Шумкова Галина Леонидовна

**Особенности патологии носа и околоносовых пазух у взрослых  
больных муковисцидозом: распространенность, клиническое  
течение и тактика ведения**

14.01.03 - болезни уха, горла и носа

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
Свистушкин Валерий Михайлович

Научный консультант:  
кандидат медицинских наук,  
Амелина Елена Львовна

Москва – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Общие сведения .....	12
1.2 Патогенез хронического риносинусита при муковисцидозе.....	18
1.3 Микробный пейзаж дыхательных путей у больных муковисцидозом.....	20
1.4 Методы обследования при заболеваниях полости носа и околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом.....	26
1.5 Консервативное лечение патологии носа и околоносовых пазух при муковисцидозе.....	30
1.6 Хирургическое лечение патологии носа и околоносовых пазух при муковисцидозе.....	35
1.7 Хронический риносинусит при муковисцидозе и трансплантация легких.....	37
1.8 Патогенетическая терапия хронического риносинусита при муковисцидозе.....	38
ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Сведения о клиническом исследовании.....	40
2.2 Методы проводимого исследования.....	63
2.3 Методы лечения, использованные в работе.....	70

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	73
3.1 Формы хронического риносинусита и заболевания полости носа у взрослых больных муковисцидозом.....	73
3.2 Анатомические особенности строения околоносовых пазух и распространенность синуситов с вовлечением различных пазух носа у взрослых больных муковисцидозом.....	79
3.3 Проспективное исследование. Сравнение результатов лечения хронического риносинусита с полипами носа комбинированным (хирургическим и консервативным) и консервативным методами.....	96
3.4 Зависимость клинических и функциональных показателей у больных муковисцидозом от результатов лечения хронического риносинусита.....	122
3.5 Переносимость местного лечения в области полости носа и околоносовых пазух.....	135
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	136
4.1 Обсуждение результатов исследования распространенности патологии носа и околоносовых пазух у 348 взрослых больных муковисцидозом.....	136
4.2 Обсуждение результатов исследования основных признаков компьютерной томографии околоносовых пазух, характерных для взрослых больных муковисцидозом, на основании анализа 97 томограмм.....	140
4.3. Обсуждение результатов сравнения эффективности комбинированного (хирургического и консервативного) и консервативного методов лечения хронического риносинусита в двух параллельных группах по 14 человек.....	144
4.4 Алгоритм ведения взрослых больных муковисцидозом с хроническим риносинуситом.....	164
ВЫВОДЫ.....	168

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	169
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	170
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	172
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	194

## ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – это полиорганная наследственная патология с тяжелым течением и прогнозом. В патологический процесс вовлекаются экзокринные железы и эпителиальные ткани организма [5]. Медиана выживаемости пациентов с МВ на настоящий момент в мире равняется 40,5 годам (Annual Data Report USA 2014) [45], в России она составляет 39,6 лет [11]. В XXI веке, благодаря прогрессу в диагностике и лечении МВ, отмечена трансформация его из фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых. Лечение МВ во многом является борьбой с жизнеугрожающими осложнениями данного заболевания.

Хронический риносинусит (ХРС) развивается у больных МВ с рождения и представляет собой неразрешенную на настоящий момент проблему в ведении пациентов как детского, так и взрослого возраста. Патогенез МВ неразрывно связан с колонизацией дыхательных путей гноеродной микрофлорой, с течением времени закономерно возникает усвеличение лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных процессов, присоединение грибковых инфекций. В связи с пожизненным приемом больными МВ высоких доз антибактериальных препаратов, возникает проблема повышения антибиотикорезистентности микрофлоры полости носа и околоносовых пазух. Поэтому ХРС у взрослых больных МВ приобретает характерные патогенетические, морфологические и клинические особенности и отличается как от ХРС детей с МВ, так и от ХРС пациентов, не страдающих МВ. На данный момент отсутствует общепринятая схема диагностики и лечения ХРС у взрослых больных МВ, применение ингаляционной антибиотикотерапии в область верхних отделов дыхательных путей (ВОДП) находится в стадии разработки и мало применяется на практике. Хирургическое лечение ХРС не является распространенным методом при МВ у взрослых. В связи с успешным внедрением трансплантации легких у взрослых больных МВ

актуальной является проблема предотвращения вторичного инфицирования трансплантата патогенами из ОНП в условиях послеоперационной иммуносупрессии.

**Цель исследования:** оценить распространенность и особенности клинического течения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом, повысить эффективность лечения этой группы больных путем проведения полисинусотомии с последующей антибактериальной и муколитической терапией.

**Задачи исследования:**

1. Оценить распространенность хронического риносинусита у взрослых пациентов с муковисцидозом.

2. Изучить особенности клинического течения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом и оценить их взаимосвязь с различными клиничко-функциональными параметрами, характеризующими основное заболевание.

3. Оценить различия в составе микрофлоры верхних и нижних отделов дыхательных путей.

4. На основании полученных данных разработать оптимальную схему лечения и алгоритм ведения взрослых больных муковисцидозом, включающие хирургическое воздействие на пазухах носа и консервативные методы лечения хронического риносинусита.

**Научная новизна работы**

1. Впервые в международной медицинской практике на большой группе (N=348) взрослых больных муковисцидозом определена распространенность хронического риносинусита, диагностированная у 100% пациентов. У больных полипозно-гнойным риносинуситом определена наиболее распространенная степень полипозного процесса - II степень.

2. Впервые в нашей стране по данным компьютерной томографии определены основные признаки хронического риносинусита, характерные для взрослых больных муковисцидозом, включающие наличие гипоплазии верхнечелюстных пазух, затемнения верхнечелюстных и решетчатых пазух.

3. Определена взаимосвязь тяжести течения хронического риносинусита и наличия в мокроте взрослых больных муковисцидозом грамотрицательной микрофлоры (наиболее часто *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia complex*), выделенной методом бактериологического исследования.

4. У взрослых больных муковисцидозом показано снижение тяжести течения заболевания - уменьшение частоты обострений патологии легких, повышение показателей сатурации гемоглобина кислородом на фоне лечения хронического риносинусита.

### **Практическая значимость работы**

1. Разработан метод комплексного лечения хронического риносинусита с полипами полости носа у взрослых больных муковисцидозом, включающий синусотомию с последующей топической муколитической и антибактериальной терапией в область околоносовых пазух в сочетании с интраназальными кортикостероидами.

2. Разработан и внедрен в практику алгоритм комбинированного ведения взрослых больных муковисцидозом и хроническим риносинуситом, позволяющий уменьшить количество обострений легочной инфекции и увеличить показатель сатурации гемоглобина кислородом.

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

1. Хронический риносинусит встречается у всех взрослых больных муковисцидозом, его основные признаки на компьютерных томограммах околоносовых пазух включают затемнение верхнечелюстных и решетчатых пазух, гипоплазию верхнечелюстных пазух.

2. Наличие в мокроте пациентов грамотрицательной микрофлоры приводит к увеличению частоты обострений хронического риносинусита.

3. Наиболее эффективным методом лечения хронического риносинусита с полипами носа для взрослых больных муковисцидозом является сочетание расширенной FESS и последующей системной и топической муколитической и антибактериальной терапии верхних отделов дыхательных путей.

4. Комбинированная методика лечения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом (включающая расширенную эндоскопическую полисинусотомию и последующее консервативное лечение при помощи муколитических и антибактериальных препаратов) позволяет уменьшить количество обострений легочной инфекции и увеличить показатель сатурации гемоглобина кислородом.

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

Результаты выполненного исследования используются в лечебной работе пульмонологического отделения ГКБ им. Д.Д. Плетнёва г. Москвы (центра муковисцидоза) и лаборатории муковисцидоза НИИ Пульмонологии ФМБА России, а так же в образовательном лекционном курсе на кафедре Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый Московский государственный



медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### **Апробация диссертации**

Основные положения диссертации были освещены на XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX Национальных Конгрессах по болезням органов дыхания (2016 г.- г. Москва, 2017г. – г. Санкт-Петербург, 2018г. – г. Москва, 2019г. – г. Москва), XVI Российском конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (2017г. – Москва), IX Северо-Западной с международным участием научно-практической конференции по муковисцидозу «Практика лечения муковисцидоза: вопросы микробиологии, пульмонологии, эндокринологии» (2018г.- г.Санкт-Петербург), 41<sup>st</sup> European Cystic Fibrosis Conference (2018г. - Belgrade, Serbia , Poster Presentation), Петербургском форуме оториноларингологов России (2019г. - г. Санкт-Петербург), XIV Национальном конгрессе «Актуальные проблемы муковисцидоза» с международным участием (2019г.- г. Красноярск), 42<sup>nd</sup> European Cystic Fibrosis Conference (2019г. – Liverpool, Great Britain, Presentation), V Юбилейном Всероссийском форуме отоларингологов с международным участием «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи» (2019г., Москва).

По материалам исследования сделаны доклады в рамках школ по муковисцидозу: Всероссийской междисциплинарной школы «Актуальные проблемы муковисцидоза» (2017г. - г.Сергиев-Посад), Школы муковисцидоза в Медико-генетическом центре муковисцидоза (2018г. -г.Москва), Всероссийской школы по муковисцидозу с международным участием «Персонализированная медицина и муковисцидоз» (2018г. – г.Коломна);

создана глава «Патология верхних дыхательных путей при муковисцидозе» в рамках II Национального консенсуса по муковисцидозу (2019г.).

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в исследовательской работе, в постановке целей и задач, разработке методики обследования пациентов, в сборе первичных данных, осуществлении хирургического лечения, наблюдении за пациентами, а так же в обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Автором лично проведена аналитическая и статистическая обработка, а так же научное обоснование полученных результатов, изложенное в печатных работах, и их внедрение в практику. Вклад автора является определяющим и заключается в участии на всех этапах исследования.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из которых 3 - в изданиях, входящих в международную реферативную базу данных SCOPUS.

### **Объем и структура работы**

Общий объем работы составляет 196 страницы машинописного текста. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов, описания результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 35

рисунками. Библиографический указатель содержит 180 источников, включающий 30 отечественных и 150 иностранных авторов. Диссертация изложена на русском языке.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Общие сведения

Муковисцидоз – это самое распространенное моногенное заболевание с тяжелым течением и прогнозом. МВ необратим, в патологический процесс вовлекаются экзокринные железы и эпителиальные ткани организма, клинически МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При рождении от родителей – носителей мутации в гене CFTR вероятность появления больного ребенка составляет 25%. [3, 6]. Еще в средневековых манускриптах описывалось следующее наблюдение: если при поцелуе младенца ощущается соленый привкус, ребенок обречен на скорую смерть. Вследствие распространенности и многообразия мутаций, приводящих к клинической картине заболевания, данная патология требует подробного изучения. В расовых сообществах заболевание распространено в различной степени. Среди населения Европы частота рождаемости детей с МВ равна в среднем 1 на 2500 новорожденных, среди населения Северной Америки – 1 на 3500, России – 1 на 10000, Индии - 1 на 40000, Японии – 1 на 100000 [5]. Из приведенных данных следует, что МВ распространен преимущественно среди лиц белой расы. Медиана выживаемости пациентов с МВ на настоящий момент в мире равняется 40,5 годам (Annual Data Report USA 2014) [45], в России она составляет 39,6 лет [11].

МВ представляет собой мультисистемное поражение, клинически характеризующееся прогрессирующей болезнью легких (множественные бронхоэктазы, пневмонии), экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, билиарным циррозом, мужским бесплодием, нарушением процессов всасывания в кишечнике и стеаторреей, а также прогрессирующим остеопорозом [5]. Симптом назальной обструкции вследствие прогрессирования ХРС и формирования полипов полости носа составляет важную часть общеклинической картины МВ [82, 96].

Впервые в медицинской литературе клинические симптомы МВ были описаны в 1836г. педиатром G.Fanconi - бронхоэктазы и кистозный фиброз поджелудочной железы, и отмечена наследственная природа заболевания [73]. До начала применения антибиотикотерапии смерть больных МВ наступала в детском возрасте вследствие тяжелых легочных инфекций, приводящих к формированию бронхоэктазов и развитию дыхательной недостаточности [5, 119], поэтому еще до середины 20 века заболевание считалось сугубо детским. В 1938г. в США патологоанатом D.H.Andersen впервые дала клиническую и патологоанатомическую характеристику болезни, определив ее как отдельную нозологию – кистозный фиброз поджелудочной железы, и впоследствии установила аутосомно-рецессивный путь наследования заболевания [36]. В своих работах 1942-1944 гг. S.Farber и в 1946г. G.Glanzmann определили роль повышенной вязкости слизистых секретов как ведущих в патогенезе заболевания, при этом S.Farber предложила использовать термин «муковисцидоз», закрепившийся в нашей стране [74].

Причиной появления МВ на молекулярном уровне являются мутации гена CFTR – муковисцидоз-зависимого трансмембранного регулятора проводимости (cystic fibrosis transmembrane regulator), идентифицированного в 1989г. учеными из Канады и США с помощью генетического анализа [98]. Этот ген расположен на длинном плече хромосомы 7 (локус 7q31). CFTR встроен в клеточную стенку и является ц-АМФ-зависимым белком-переносчиком ионов хлора, поддерживающим определенный осмотический градиент внутри клетки и во внеклеточном пространстве. При нарушении работы этого канала понижается транспорт анионов хлора через апикальную мембрану клеток секреторного эпителия, при этом повышается абсорбция катионов натрия из внеклеточного пространства, что приводит к повышению внутриклеточного осмотического давления и притока воды в клетку. В результате слизистый секрет на поверхности клетки сгущается и обезвоживается [3, 42]. Описано 6 классов и более 2100 мутаций гена CFTR,

приводящих к синтезу дефектной молекулы, уничтожаемой системой внутриклеточного контроля, «поломка» в системе транспорта синтезированного белка к клеточной мембране и встраивания в нее. Это понижает (при так называемых «мягких» мутациях, IV-VI класс) или блокирует при «тяжелых» мутациях (I-III класс) функции CFTR [82, 92]. Итог – необратимое с момента закладки органов и систем человека нарушение гомеостаза и функции клеток внешней секреции всех локализаций, выработка ими вязкого нетекучего секрета, его застой, приводящий к развитию тяжелейшей полиорганной патологии, сокращающей жизнь пациентов.

В настоящее время врачи пользуются стандартами диагностики МВ, введенными в 2014г. группой экспертов Европейского общества муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society) под руководством Carlo Castellani: положительная потовая проба, две клинически значимые мутации в гене CFTR (выявленные методом секвенирования ДНК), неонатальная гипертрипсиногемия или характерные клинические проявления (патология органов дыхания и придаточных пазух носа, опеределение в мокроте патогенной микрофлоры (самая распространенная среди детей и взрослых – *Pseudomonas aeruginosa* [46, 136, 137]), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия) [1, 5, 55]. С 2006г.-2007г. во всех регионах России введен массовый неонатальный скрининг МВ [25] – определение уровня трипсиногена в крови новорожденного. При подозрении на МВ проводится «потовый тест» - определение содержания ионов хлорида натрия в поте, который является универсальным лабораторным методом диагностики МВ с 1959г., когда был предложен L.Gibson и R. Cooke (диагностически значимо повышение уровня электролитов пота до 60-80 и более ммоль/л). Как дополнительный диагностический метод иногда используется метод определения разности назальных потенциалов (патологические значения от -40 до -90 мВ) [5, 123].

В конце 1960гг., благодаря успешной работе врачей и ученых Великобритании, Канады, США, СССР появились данные о наличии взрослых пациентов с МВ, и данная нозология перешла в разряд патологии взрослых людей. Тогда же в Канаде, США, Австралии и Европе начали формироваться центры по лечению МВ. В 1993г. был организован Российский центр муковисцидоза в рамках отделения медицинской генетики РДКБ, в 2003г. возникло Московское отделение Российского центра муковисцидоза на базе ДГКБ № 13 им. Н.Ф.Филатова, в 2007 году организован Московский центр муковисцидоза для взрослых пациентов ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России на базе ГКБ им. Д.Д.Плетнева г.Москвы. В разных странах ведутся регистры больных МВ. По данным Регистра больных МВ Российской Федерации за 2018г. на учете состоит 3096 пациентов, из них 821 человек старше 18 лет (22,3%), тогда как в 90-е годы она составляла всего 10%. В Москве зарегистрировано и наблюдается 395 пациентов, из них взрослых 131. Возрастная структура взрослых пациентов за 2018г. представлена следующим образом: средний возраст больных составил 27,6+7,9 лет, медиана возраста 12,1 ± 9,4 лет. Самый старший пациент за 2019г. наблюдается в Москве, его возраст составляет 70 лет. Медиана выживаемости больных МВ на 2018г. составила 39,6 лет (для сравнения: 30,4 года за 2003г.) [11].

Самой распространенной мутацией в нашей стране является мутация II класса F508del (делеция трех нуклеотидов в 10-м экзоне, приводящая к потере фенилаланина в 508-й позиции молекулы белка) [10]. По мировым данным, доля этой мутации составляет около 66% всех исследованных аллелей с МВ, и около 45% больных в мире являются гомозиготами по F508del [82, 131]. В виду успеха лечения проявлений МВ, в настоящее время количество взрослых пациентов с «тяжелыми» мутациями постоянно увеличивается, и на 2017 г. частота F508del среди взрослых больных МВ по России составила 52,81% [11]. Данная мутация вызывает раннее развитие панкреатической недостаточности и тяжелых легочных проявлений МВ. Четкая корреляция между тяжестью

мутации (генотипом) и тяжестью проявления заболевания достоверно выявлена только для патологии поджелудочной железы [111, 121, 124, 179]. Связь между типом мутации и тяжестью других клинических проявлений МВ находится в стадии изучения и вызывает большой интерес среди ученых разных стран.

Среди всех проявлений МВ бронхолегочная патология является не только самой распространенной, но и самой тяжелой. Она встречается у всех пациентов с МВ, являясь основной причиной их смерти. По общемировым данным, основной причиной смерти остаются осложнения легочной патологии или легочное сердце. В 90-95% случаев летальные исходы у больных МВ обусловлены развитием дыхательной недостаточности [5, 28, 58, 126, 127, 153].

Респираторный эпителий, как известно, имеет единое строение на всем протяжении дыхательного тракта. У пациентов с МВ одновременно с нижними отделами дыхательных путей (НОДП) в воспалительный процесс вовлекаются верхние отделы дыхательных путей (ВОДП) и развивается хронический риносинусит (ХРС), который снижает качество жизни больных, ухудшая прогноз и усугубляя бронхолегочную патологию [51, 82, 117].

По данным M.Berkhout (2014г.), R. Tandon (2003г.), а так же данных исследования генома X. Wang (2000) - более тяжелое течение ХРС наблюдается у пациентов с I - III классами мутаций в сравнении более «мягкими» IV – VI [44, 163, 171]. В противоположность этим данным, несколько европейских исследований за 2003-2011гг. не выявили связи между назальным полипозом, а так же тяжестью ХРС и генотипом [57, 118, 173]. Таким образом, мнения ученых мира по поводу корреляции генотипа и фенотипа синоназальной патологии у больных МВ по сей день вызывают споры. В России такие исследования среди взрослых пациентов не проводились.



Самое раннее упоминание о полипах полости носа при МВ относится к 1959г.. в работах Lurie М.Н., который при осмотре 650 детей с МВ обнаружил у 43 из них полипы носа. По результатам исследования, всем детям, у которых были выявлены полипы носа, начал проводиться потовый тест [151]. Только в 2000-х годах нашего века начались первые развернутые исследования в этой области. Данные мировой литературы свидетельствуют о том, что хронический риносинусит с/без полипов полости носа (ХРС с/без ПН) встречается у 90-100% больных МВ [39, 44, 45, 129, 132, 134]. В России, по данным Регистра за 2016г. [11], полипоз ВОДП у взрослых составил – 33% от общего количества различных осложнений МВ, при этом данные о распространенности ХРС в регистре не представлены.

По данным EPOS 2007, у 40% больных МВ имеются полипы носа. Распространенность назального полипоза у больных МВ, по-видимому, зависит от возраста, повышаясь уже в подростковом периоде, и колеблется от 6 до 48% с пиком между 4 и 12-летним возрастом [57, 89, 151, 162]. Slieker M. G. В 2002г. обозначил критерии риска по развитию ХРС с ПН для больных МВ - мужской пол, возраст старше 10 лет, наличие ринореи и показатель ФЖЕЛ>70% от должного [156].

После 20 лет полипы у больных МВ встречаются реже [33]. По данным исследования Berkhout с соавт., распространенность ХРС у взрослых пациентов с МВ составляет 63% и среди них назальный полипоз встречается в 25% случаев [48]. Отоларингологи должны уделять особое внимание диагностике ХРС у больных МВ, потому что наличие полипов полости носа предоставляет возможность на ранних этапах прогнозировать особенности течения болезни [149].

Ринит как патология слизистой носа, носовых раковин является неотъемлемой частью понятия «риносинусит» и у больных МВ является хроническим. Патогенез ХРС при МВ не имеет прямой связи с атопией и в

силу отсутствия системной патологии исключен из перечня неаллергических ринитов [133]. Ринит при МВ относят в отдельную группу ринитов при системных заболеваниях [30]. Его рассматривают как форму неаллергического инфекционного ринита, относящуюся к группе тяжелых хронических заболеваний ВОДП (severe chronic upper airway diseases — SCUAD) [52, 130]. При этом не исключается возможность появления у больных МВ медикаментозного ринита, который характеризуется присоединением одного из симптомов: ринорея, назальная обструкция, чихание, зуд в носу в течение часа или более в день в течение 12 недель в году [88]. Искривление перегородки носа, вазомоторный ринит являются предрасполагающими факторами к развитию хронического воспаления в полости носа и назальной обструкции. В литературе на данный момент нет данных о распространенности заболеваний полости носа и ОНП у взрослых больных МВ.

## **1.2. Патогенез хронического риносинусита при муковисцидозе**

Известно, что полипоз носа имеет отчетливую связь с различными патологическими состояниями, такими, как астма, аспириновая гиперчувствительность и муковисцидоз [19, 20]. Роль аллергии в патофизиологии назального полипоза у пациентов с МВ неясна. Статистически преобладание атопии у пациентов с МВ с полипами носа не отличается от таковых без полипов носа [127]. При развитии полипов носа у больных МВ, вероятнее всего, имеет место смешанный (нейтрофильно-эозинофильный) механизм, однако нейтрофильное воспаление играет решающую роль. У больных МВ-ассоциированным полипозно-гнойным риносинуситом полипы значительно отличаются от таковых при аллергии, хотя аллергический компонент исключить тоже нельзя, учитывая значительную концентрацию грибов и золотистого стафилококка на слизистой носа и околоносовых пазух больных МВ [40, 82, 162].

В дыхательном эпителии при МВ резко повышается вязкость слизи (в 30-60 раз). В особенности сгущается ее нижний слой – золь, в который погружены реснички волосковых клеток. Густая слизь вызывает коллапс перифилиарного слоя и нарушение функции ресничек [82]. Практически сразу после рождения ребенка начинается колонизация дыхательных путей гноеродными бактериями с формированием биопленок, что приводит к скоплению вязкого гнойного содержимого во всех анатомических резервуарах дыхательных путей, которыми являются как отделы бронхиального дерева, так и околоносовые пазухи.

ОНП представляют собой анатомические резервуары, которые при закупорке соустьев густым секретом и отеком слизистой превращаются в своеобразные термостаты для развития патогенных микроорганизмов. Бактерии в ОНП формируют микробиом, развивающийся обособленно и иногда отличающийся от микрофлоры остальной части дыхательных путей [104, 158]. В ОНП возникает гиперкапния и гипоксия, способствующие развитию воспалительного процесса. В дальнейшем происходит перестройка слизистой ВОДП - гиперплазия волосковых эпителиальных клеток, плоскоклеточная метаплазия и потеря реснитчатых клеток, пролапс слизистой и ее утолщение, расцениваемое как полип. Полипы при МВ фиброзированные, плотноэластической консистенции, расположены на базальной мембране нормальной толщины без подслизистой гиалинизации. [70, 82, 113, 122, 160, 172]. На поверхности слизистой биопленки бактерий сенсibiliзируют эпителий к TNF $\alpha$ , при этом идет деструкция эпителия, скопление белковых клеток – фрагментов разрушенных эпителиоцитов. В ответ на продукты распада клеток (нейтрофилов и эпителиоцитов) происходит выделение бактериями sICAM-1 (молекулы межклеточной адгезии), привлекающей в очаг новые нейтрофилы. Кроме этого, дефектный белок CFTR при нарушении его транспорта или встраивания в мембрану (как в случае наличия мутации F508del) накапливается в клетке, и она начинает продуцировать цитокины,

привлекающие нейтрофилы и макрофаги (провоспалительный эффект), или вызывающие гибель находящихся рядом эпителиоцитов (цитотоксический эффект) [5, 23, 80, 82, 159, 162].

Рост полипов, искривление перегородки носа и полипозное изменение средней носовой раковины и крючковидного отростка усиливают отек слизистой остиомеатального комплекса и соустьев других пазух, создавая дополнительные условия для развития воспалительного процесса, который вовлекает и подлежащие костные структуры с развитием остейта и перестройкой костной ткани. Неспособность верхних дыхательных путей фильтровать, увлажнять, согревать вдыхаемый воздух способствует нарушению вентиляции легких и отрицательно сказывается на течении легочной патологии. Изменения анатомии пазух носа одинаковы у всех больных МВ. К встречающейся при этой патологии гипоплазии пазух носа и аплазии лобных и клиновидных пазух приводят вторичные нарушения роста вследствие хронических инфекций и рано развившегося воспалительного процесса. Узурация кости латеральной стенки полости носа является следствием остейта или давления, оказываемого полипами или утолщенной слизистой медиальной стенки пазухи, приводящего к формированию псевдомукоцеле [37, 47, 103, 100, 176]. Интересен тот факт, что ХРС при МВ взрослых редко осложняется заболеваниями слуховой трубы и среднего уха [65].

### **1.3. Микробный пейзаж дыхательных путей у больных муковисцидозом**

#### **1.3.1. Микробный пейзаж нижних отделов дыхательных путей у больных муковисцидозом**

Основная цель повышения выживаемости пациентов – эффективная борьба с хронической полирезистентной инфекционной флорой дыхательных путей. Микрофлора бронхолегочной системы при МВ хорошо изучена,

примерно в 2/3 случаев среди пациентов всех возрастных групп хроническая инфекция легких вызывается не монокультурой, а смешанной флорой - тремя и более видами микроорганизмов в форме их ассоциаций. Колонизация застойной слизи дыхательных путей рядом болезнетворных бактерий и грибов начинается с рождения и уже с 8-месячного возраста. По данным как отечественных, так и зарубежных исследователей, в течение первых лет жизни (1-6) лет, у детей доминирует *S. aureus*, а затем основным возбудителем становится *P.aeruginosa*, которая имеет высокий аффинитет к слизи дыхательных путей [10, 28, 41, 86, 134].

У клинически стабильных пациентов микрофлора более разнообразна, чем у больных легочной патологией с тяжелым течением. У пациентов с легкой формой легочной болезни в микробиоме легких обычно преобладают *Streptococcus*, *Prevotella* и *Veillonella* [26, 142], эти виды так же характеризуются как классические комменсалы [180, 60]. В дальнейшем чаще всего идет присоединение и хронизация синегнойной инфекции, которая постепенно вытесняет условно патогенную флору и может резко ухудшить состояние и прогноз больного, т.к. является более значимым разрушителем паренхимы легких, и ее наличие в мокроте напрямую коррелирует с понижением легочной функции пациентов [4, 29, 62, 91]. Для больных МВ особое значение имеет мукоидный штамм *P.aeruginosa*. На основании международных рекомендаций, принято хронической считать такую синегнойную инфекцию, когда патоген два и более раз идентифицируется в течение шести месяцев. Аналогичными критериями пользуются при выявлении у больного в монокультуре *S. aureus* или *B.ceracia complex*, и так же при выявлении смешанной инфекции [67, 68, 165]. Особо опасны метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (*MRSA*), устойчивые ко многим группам антибактериальных препаратов. Со временем нижние дыхательные пути больных МВ могут колонизировать крайне опасные в прогностическом плане мультирезистентные штаммы *B. ceracia complex*, *Achromobacter*

*xylosoxidans*, нетуберкулезные микобактерии (*Nontuberculosis micobacteriae (NTM)*). Колонизация перечисленными видами агрессивной патогеной флоры обуславливает тяжелое течение легочной болезни и ухудшает прогноз. [26, 27, 120, 180].

*B.ceracia complex* является особо опасной для больных МВ, прогноз при инфицировании ею дыхательных путей неблагоприятный. *B.ceracia complex* обладает длительно персистирует в дыхательных путях больного и легко передается контактным путем. Поэтому такие больные МВ требуют жесткой изоляции от других пациентов с МВ. У 20% больных с *B.ceracia complex* развивается «сепация-синдром» - молниеносно развивающаяся некротизирующая пневмония с лихорадкой, генерализация инфекции с бактериемией, приводящая к скорому летальному исходу. При этом данный вид бактерий обладает полирезистентностью к большинству групп антибиотиков [26, 27]. Микроорганизмы семейства *Bulkholderia* обнаруживаются только у взрослой категории пациентов с МВ, об этом говорят многие исследователи-микробиологи, в т.ч. Folkesson [76].

Для больных МВ особое значение имеет мукоидный штамм *P.aeruginosa*. Доказано, что способность микроорганизмов к формированию биопленки является маркером способности их вызывать хроническую инфекцию, что очень характерно для *P.aeruginosa* (мукоидные штаммы). В биопленке минимальная ингибирующая концентрация антибактериального препарата способна возрасти в сто и более раз. Биопленка легко формирует полирезистентность к антибиотикам обмениваясь сигнальными веществами через матрикс. Такое свойство названо «quorum sensing» [71]. М.Ю. Чернухой с соавторами впервые было показано, что более 83% госпитальных штаммов *B.ceracia* имеют способность колонизировать ткани легких с формированием биопленок [26].

Приобретенная в детском возрасте инфекция дыхательных путей с течением времени набирает патогенные свойства и становится все менее уязвимой при попытках эрадикации всеми видами известных антибактериальных и противомикробных средств [6].

### **1.3.2. Микробный пейзаж верхних отделов дыхательных путей и микробиологическая диагностика хронического риносинусита у больных муковисцидозом**

Еще недавно влияние заболеваний ВОДП на общее состояние здоровья пациентов с МВ было неизученным. Дыхательные пути представляют собой анатомическое единство различных взаимосвязанных областей, и все они являются биологическими нишами для обитания различных микроорганизмов. Единство верхних, средних и нижних дыхательных путей позволяет бактериям перемещаться, при этом каждая зона имеет свой индивидуальный микробиом и микрофлора всего дыхательного тракта отнюдь не является однородной [46, 155]. По мнению Ramsey B., вопрос о взаимовлиянии флоры верхних и нижних отделов дыхательных путей требует тщательного изучения, поскольку от этого зависит лечебная тактика и прогноз больных МВ, т.к. ХРС может значительно понижать качество жизни и выживаемость больных МВ [134, 135].

Бактериальная колонизация околоносовых пазух является общим признаком для пациентов с МВ [104]. В первых исследованиях на тему сходства микробиома отделов дыхательных путей, выполненных Muhlebach M. с соавт. (2006) [126], G.da Silva Franche с соавт. (2007) [155], говорилось о различиях микробиомов верхних и нижних отделов дыхательных путей. Далее в исследованиях Godoy J. с соавт. (2011) [78], Wise S. с соавт. (2005) [175] на небольших выборках пациентов, было определено сходство между образцами

мокроты и интраоперационно взятом содержимом верхнечелюстных пазух. Однако, учитывая обособленность и замкнутость ОНП, такое суждение казалось маловероятным, и исследования в этом направлении были продолжены на большем количестве пациентов. Lavin J. с соавт. (2013) [104], Sobin L. с соавт. (2017) [158] в своих исследованиях определили достоверное отличие между составом микрофлоры ОНП, мокроты и смывов из ротоглотки (для взрослых пациентов). Так, по данным Lavin J. с соавт. (2013г.), среди образцов мокроты и лаважной жидкости из верхнечелюстных пазух, взятой при проведении FESS 26 детям старше 8 лет, в 39 % случаях имелось различие видового состава обоих образцов.

Эти данные дополняются результатами исследования Shapiro E.D. с соавт. (1982) [152], которые показали, что длительный прием антимикробных препаратов по поводу инфекции легких в 90% не повлиял на формирование антибиотикорезистентности среди бактерий ОНП (исключая *P.aeruginosa*). Микробная контаминация полости носа отличается от микробиома ОНП, поскольку полость носа - это транзитная область и флора в ней зависит так же от вдыхаемой извне, а так же от попадаемой при кашле мокроты легких [46, 76, 148]. Микробиом ОНП формируется постепенно и изолированно в условиях нарушенного дренажа пазух и густой, вязкой слизи, не подвергаясь действию топических антибиотиков, ингалируемых в НОДП [84,91,167]. При этом, пути постназального затека и микроаспирации слизи из ОНП в легкие являются значимыми для попадания патогенов из области носа и ОНП в НОДП [76, 54, 114]. Несколько исследований показали, что ОНП представляют собой нишу для обитания синегнойной палочки, которая может распространяться в легкие [84, 114].

По данным, полученным Godoy J. В 2011г. [78] и Berkhout M. В 2013г. [46] на смешанных возрастных группах, *P.aeruginosa* высевается из отделяемого ВОДП, по данным авторов, соответственно в 48-57% и 69%



случаев. При сравнении результатов культурального исследования содержимого верхнечелюстных пазух (ВЧП), полученного при выполнении эндоскопической полисинусотомии, Duplechain с соавт. выявили, что у 32 больных МВ в 89% случаев была обнаружена *P. aeruginosa*, в то время как в группе пациентов без МВ она не высевалась ни в одном случае [69]. По данным Berkhout M. с соавт.(2013), присутствие синегнойной инфекции не меняло клиническую картину ХРС в сравнении с другими микроорганизмами, а так же в трех случаях из 72 *P. aeruginosa* продолжала высеваться из ВОДП после проведения успешной эрадикационной терапии в легких. Авторы расценили полученные данные как повод включить ВОДП в область эрадикационной терапии при МВ. Сходство между микробной флорой НОДП и ВОДП было выявлено у 50% из 72 пациентов [46]. Другие бактерии, часто колонизирующие околоносовые пазухи пациентов с МВ: *H. influenzae*, *B. cepacia*, *A. xylosoxidans* и *S. maltophilia* [147]. По данным Wise S.K. с соавт. (2005), и Shapiro E.D. (1982) широко распространены так же  $\alpha$ -стрептококки и анаэробы.

Интересные данные получены Rudkjoberg V. с соавт. в Копенгаганском центре Муковисцидоза (2014г.), в результате методы ПЦР и генного анализа показали значительно более высокое содержание в ОНП *P. aeruginosa* и *S. aureus*, чем представителя анаэробной микрофлоры *Propionibacterium acnes*. Молекулярные методы показали значительно большее разнообразие полученных микроорганизмов в сравнении с культуральными. Однако, авторы говорят об осторожной клинической интерпретации данных по составу микробиома, полученных путем ПЦР, поскольку клиническое значение могут иметь не все выделенные микроорганизмы [147]. Большинство составляющих микробиома, по мнению исследователей, может быть выделено культуральным методом при оптимизированных условиях и правильно подобранных средах [148,167].

Небактериальные патогены так же присущи пациентам с МВ, поскольку широко распространены во внешней среде. Среди них *Candida albicans* является наиболее часто выделяемым грибом у пациентов с МВ, с частотой встречаемости от 60 до 75%, за ним следует *Aspergillus fumigatus* – частота встречаемости которого от 6 до 57%, согласно Wise с соавт. (2005) [175]. По данным Rosenstein В., *Aspergillus* spp. обнаруживаются в аспиратах из ВЧП более чем 40% взрослых больных МВ. В исследовании, целью которого было выявление грибковой инфекции у больных с МВ, 33,3% культур ОНП были позитивны на грибки, при этом другие характерные виды включают *A.fumigatus*, *Bipolaris* spp., *Exserohilum* spp., *Penicillium* spp. [94].

#### **1.4. Методы обследования при заболеваниях полости носа и околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом**

##### **1.4.1. Сбор жалоб**

По данным EPOS (2007г.), ХРС у взрослых определяется как воспаление в полости носа и параназальных синусов более 12 недель с двумя или более из следующих симптомов: заложенность носа, передняя или задняя риноррея, давление или боль в области лица, снижение или потеря обоняния. Назальный полипоз считается подгруппой ХРС.

Хотя МВ представлен разными фенотипами, около 80% пациентов с МВ имеют заложенность носа, 25% - anosмию, и более чем 50% жалуются на риноррею и головную боль [53]. Инфекции ОНП при МВ так же вызывают в большинстве случаев постназальный затек, преобладающей жалобой у подростков и взрослых с МВ являются интенсивные локальные головные боли (чаще в проекции лобных и верхнечелюстных пазух, корня носа, затылке или висках), а так же разлитая головная боль. Отмечается понижение

толерантности к физической нагрузке различной степени, нарушения сна [77, 82, 117, 145, 163].

При сборе жалоб часто возникает гиподиагностика, т.к., болея синуситом с детского возраста, пациенты не имеют возможности сравнения нормы со своей патологией. При этом играет роль большая степень адаптации к наличию симптоматики со стороны синоназальной области [51]. Доказано, что наиболее полный сбор жалоб у больных МВ можно выполнить, используя стандартные тесты – SNOT-20 или 22, RSOM [49].

#### **1.4.2. Осмотр, эндоскопия полости носа**

Физикальное обследование может представить доказательства ХРС - деформацию лицевого скелета, расширение корня носа, проптоз. Передняя риноскопия и эндоскопическое исследование может выявить застой и гиперемию слизистой носа, количество и характер отделяемого из носа (серозное, слизистое, гнойное, кровянистое) и локализовать место поступления отделяемого в полость носа, позволяет увидеть полипы и определить их характер и размер, диагностировать медиальное выпячивание латеральной стенки полости носа [15-17, 23]. Благодаря использованию фиброоптических инструментов, возможна более тщательная оценка распространенности полипоза синоназальной области и осмотра полости носа и носоглотки. Имелось наблюдение формирования мукопиоцеле на фоне гнойного пансинусита [35].

#### **1.4.3. Лучевая диагностика**

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и конусно-лучевая КТ (КЛКТ) является «золотым стандартом» в плане инструментального исследования больных МВ с ХРС, особенно при планировании хирургических вмешательств. Рентгенологические изменения у пациентов с МВ определяются с очень раннего возраста даже в случаях бессимптомного течения [22, 146,]. 90

- 100% пациентов старше 8 месяцев и 100% взрослых пациентов имеют подтверждающие болезнь признаки на КТ пазух носа [166].

Многие исследователи отмечают преобладание у пациентов с МВ пансинусита. Верхнечелюстные пазухи и передние решетчатые клетки при МВ уменьшены в размере, что объясняет обратное дренирование на протяжении всего решетчатого лабиринта. Часто присутствует аплазия или гипоплазия лобных и клиновидных пазух, в сочетании с утолщением их стенок (последствия остейта) [161, 164].

КТ параназальных синусов у взрослых выявляет специфические черты, такие как: гипоплазия лобных и клиновидных пазух, деминерализация, инверсия и полипозное утолщение крючковидного отростка, медиальное выпячивание латеральной стенки полости носа. Отсутствуют такие варианты строения решетчатых пазух, как клетки Оноди, клетки Галлера и *agger nasi*. Медиальный пролапс латеральной стенки полости носа часто (60-80% случаев) встречается у пациентов с МВ как проявление распространенного полипоза и в некоторых случаях достигает перегородки носа [70, 82, 95, 100, 101, 103]. В своем исследовании на группах из 58 детей с МВ различного возраста Berkhout M. с соавт. (2016) отметили аплазию лобной пазухи в 40-100% и низкую встречаемость аплазии клиновидной пазухи (у 4 из 58 пациентов) [47]. В исследовании, проведенном на группе 104 взрослых пациентов с МВ, Berkhout M. (2014) получила положительную корреляционную связь между тяжелым генотипом пациентов и характерными изменениями на КТ ОНП: интенсивностью затенения ОНП, наличием пролапса в полость носа медиальной стенки верхнечелюстной пазухи, утолщением крючковидного отростка (КО), наличием остейта и неоостеогенеза стенок ОНП [44].

Существует несколько томографических изменений, характерных для пациентов с МВ. Триада, описанная Nishioka G., сочетает признаки: распространенный синоназальный полипоз, аплазию или гипоплазию лобных

пазух и медиальный пролапс латеральной стенки полости носа [128]. По данным автора, частота встречаемости аплазии лобных пазух у здоровых пациентов смешанной детской и взрослой возрастной группы равна 5-9%, в сопоставлении 63% у пациентов с МВ. Присутствие горизонтальных уровней жидкости в пазухах не характерно для МВ вследствие очень высокой вязкости слизи [103].

Ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) реже используется для диагностики МВ, при этом иногда она необходима, т.к. дает лучшую дифференцировку между слизистой, полипами, грибковыми телами, сгустками секрета, чем КТ [12, 24].

#### **1.4.4.Ольфактометрия**

Понижение и потеря обоняния является одной из частых жалоб при МВ. По данным различных исследований, 63-71% пациентов с МВ имели гипосмию, и 9% функциональную аносмию. Важно, что сниженная обонятельная функция проявляется только на уровне порогов обоняния, которые значительно повышены при МВ, а не в распознавании запахов. Был сделан вывод, что обонятельная дисфункция при МВ возникает на периферии ольфакторного нервного пути вследствие нарушения или потере проведения обонятельного импульса на фоне воспалительного процесса слизистой носа. Гипосмия напрямую коррелирует с тяжестью назальных симптомов МВ по данным анкетирования [32, 108].

#### **1.4.5.Исследование мукоцилиарного клиренса**

Способность биения ресничек респираторного эпителия при МВ потенциально сохранена, но блокирована у взрослых больных вследствие сгущения слизи, покрывающей дыхательный эпителий. В исследовании [122] показано, что МЦК в детской группе больных МВ не отличался от нормы, в то

время как у группы взрослых больных он был значительно понижен. Авторами сделан вывод о ведущей роли хронического воспаления в формировании нарушения МЦК при МВ.

## **1.5. Консервативное лечение патологии носа и околоносовых пазух при муковисцидозе**

Консервативное лечение рассматривается как первый шаг в лечении ХРС у пациентов с МВ. Целью лечебных мероприятий является уменьшение степени патологических симптомов у пациентов с МВ с восстановлением вентиляции и дренажной функции полости носа и ОНП, подавлении инфекционного процесса в ОНП. Лечение включает промывания полости носа солевыми растворами, назальные кортикостероиды, муколитики, антимикробную терапию (по показаниям в сочетании с хирургическими методами лечения).

### **1.5.1. Назальные деконгестанты**

Назальные деконгестанты уменьшают отек нижних носовых раковин. Они стимулируют  $\alpha$ -адренорецепторы слизистой носа, вызывая локальную вазоконстрикцию и уменьшают степень заложенности носа, основного симптома полипозного риносинусита. Их постоянное использование противопоказано (уровень доказательности IV, класс рекомендаций D). В целом, применение назальных деконгестантов при обострении полипозного риносинусита патогенетически оправдано, но должно быть строго ограничено во времени [14].

### **1.5.2. Промывание полости носа**

Солевые растворы необходимы для разжижения секрета и проведения гигиены полости носа. Они могут использоваться в форме изотонических или гипертонических (2-3% натрия хлорид) ирригаций, имеющих преимущество в

противоотечном и увлажняющем действии на слизистую полости носа [66, 163]. Растворы используют для механического удаления секретов, пыли, аллергенов, назальных корок. 2-3% гипертонический раствор хлорида натрия имеет преимущество в противоотечном осмотическом действии на слизистую носа, несмотря на то, что он обуславливает умеренный, обратимый цилиостаз [50]. Кохрановский метаанализ позволил сделать вывод о том, что качество жизни у пациентов с ХРС улучшается при использовании промывания полости носа [85].

### 1.5.3.Муколитики

Муколитики широко применяются при лечении МВ. Для дыхательных путей при МВ применимы только топические препараты. Доказана неэффективность системных муколитиков [13, 82]. Дорназа  $\alpha$ , человеческая рекомбинантная дезоксирибонуклеаза, это препарат, эффект которого проявляется путем расщепления ДНК лейкоцитов при их накоплении и распаде в очаге воспаления, уменьшения вязкости секрета дыхательных путей у больных МВ. Доказано, что у пациентов, получающих лечение дорназой  $\alpha$ , увеличивается мукоцилиарный клиренс, при этом уменьшается воспалительный отек слизистой, в том числе и размер полипов носа, и, следовательно, понижается необходимость в проведении saniрующих хирургических вмешательств [12, 163]. Рандомизированное клиническое исследование Raynor E.M. с соавт. показало, что лечение рекомбинантной человеческой ДНазой в течение 8 недель уменьшило симптомы ХРС, а так же его КТ- и эндоскопические признаки. Однако, эффективность дорназы  $\alpha$  проявляется в зависимости от проходимости соустьей пазух [138] (уровень доказательности IIa, класс рекомендаций B). Дорназа  $\alpha$  эффективна для уменьшения патологических симптомов ХРС и удлинении положительного эффекта после хирургического лечения [81, 129].

Компрессорный ингалятор с режимом для ВОДП обеспечивает поступление аэрозолей в ОНП за счет создания градиента давления и колебаний струй воздуха, пульсирующей подачи лекарственного аэрозоля. В своих исследованиях Мартынова И.В. (2012) [13] и Mainz J. (2014) [115] выявили отчетливое уменьшение симптоматики ХРС, эндоскопической и КТ-картины у детей, получавших дорназу  $\alpha$  через компрессорную ингаляционную систему в область пазух носа.

Присутствие бактерий приводит к выделению токсичных веществ - производных гомолизина и феназинов, которые снижают частоту биений ресничек [23]. Таким образом, необходимо добиваться разжижения назального секрета в комплексе с антибактериальной терапией для восстановления мукоцилиарного клиренса (МЦК).

#### **1.5.4. Интраназальные глюкокортикостероиды**

Интраназальные глюкокортикостероиды (ИГКС) в виде спрея и капель широко используются при лечении ХРС при МВ и имеют высокую эффективность [61, 72]. ИГКС лежат в основе всех стандартизированных схем лечения ХРС как в Российских (Федеральные стандарты) так и зарубежных. Эффект препаратов основан на действии на поверхности слизистой оболочки с постепенным всасыванием и минимальной системной биодоступностью (от 0,1%), минимизацией зарегистрированных побочных эффектов, что позволяет применять их длительными курсами (до года). Хотя при МВ имеет место преобладание нейтрофильных полипов, которые теоретически не отвечают на лечение стероидами, исследования выявили положительный эффект от использования ИГКС. Он, вероятно, обусловлен противовоспалительным эффектом стероидов (уровень доказательности Ib, степень рекомендаций A). [83, 162]. Недопустимы внутриносые инъекции препаратов дексаметазона с биодоступностью 90-100%, которые приравниваются к внутривенному введению по силе проявления побочных эффектов и могут вызвать тромбоз



сосудов сетчатки глаза. Профили безопасности ИГКС неоднократно изучены в исследованиях, что нашло отражение в обзорах и клинических рекомендациях, [19, 21, 66, 75, 93].

### **1.5.5. Системные стероиды**

Системная глюкокортикостероидная (ГКС) терапия также имеет высокий уровень эффективности, но применяется реже ввиду высокого риска развития побочных эффектов, вызванных подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кохрановский обзор рандомизированных контролируемых исследований использования системных ГКС у больных МВ показал отсутствие влияния их применения на синоназальные симптомы [63]. Хотя системные кортикостероиды широко рекомендуются пациентам при ХРС, мало свидетельств об использовании у пациентов с МВ, особенно при наличии ХРС без полипоза полости носа (уровень доказательности IV, класс назначения D) [34, 75, 169].

### **1.5.6. Системная антибактериальная терапия**

Системные антибиотики являются самыми важными препаратами в лечении МВ. Антибиотики являются неотъемлемой частью лекарственной терапии риносинусита у больных МВ и в основном используются курсами по 3-6 недель [1, 7, 8, 143, 154, 157]. Согласно ретроспективным исследованиям, лекарственные препараты, такие, как ципрофлоксацин, цефтазидим и азитромицин наиболее широко применяются для профилактики и уменьшения частоты обострений ХРС [2, 129, 168, 163].

### **1.5.7. Местная антибактериальная терапия.**

Тобрамицин (группа аминогликозидов) и колистиметат настрия (группа

полимиксинов) являются ингаляционными антибактериальными препаратами для лечения инфекции легких у больных МВ [43, 90, 102]. В исследовании М. С. Berkhout с соавт. (2014) МВ [48] впервые было показано, что эти препараты безопасны в применении в форме ирригаций в полость носа и ОНП. Сывороточные уровни тобрамицина, а так же колистиметата натрия А и В оказались ниже потенциально опасных для всех пациентов и хорошо переносились пациентами как в виде монотерапии, так и в комбинации. Тобрамицин известен как эффективный препарат для пациентов с МВ для лечения ХРС, особенно после выполнения FESS [108]. Работы по изучению ингаляционного применения антибиотиков при ХРС ведутся уже давно. Исследование Lewiston N. (1991) [110] показывает, что длительная инстилляционная тобрамицина через катетеры, введенные через расширенные естественные соустья в ВЧП, снизило колонизацию пазух синегнойной палочкой. Исследование Di Ciccio M. (2014) [56] показало высокую эффективность назального спрея, содержащего 0,2% натрия гиалуроната и 3% тобрамицина в лечении бактериального риносинусита у пациентов с МВ. В исследовании Moss R.V. and King V.V. (1995) [125] на группе 32 взрослых больных МВ с синегнойной инфекцией дыхательных путей продемонстрировали значимое понижение количества рецидивов ХРС на фоне двухлетнего лечения, сочетавшего эндоскопическую полисинусотомию с последующим ежемесячным лаважем верхнечелюстных пазух тобрамицином. Aaenes K. с соавт. (2013) [31] в подобном исследовании эффективно использовали ежедневные назальные ирригации колистиметатом натрия в послеоперационном периоде в течение 6-12 месяцев, до полного прекращения образования в ОНП гнойных корок.

## **1.6. Хирургическое лечение патологии носа и околоносовых пазух при муковисцидозе**

Для пациентов с МВ оптимальным методом хирургического лечения ХРС во всем мире признана расширенная эндоскопическая функциональная риносинусхирургия (FESS-Functional Endoscopic Sinus Surgery) – малоинвазивный, органосохраняющий, физиологичный метод хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух [82]. По классификации P.J.Wormald (Австралия, 2012), расширенная FESS включает в себя полипотомию в сочетании с полисинусотомией (максимально широким вскрытием всех пораженных полипозом пазух, расширением соустьев верхнечелюстных пазух до 7 мм, вскрытием решетчатых клеток с обнажением основания черепа). Расширенный подход предполагает максимальное расширение естественных соустьев пазух с сохранением носовых раковин и стенок пазух и максимальным сохранением респираторного эпителия. Данный подход предотвращает рестенозирование соустьев и дает возможность осуществлять лаваж пазух антибактериальными препаратами, что показало свою эффективность [177]. При этом FESS не влияет на ход развития и формирование лицевого скелета черепа, что подтверждается исследованиями Senior с соавт. и Bothwell с соавт., и является очень безопасным методом, с уровнем осложнений менее 1% [106, 139]. Малоинвазивность эндоскопического подхода дает возможность проводить операции даже ослабленным пациентам [33, 141].

FESS должна выполняться пациентам с МВ с сохраняющейся назальной обструкцией на фоне проводимого консервативного лечения. Так же хирургическое лечение показано при наличии эндоскопических признаков анатомической обструкции (искривления перегородки носа, назального полипоза или полипозного изменения крючковидного отростка, медиального выпячивания латеральной стенки среднего носового хода), по причине которых

нарушается дренаж пазух носа, являются однозначными показаниями к оперативному лечению [18]. По мнению многих авторов, показания к проведению операции включают в себя наличие назальной обструкции, ринорреи, кашля, болей в области лица, взаимосвязи между синоназальными симптомами и обострениями легочной патологии, ухудшение показателей функции легких, не поддающихся медикаментозной коррекции, а так же предстоящую трансплантацию легких. [33, 99, 153].

Проведенные исследования говорят о положительном влиянии FESS на уменьшение частоты госпитализаций пациентов с МВ, уменьшение симптомов ХРС, показывают понижение роста патогенных бактерий в мокроте после FESS, особенно у тех пациентов с МВ, в образцах которых определялось видовое сходство возбудителей в мокроте и отделяемом из пазух носа (уровень доказательности III, степень рекомендаций В/С) [112, 144, 157].

Изолированная полипэктомия проводится лишь в том случае, когда ввиду общего состояния пациента время проведения операции и ее объем ограничены [119]. Радикальная хирургия при ХРС показана при осложненном синусите (внутричерепные и орбитальные осложнения), при отсутствии эффекта от FESS, при технической недоступности оперируемой зоны, наличии опухолевых заболеваний с подозрением на злокачественность.

Известно, что у пациентов с МВ имеется высокий хирургический риск вследствие наличия тяжелой легочной патологии, распространенного хронического риносинусита, анатомических изменений, вызванных предыдущими хирургическими вмешательствами, коагулопатией вследствие недостатка витамина К, панкреатических и печеночных нарушений, так же, как и пониженного нутритивного статуса. Однако, Schulte с соавт. (1998) не обнаружили высокой частоты осложнений и доказали отсутствие вреда здоровью пациентов от проведения общей анестезии при хирургических вмешательствах более 1 часа во всех 42 изученных случаях [153].

В предоперационном периоде пациентам показано проведение системной антибактериальной терапии. Послеоперационный уход включает в себя промывание полости носа, использование антибиотиков, периодическое удаление корок в полости носа [119, 146].

Несмотря на тщательное лечение, рецидивы ХРС возникают всегда, и бессимптомный период после полисинусотомии в среднем длится от 1 до 4 лет [64, 178]. Лечение имеет целью повысить качество жизни пациентов, поскольку полное излечение невозможно. Использование техники FESS сказывается очень благоприятно, даже у тех пациентов с МВ, которые имеют высокий хирургический риск, что демонстрируют проведенные исследования [83, 106, 153].

Umetsu с соавт. (1990), делают вывод о том, что хирургическое лечение ХРС без соответствующего консервативного лечения может обострять легочную патологию [168].

В своем исследовании Rickert S. с соавт. (2010) выявили значительные различия течения послеоперационного периода зависимости от степени полипоза носа – большая распространенность полипоза приводила к большей необходимости повторных хирургических вмешательств. Ученые подчеркнули тот факт, сколь мало уделяется внимания и публикуется статей об актуальной проблеме полипов носа и ОНП у больных МВ [140].

### **1.7. Хронический риносинусит при муковисцидозе и трансплантация легких**

У реципиентов, требующих трансплантации легких, самой главной и причиной заболеваемости и смертности является гнойная пневмония. Исследование Mainz J.G. с соавт. (2011г.) показало значительную корреляцию между снижением инфицирования трансплантата легкого и бактериальной колонизации ОНП (преимущественно синегнойной палочкой) после

функциональных эндоскопических операций на ОНП (FESS). Пациенты, которым была предварительно выполнена FESS перед трансплантацией легких, имели более низкую бактериальную обсемененность в околоносовых пазухах, которая коррелировала с понижением содержания бактериальных культур в лаважной бронхоальвеолярной жидкости [105, 116].

### **1.8. Патогенетическая терапия хронического риносинусита при муковисцидозе**

Модуляторы CFTR (ивакафтор (VX-770), люмакафтор (VX-809), и альталурен (PTC124) показали значительное улучшение функции легких у пациентов с МВ с определенными мутациями CFTR. Влияние этих препаратов на лечение ХРС пока не изучено, но положительный эффект не вызывает сомнений, поскольку данные препараты потенцируют дефектные хлорные каналы. Имеется клиническое наблюдение, когда 19-летняя женщина с МВ (генотип d508/G551D) отметила значительное уменьшение симптомов тяжелой формы ХРС после 15 месячного приема ивакафтора [87].

В стадии изучения находятся вопросы о возможном положительном влиянии на течение ХРС при МВ от применения от высоких доз ибупрофена [109] и лечения антагонистатами рецепторов лейкотриенов [150, 174], а так же эффект от генной терапии [170].

**ВЫВОДЫ.** Цитируя канадского ученого D.Crosier, основателя детского центра муковисцидоза в Торонто в 1958г., «успех в лечении будет зависеть от полного обследования пациента, с попыткой в дальнейшем нормализовать функции организма и поддержать их». Чем своевременнее и активнее будут лечебные мероприятия, начинаемые в детском возрасте, тем более эффективными они окажутся и тем более сохранным вырастет взрослый

пациент. Благодаря непрерывной разработке новых ферментных, топических (ингаляционных) и системных антибактериальных, муколитических и других групп препаратов, постоянной коррекции и оптимизации путей введения и их дозирования для больных МВ, а так же внедрения кинезиотерапии, амбулаторного внутривенного лечебного и профилактического курсового введения антибиотиков, а так же успешному проведению операций по пересадке легких больным МВ неуклонно улучшается прогноз даже при тяжелом течении МВ, качество и продолжительность жизни таких пациентов. Хроническая патология взрослых больных МВ представлена персистирующей гнойной инфекцией легких и верхних дыхательных путей, истощенным нутритивным статусом, приобретенными с годами в результате пожизненной медикаментозной терапии нарушениями обмена веществ и гормональными патологиями (остеопороз, сахарный диабет). Перед врачами взрослых клиник муковисцидоза стоят очень важные задачи – сохранение жизни пациентов, и зачастую – их трудоспособности, способности к самостоятельной активной деятельности дома и в социальной среде. Эти задачи очень сложны, т.к. состоят в борьбе с хронической инфекцией, осложнениями вынужденной пожизненной полипрогмазии и низким нутритивным статусом данной группы пациентов. При этом схемы лечения пациентов с МВ при различных патологиях содержат дозировки препаратов и кратность их применения более допустимых по инструкции, что диктует необходимость не только создавать, но и утверждать протоколы лечения, доказывая их оправданность и безопасность для пациентов с МВ. Такая проблема актуальна в лечении патологии легких, и наиболее остро выражена в области лечения ХРС, схемы терапии, показания к хирургическому лечению которого при МВ во всем мире не полностью определены. Мы надеемся, что с появлением новых препаратов и методов лечения ХРС положительно отразится на повышении продолжительности и качества жизни больных МВ.

## **ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Сведения о клиническом исследовании**

#### **2.1.1. Характеристика источников данных о распространенности патологии носа и околоносовых пазух среди взрослых больных муковисцидозом в РФ**

Ввиду отсутствия современной информации о структуре патологии верхних отделов дыхательных путей у взрослых больных МВ в России, перед проведением исследования было необходимо собрать сведения о вариантах патологии носа и ОНП у данной категории больных.

Большинство взрослых больных муковисцидозом нашей страны наблюдаются в лаборатории муковисцидоза и проходят систематическое стационарное лечение в отделении муковисцидоза для взрослых на базе городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева №57 (заведующая лабораторией к.м.н. Амелина Е.Л., заведующая отделением пульмонологии №2 Грачева О.Ю.) ФГУ НИИ Пульмонологии ФМБА России (ВРИО директора института института к.м.н. Шутов А.А.). За время 2015-2019 гг. нами было обследовано 348 пациентов, данная выборка имеет большую численность, размах возрастного состава равный 52 годам (от 18 до 69 лет), а так же разнообразна по регионам проживания пациентов (43 региона РФ). Ведущей патологией ВОДП у всех пациентов был определен хронический риносинусит. Полученные данные позволили говорить об актуальности проблемы ХРС как доминирующего заболевания ВОДП для взрослых больных МВ и определило цель и дальнейшие задачи нашего исследования.

На первом этапе были изучены данные историй болезни всех пациентов, осмотренных отоларингологом (348 пациентов), проведен сбор анамнеза, жалоб и сформирована соответствующая база данных. Проведение инструментального



отоларингологического обследования и хирургического лечения выполнялось в условиях Клиники болезней уха, горла и носа (директор клиники - д.м.н., профессор Свистушкин В.М.) ФГАОУ ВО Первого медицинского университета им. И.М.Сеченова (ректор – академик РАН, д.м.н., профессор Глыбочко П.В.) в 2015-2019 гг..

### **2.1.2. Организация исследования, общая характеристика пациентов, критерии включения и невключения в клиническое исследование**

Исследование было проведено в три этапа (см. таблицу 1).

Таблица 1 – Организация исследования

№	дизайн исследования	задачи исследования	количество пациентов (м/ж)	возраст
1	одномоментное	определение распространенности ХРС с/без полипов полости носа, вариантов патологии полости носа	348 (158/190)	25,8 ±6,3
2	одномоментное	определение основных клинических и КТ-признаков ХРС, взаимосвязь их с фенотипом и клинико-функциональными характеристиками легочной патологии	97 (48/49)	25,8 ±5,4

2	проспективное, открытое, рандомизирован ное исследование в двух параллельных группах в течение 12 месяцев	сравнительное исследование двух подходов к лечению ХРС (комбинированного и консервативного) по:  1) влиянию на состояние верхних отделов дыхательных путей;  2) влиянию на состояние нижних отделов дыхательных путей и на изменение воспалительных маркеров в периферической крови;  3) влиянию на количество обострений легочной патологии за год	28 (14/14)	23,8±3,94
---	--	--	------------	-----------

Объект исследования: патология полости носа и околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом.

Предмет исследования: хронический риносинусит (ХРС) с/без полипов полости носа у взрослых больных муковисцидозом.

Единицы наблюдения: 1)больные старше 18 лет с установленным диагнозом «муковисцидоз» (одномоментные - 1 и 2 этапы исследования); 2)больные муковисцидозом старше 18 лет с ХРС с полипами носа II степени с обеих сторон (3, проспективный этап исследования), см. таблицу 1.

Диагноз «муковисцидоз» у всех пациентов подтвержден положительным потовым тестом, а так же наличием двух мутаций, характерных для МВ с гене

CFTR на длинном плече 7 хромосомы, что выявлено методом генетического секвенирования. Данные взяты из Регистров больных МВ центра муковисцидоза Российской Федерации за 2015-2018гг.

Оториноларингологом осмотрено 348 больных, получающих лечение в условиях Лаборатории муковисцидоза и Центра муковисцидоза на базе ГКБ им.Д.Д.Плетнева г. Москвы. Данная выборка была сплошной и не зависела от пола, возраста, формы основного заболевания (МВ) и его тяжести, наличия или отсутствия жалоб на ЛОР-патологию. Пациенты осмотрены эндоскопически, по показаниям выполнена компьютерная томография пазух носа. Группа пациентов, выполнявших КТ околоносовых пазух в период с 2015 по 2019гг. и не имевших в анамнезе полисинуситомии, (97 пациентов), составила выборку для второго этапа одномоментного исследования, выборка так же являлась сплошной.

Из общего количества пациентов, обследованных оториноларингологом, 86 человек (24,7 %), имели хронический риносинусит с полипами носа II степени с обеих сторон. Согласно критериям включения, 54 пациентам с ХРС и ПН II степени было предложено участие в данном исследовании. Группа больных из 28 человек, подписавшая информированное согласие, вошла в проспективный этап нашего исследования по сравнению эффективности двух методов лечения ХРС с полипами полости носа.

Критериями включения в исследование явились:

1) ранее установленный диагноз «муковисцидоз» у пациента (на основании клинической картины, положительного результата потового теста, а так же наличия двух характерных мутаций в гене, кодирующем CFTR);

2) наличие диагноза «хронический риносинусит» (на основании эндоскопических, рентгенологических признаков по данным компьютерной

томографии (полипы в области пазух и полости носа) критериев хронического риносинусита согласно EPOS 2007);

- 3) возраст пациентов от 18 лет;
- 4) возможность проводить исследование в стационарных условиях;
- 5) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- б) комплаентность пациентов.

Критериями невключения в исследование явились:

- 1) возраст пациентов до 18 лет;
- 2) наличие доброкачественных и злокачественных новообразований околоносовых пазух;
- 3) врожденные пороки развития и острые воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей;
- 4) наличие в анамнезе или в настоящее время признаков клинически значимого неконтролируемого заболевания любого органа или системы органов (инфекционные заболевания, активный туберкулез, онкологические заболевания и т.д.);
- 5) наличие в анамнезе психических заболеваний, алкоголизма, значимого снижения интеллекта, которые могут ограничивать законность информированного согласия или исказить интерпретацию результатов исследования;
- б) участие в каком-либо другом клиническом исследовании за предыдущие 3 месяца;
- 7) беременность или период лактации.

Критериями исключения из исследования в процессе периода наблюдения явились:

- 1) появление в процессе лечения критериев исключения;

- 2) индивидуальная непереносимость проводимого лечения;
- 3) проведение трансплантации легких пациенту;
- 4) резкое прогрессирование легочной патологии пациента или развитие осложнений со стороны легких, сопровождающихся легочным кровотечением, ателектазом и выраженной дыхательной недостаточностью;
- 5) решение пациента прекратить участие в исследовании.

Все больные получали лечение легочной патологии и заболеваний пищеварительной системы (в зависимости от формы МВ: легочная или легочно-кишечная) согласно современным международным и российским рекомендациям. Антибактериальная терапия болезни легких (системная и топическая через компрессорный небулайзер) была подобрана индивидуально с учетом состава микрофлоры мокроты с чувствительностью к антибиотикам. Пациенты получали и так же ингаляционные глюкокортикостероиды, топические муколитики в нижние отделы дыхательных путей, панкреатические ферменты, гепатопротекторы, поливитамины.

### **2.1.3. Общая характеристика пациентов исследования распространенности патологии носа и околоносовых пазух у 348 взрослых больных муковисцидозом**

Общая характеристика исследуемой группы в 348 человек представлена в таблице 2. Количественные и порядковые представлены как среднее значение  $\pm$  среднеквадратичное отклонение, либо медиана (межквартильный размах (МКР)). Номинальные переменные представлены в процентах.

Таблица 2 – Основные характеристики исследуемой группы из 348 пациентов

показатель	всего	мужчины	женщины
количество	348	158	190
возраст (годы)	25,8 ±6,3	26,0±6,3	25,7±6,5
медиана (МКР)	25 (67)	25 (51)	25(49)
генотип			
тяжелый (%)	231 (66,3)	104 (65,8)	126 (66,2)
мягкий (%)	117 (33,7)	54 (34,2)	64 (33,8)
ФЖЕЛ(% от должного)	70,6±24,8	70,7±24,9	70,6±24,7
ОФВ1(% от должного)	54,9±24,1	55,1±25,8	54,7±22,7

Значимых различий между группами различного пола по всем представленным параметрам не выявлено  $p < 0,001$ .

#### **2.1.4. Общая характеристика пациентов исследования основных признаков компьютерной томографии околоносовых пазух, характерных для взрослых больных муковисцидозом, на основании анализа 97 томограмм**

На основании изученных компьютерных томограмм пазух носа (мультиспиральной или конусно-лучевой) 97 пациентов, не имевших в анамнезе синустомии, были изучены анатомические особенности и варианты строения ОНП и структур среднего носового хода у взрослых пациентов с МВ, а так же распространенность синуситов с вовлечением различных пазух носа.

Группу составили пациенты от 17 до 44 лет (средний возраст=25,8 ±5,4 лет), из них 48 (48,5%) мужчин. Преобладали пациенты с тяжелым генотипом (67 (69,1%)). Показатели спирометрии: ФЖЕЛ от 24 до 114 % от должного (средняя ФЖЕЛ = 68,53±23,2 %), ОФВ1 от 17 до 110 % от должного (средний ОФВ1 = 49,57±23,2%). В составе микрофлоры мокроты грамположительная флора и MRSA определялась у 38 (39,2%) от общего количества пациентов,

грамотрицательная неферментирующая микрофлора – у 72 (74,2%), В.серасіа – у 12 (10,2%). В 26 (13,4%) случаях инфекция являлась смешанной.

### **2.1.5. Общая характеристика пациентов исследования по сравнению эффективности комбинированного (хирургического и консервативного) и консервативного методов лечения хронического риносинусита в двух параллельных группах по 14 человек**

В исследование вошли 28 человек старше 18 лет из различных регионов России (Москва, Санкт-Петербург, а так же Центрального, Сибирского, Северо-Кавказского, Уральского, Приволжского, Южного, Дальне-Восточного, Ханты-Мансийского автономных округов, республик Мордовия и Татарстан). Выборка из 28 пациентов была рандомизирована методом случайных чисел при помощи программного обеспечения SPSS-21 (SPSS Inc., США) на две группы по 14 человек. Соотношение по возрасту, полу, тяжести генотипа всех пациентов, включенных в исследование, представлено в таблице 3. Обе группы являются сопоставимыми по всем основным признакам.

Таблица 3 – Основные антропометрические, анамнестические, клинические показатели, характеризующие исследуемые группы

<u>показатель</u>	вся выборка	группа 1 (операция+к онсервативн ое лечение)	группа 2 (консервати вное лечение)	t (критерий Стьюдента для независимых выборок); р (достоверность различия групп 1 и 2)
общее число, N	28	14	14	-
возраст пациентов (годы)	23,75±3,9 4	23±3,8	24,5±4,0	t=-1,007; p=0,323

пол (%):				-
мужской	50	57,1	42,9	
женский	50	42,9	57,1	
генотип (%):				-
тяжелый	60,71	64,3	57,1	
мягкий	39,29	35,7	42,9	
возраст постановки диагноза (месяцы): среднее±стандарт ное отклонение медиана (МКР)	55,0±61,9  24(239)	51±67,3  18,5(239)	59±58,2  30(155)	t=-0,342; p=0,735
пациенты, которым диагноз «муковисцидоз» установлен во взрослом возрасте	1 (3,55% от 28)	1(7,1% от 14)	0	-
легочно- кишечная форма заболевания N (%)	26 (92,8% от 28)	12 (85,8% от 14)	14 (100%)	-
легочная форма заболевания N (%)	2 (7,1% от 28)	2 (14,2% от 14)	0 (0%)	-
индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	17,8±2,54	18,3±2,8	17,35±2,3	t=0,973; p=0,34
иммуноглобулин				



Е общий (МЕ/мл) среднее±станд.от клонение медиа́на (МКР)	66,2±115, 75 24,5(548, 91)	26,4±51,65  9,9 (201)	106,2±147,4  59(546)	t=-1,912; p=0,067
ФЖЕЛ (% от должного)	76,3±22,9 5	75,9±25,7	76,8±20,71	t=-0,109; p=0,914
ОФВ-1 (% от должного)	55,1±26	54,0±25,5	56,1±27,4	t=-0,212; p=0,834
сатурация периферической крови (% от должного)	92,1±5,1	92,2±2,7	92±6,8	t=0,145; p=0,886
скорость оседания эритроцитов венозной крови (мм/час) медиа́на (МКР)	26,9±24,7  21,5 (121,0)	24,85±17,23  29,5 (48,0)	28,85±31,0  19,0(121,0)	t=-0,422; p=0,676
С-реактивный белок венозной крови (мг/мл) медиа́на (МКР)	30,2±35,0 8 17,45 (164,9)	19,6±23,6  10,35 (80,6)	40,75±41,92  26,5(161,44)	t=-1,643 p=0,112
содержание лейкоцитов в венозной крови (N 9/л) медиа́на (МКР)	8,44±2,91  7,9 (9,8)	8,7±3,1  7,95 (9,7)	8,17±2,8  7,85 (8,4)	t=0,479; p=0,636





значение в каждой группе составляет 24,5 кг /м3. Это говорит о низком нутритивном статусе пациентов. Показатели спирометрии – ФЖЕЛ, ОФВ1 так же значительно понижены в обеих группах и в среднем составляют 76,3±22,95 (%ФЖЕЛ) и 55,1±26 (% ОФВ1), данные показатели говорят о наличии бронхообструктивного синдрома у большинства пациентов. Распределение степени бронхообструкции среди пациентов в группах (по значению ОФВ1) представлено в таблице №4.

Таблица 4 – Количество пациентов с различной степенью бронхообструкции в группах исследования

Степень бронхиальной обструкции (по ОФВ1 в % от должного)	Группа №1 N (% от количества человек в группе)	Группа №2 N (% от количества человек в группе)
Резко выраженная (<35%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)
Выраженная (35-49%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)
Среднетяжелая(50-59%)	0 (0%)	0 (0%)
Умеренная (60-69%)	2 (14,3%)	0 (0%)
Легкая (70-79%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)
Отсутствует (>80%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)

Разброс значений иммуноглобулина (ИГ) Е крови высок в обеих группах, при этом достоверных различий его средних значений между группами нет.

В обеих группах представлены пациенты как с «тяжелым», так и «мягким» генотипом.

Таким образом, из приведенных данных видно, что исходно обе группы достоверно не различаются по основным анамнестическим, антропометрическим и клиническим характеристикам. У одного пациента в группе №1 диагноз «муковисцидоз» был установлен после 18 лет, у всех

остальных 27 пациентов – в детском возрасте. У двух пациентов из группы №1 имеется легочная форма муковисцидоза (это совпадает в обоих случаях со среднетяжелым течением муковисцидоза). У 12 пациентов группы №2 и 14 пациентов группы №1 имеется легочно-кишечная форма муковисцидоза, что во всех случаях совпадает с тяжелым течением заболевания.

Структура сопутствующей патологии и осложнений основного заболевания представлена в таблице № 3 и 4.

Таблица 5 – Структура сопутствующей патологии

патология	число случаев в группе № 1 (% от числа пациентов в группе)	число случаев в группе № 2 (% от числа пациентов в группе)
диффузные бронхоэктазы	12 (85,7%)	14 (100%)
диффузный пневмосклероз	10 (71,4%)	14 (100%)
бронхиальная астма	1 (7,1%)	0 (0%)
хронический панкреатит	9 (64,3%)	14 (100%)
хроническая панкреатическая недостаточность	10 (71,4%)	13 (92,9%)
хронический холецистит	1 (7,1%)	2
хронический гастродуоденит	3 (21,4%)	4 (28,6%)
вторичный остеопороз	1 (7,1%)	1 (7,1%)
гипотиреоз	0 (0%)	2 (14,3%)
белково-энергетическая	4 (28,6%)	4 (28,6%)

недостаточность		
гепатоспленомегалия	1 (7,1%)	2 (14,3%)
цирроз печени	1 (7,1%)	0
гломерулонефрит хронический	1 (7,1%)	1 (7,1%)
хронический вирусный гепатит (В,С)	1 (7,1%)	1 (7,1%)
хронический риносинусит с полипами носа 2 степени с обеих сторон	14 (100%)	14(100%)
синдром интестинальной обструкции	0 (0%)	1 (7,1%)

Таблица 6 – Осложнения заболевания легких для обеих групп

осложнение	число случаев в группе № 1 (% от числа пациентов в группе)	число случаев в группе № 2 (% от числа пациентов в группе)
рецидивирующее кровохаркание	2 (14,3%)	2 (14,3%)
пневмоторакс (в анамнезе)	1 (7,1%)	1 (7,1%)
легочная гипертензия НК 1	0 (0%)	2 (14,3%)

Пациенты обеих групп имеют схожее распределение частоты осложнений легочной патологии, а так же схожую сопутствующую патологию, наиболее распространенной является бронхолегочная патология (100%), заболевания поджелудочной железы (64,3%), хронический риносинусит (100%). Из осложнений гнойно-обструктивного бронхита с бронхоэктазами в обеих группах одинаково часто встречается рецидивирующее кровохарканье (14,3%) и пневмоторакс в анамнезе (7,1%).

В таблице 7 представлена антибактериальная системная и топическая терапия инфекции нижних дыхательных путей, которую получали пациенты обеих групп в течение всего периода наблюдения.

Таблица 7 – Легочная инфекция и антибактериальная терапия (системная и ингаляционная в НОДП) у пациентов обеих групп

группы	пациенты (N)	преобладающий в	системная антибактериальная терапия (АБТ) (комбинации)							топическая АБТ *(в область нижних дыхательных путей) *каждый препарат используется 28 дней с перерывом 28 дней			
			мокроты	цефтазидим	меропенем	левофлоксацин	тиетинаксим	полимиксин В	тиамолон	амбикал	биотол	тобрамицин	колистатин
1		мокроты микроорганизмов	цефтазидим	меропенем	левофлоксацин	тиетинаксим	полимиксин В	тиамолон	амбикал	биотол	тобрамицин	колистатин	тиамфеникол

1	Achr. spp.	+	+	+					+		+	
2	P.aeru ginosa		+								+	
3	Achr. spp.		+						+	+		
4	P.aeru ginosa	+						+	+			+
5	B.cepta cia c.	+	+		+				+			+
6	B.cepta cia c.						+		+			+
7	P.aeru ginosa		+			+		+			+	
8	Klebs. spp.		+	+						+		
9	S.aure us		+	+						+		
10	S.aure us		+	+						+		
11	P.aeru ginosa	+	+	+				+			+	
12	P.aeru ginosa	+				+		+		+		
13	S.aure us	+		+			+					+
14	B.cepta cia c.	+						+	+	+		



2	1	P.aeru ginosa	+						+		+		
	2	P.aeru ginosa	+						+		+		
	3	Achr.s pp.	+	+					+		+	+	
	4	B.cepta cia c.	+	+		+				+			+
	5	P.aeru ginosa		+			+				+		
	6	P.aeru ginosa	+						+			+	
	7	B.cepta cia c.		+			+			+			+
	8	P.aeru ginosa		+					+			+	
	9	P.aeru ginosa		+								+	
	10	P.aeru ginosa	+	+					+		+		
	11	P.aeru ginosa		+					+			+	
	12	P.aeru ginosa		+	+	+						+	
	13	P.aeru ginosa	+	+	+	+					+	+	
	14	P.aeru ginosa		+					+		+		

Все пациенты обеих групп с легочно-кишечной формой заболевания (N=26) получали лечение патологии желудочно-кишечного тракта, постоянно принимали урсодезоксихолиевую кислоту 1000 мг в сутки и панкреатические ферменты 120000 ЕД в сутки. По показаниям пациенты получали гепатопротекторы, препараты кальция и поливитамины.

Среди основных возбудителей легочной инфекции (результаты исследования мокроты, - см. рисунок 3), в обеих группах преобладала *P.aeruginosa*: в группе № 1- у 5 пациентов (35,1%), в группе №2 – у 11 пациентов (78,5%). Тяжелая инфекция, вызванная *B.ceracia complex* встречалась в группе №1 у 3 (21,4%) пациентов, в группе №2 - у 2 (14,2%) пациентов; *Achromobacter spp.* - в группе №1 у 2 (14,2%) пациентов, в группе №2 – у 1 (7,1%) пациента.

Антибактериальную терапию легочной патологии в обеих группах пациенты получали, согласно рекомендациям Национального консенсуса по муковисцидозу и показателям чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, как видно из приведенной выше таблицы. Так, при наличии в мокроте *S. aureus*, для системного лечения пациенты обеих групп получали комбинации меропенема, левофлоксацина и тиамфеникола, при этом ингаляционно применяли тиамфеникол или тобрамицин. Для лечения синегнойной инфекции использовались различные комбинации меропенема, левофлоксацина, полимиксина В, амикацина, тиенама системно, а так же ингаляционные формы колистиметата натрия и тобрамицина поочередно по 28 дней с перерывами 28 дней. Для лечения инфекции, вызванной *B. ceracia c.*, в обеих группах применяли системно меропенем, цефтазидим, тиенам, амикацин, бисептол, при этом ингаляционно – тиамфеникол или тобрамицин. Для санации *A. xylosoxidans* использовали системно те же препараты, что для лечения и *B. ceracia c.*, ингаляционно использовали тобрамицин и колистин. Ингаляционные препараты назначались в стандартных дозировках, рекомендованных в их

инструкциях, системные антибиотики по показаниям использовались в максимально допустимых дозах, все вводимые дозировки отражены в Национальном консенсусе по муковисцидозу [ссылка]. Все пациенты получали базисную комбинированную антибактериальную терапию системно при обострениях легочной патологии и ингаляционно постоянными прерывистыми или непрерывными курсами в течение всего периода наблюдения. Все антибактериальные препараты подбирались индивидуально для каждого пациента с учетом чувствительности микроорганизмов мокроты и особенностей клинического течения основного заболевания, сопутствующей патологии и наличия аллергических реакций в анамнезе.

#### **2.1.6. Дизайн и структура исследования**

Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый медицинский университет им. И.М.Сеченова до начала этапа набора пациентов.

Для выполнения поставленных целей и задач исходно перед проведением первого этапа одномоментного исследования всем 348 больным с МВ проводилось эндоскопическое исследование полости носа, сбор жалоб и анамнеза, по показаниям выполнялась КТ околоносовых пазух. Так же оценивался генетический, респираторный и микробиологический статус НОДП. На основании полученных данных сделаны выводы о частоте распространенности ХРС и его форм среди изученной выборки больных, в соответствии с генетическим, респираторным и микробиологическим статусом для получения выводов о взаимосвязи данных показателей. Сделаны выводы о распространенности вариантов патологии полости носа среди взрослых больных МВ.

97 пациентов из данной выборки, не имевшие в анамнезе синусотомии, выполнили компьютерную томографию ОНП, они были выделены в отдельную

группу, где проводилось одномоментное исследование оценки характерных КТ-признаков ХРС для взрослых больных МВ. Изучались характерные для МВ рентгенологические признаки синусита и патологии полости носа, степень затенения ОНП (оценивалась по модифицированной шкале Lund-Mackay), а также взаимосвязь этих признаков с частотой обострения ХРС, наличием грамотрицательной микрофлоры в легких, тяжестью мутаций МВ.

В проспективном, открытом, рандомизированном, сравнительном исследовании в параллельных группах продолжительностью 12 месяцев приняли участие 28 человек. Проводилось сравнение двух подходов к ведению ХРС. Выборка была случайной, не играли роли возраст, пол, форма МВ и тяжесть мутации CFTR, нутритивный статус, респираторный легочной статус и состав микрофлоры легких. Обязательным критерием включения в группу явилось наличие хронического риносинусита с полипами носа II степени с обеих сторон (исходный эндоскопический статус полости носа у всех пациентов был примерно одинаков), от каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Использованы следующие данные из истории болезни каждого пациента: год рождения, пол, возраст постановки диагноза, форма МВ, индекс массы тела, количество обострений легочной патологии за предыдущий год, генетический статус («тяжелая» или «мягкая» комбинация мутаций в гене CFTR), данные спирометрии (форсированная жизненная емкость легких ФЖЕЛ и объем форсированного выдоха на 1-й секунде - ОФВ-1). На старте исследования 28 пациентам было проведено обследование: собраны анамнез и жалобы, проведена эндоскопия полости носа, передняя активная риноманометрия (ПАРМ), компьютерная томография околоносовых пазух с оценкой степени их затенения в баллах по Lund-Mackay, культуральное исследование мокроты, исследование мукоцилиарного клиренса, определен уровень иммуноглобулина Е, С-реактивного белка, количества

лейкоцитов периферической крови и скорости оседания эритроцитов (маркеры воспалительного процесса), а так же уровень сатурации гемоглобина кислородом (SpO<sub>2</sub>).

Далее пациенты при помощи генератора случайных чисел программы SPSS-21 были разделены на 2 равные по числу группы (по 14 человек). Пациенты обеих групп продолжали получать базисную терапию патологии легких и пищеварительной системы.

Пациенты каждой группы получали лечение ХРС по двум различным протоколам. Первой группе была выполнена расширенная синусотомия, полипотомия носа, при выраженной деформации перегородки нососептопластика. Полученный операционный материал во всех случаях исследовался гистологически. Интраоперационно у пациентов группы №1 был выполнен забор материала для микробиологического исследования из одной из верхнечелюстных пазух. Пациентам группы №2 оперативное лечение не проводилось, забор содержимого одной из верхнечелюстных пазух был выполнен в этом случае методом пункции пазухи и промывания ее стерильным физиологическим раствором.

Далее обе группы пациентов получали медикаментозное лечение ХРС по одинаковой схеме с последующими контрольными визитами через 3, 6 и 12 месяцев лечения. Через 3 и 6 месяцев от начала лечения у пациентов обеих групп изучался местный статус, жалобы, проводилось инструментальное и лабораторное обследование для контроля эффекта от проводимого лечения ХРС. Через год от начала лечения определялось количество обострений легочной болезни за истекший год, результат сравнивался с аналогичным показателем за год, предшествовавший началу лечения. Все сведения и диагностические данные, полученные в ходе исследования в различные сроки наблюдения, заносились в индивидуальную регистрационную карту (см. таблицу 8 «Обследование пациентов в ходе проспективного исследования»).

Таблица 8 – Обследование пациентов в ходе проспективного исследования

обследования	исходно	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.
жалобы (ВАШ дыхание, обоняние, SNOT-22)	да	нет	да	нет
показатели крови (лейкоциты, СОЭ, СРБ)	да	нет	да	нет
МЦК	да	нет	да	нет
бактериологический анализ мокроты и содержимого ОНП	да	нет	да	нет
ФЖЕЛ, ОФВ-1	да	нет	да	нет
КТ ОНП	да	нет	да	нет
эндоскопия полости носа	да	да	да	нет
ПАРМ	да	нет	да	нет
количество обострений за год	нет	нет	нет	да

## **2.2. Методы проводимого исследования**

### **2.2.1. Методы одномоментного исследования**

#### **2.2.1.1. Методы одномоментного исследования оценки распространённости патологии полости носа и околоносовых пазух у взрослых больных МВ**

На этом этапе изучались данные историй болезни 348 пациентов Центра муковисцидоза на базе 57 ГКБ, откуда были получены сведения о генотипе пациентов, данные культурального исследования мокроты, данные спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1). В ходе сбора анамнеза отмечалась частота обострений легочной патологии и ХРС в течение предыдущего года, наличие хирургического лечения ХРС в анамнезе. Проводился статистический анализ данных (см. главу 2.6).

#### **2.2.1.2. Методы одномоментного исследования определения основных клинических и КТ-признаков ХРС**

Изучались данные из регистров по муковисцидозу о поле, возрасте, генотипе пациентов, составе микробиоты мокроты, данным спирометрии, количеству обострений ХРС и легочной патологии за год из историй болезни 97 пациентов, выполнивших КТ околоносовых пазух в период 2015-2019гг.. Были оценены следующие признаки КТ ОНП:

1) степень затенения пазух носа по модифицированной шкале Lund-Маскау (тотальное затенение пазухи оценивалось в 2 балла, пристеночное – в 1 балл, аплазия – в 1 балл, отсутствие затенения – 0 баллов, блокада среднего носового хода оценивалась в 2 балла, ее отсутствие – в 1 балл);

2) наличие гипоплазий (агенезий) всех групп ОНП, согласно характерным для агенезий признакам: понижение размера пазух, ремодуляция

(утолщение) стенок пазух, ровные и четкие контуры стенок пазух, расширение полости носа. Для верхнечелюстных пазух при оценке наличия гипоплазии так же отмечалось присутствие утолщения нижней стенки (отсутствие альвеолярной бухты синуса), отсутствие втяжения в просвет пазухи латеральной и передней стенок;

3) характер содержимого ОНП оценивался специалистом КТ согласно следующим критериям: для нормальной слизистой оболочки пазухи носа характерна плотность 20-25 ед.НУ, для отечной слизистой (и отечных полипов) – 10-15 ед.НУ, для фиброзированных полипов и плотного гнойного содержимого 40-60 ед.НУ. Отмечалось наличие образований в околоносовых пазухах с округлым контуром, неоднородность содержимого пазух, наличие в толще содержимого пазух уплотнений экссудата и пузырьков воздуха, что указывало на полипозно-гнойный процесс [24].

Проводилась оценка характерных для МВ патологических изменений анатомии среднего носового хода: медиального пролапса латеральной стенки полости носа, гиперплазии крючковидного отростка, расширения решетчатой воронки, а так же наличия искривления перегородки носа и гипертрофии нижних носовых раковин. Проводился статистический анализ полученных данных (см. главу 2.2.3).

### **2.2.2. Методы сравнительного проспективного исследования двух подходов к лечению ХРС (комбинированного и консервативного).**

Для регистрации информации была разработана оригинальная регистрационная карта, куда вносились все собранные в ходе исследования данные о пациенте (см. приложение 1).



## **Жалобы (в форме анкетирования), сбор анамнеза и осмотр оториноларингологом**

Проводился тщательный сбор жалоб пациентов, вследствие частой недооценки пациентами своего ЛОР-статуса для эффективного сбора жалоб использовались шкалы и тесты.

Для оценки обоняния и носового дыхания использовались визуально-аналоговые шкалы «дыхание» и «обоняние», в баллах от 0 до 10. Интерпретация ВАШ: 1-3 – слабая выраженность, 3-7 – средняя выраженность симптома, 7-10 – сильная выраженность симптома, 10 – максимальное проявление признака.

Для оценки основных симптомов ХРС использовался опросник Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). Этот стандартный опросник отражает связь здоровья с качеством жизни при заболеваниях носа и ОНП (Piccirillo, 2002г.). Состоит из 20 вопросов, характеризующих признаки ХРС, а так же связанные с ним нарушения сна, эмоционального фона и социальной роли (см. приложение 2). Степень выраженность симптомов пациенты оценивают по 6-балльной шкале (от 0 до 5). Hopkins с соавт. в 2009г. исследовали опросник на 3128 пациентах и рекомендовали его для рутинного использования (2009г., The Royal College of Surgeons of England). Подготовка и перевод материала на русский язык осуществлены в Клинике доктора Коренченко (Самара) к.м.н. Е.А. Сухачёвым и к.м.н. М.В. Гришаевой под редакцией д.м.н., профессора С.В. Коренченко.

Из данных анамнеза особое внимание уделялось наличию проявления ХРС в детском возрасте, предшествующим лечебным мероприятиям (регулярность наблюдения ЛОР-врачом, регулярность использования ИГКС, наличие хирургических манипуляций и оперативных вмешательств в области носа и ОНП). При осмотре лица обращалось внимание на форму наружного носа (наличие гипертелоризма), на наличие проптоза (выступание глазных

яблок), наличие локального отека и гиперемии мягких тканей в зоне проекции верхнечелюстных и лобных пазух, а так же на наличие болезненности при пальпации в области переносицы, верхних челюстей, зоны надбровных дуг (усиливающиеся при наклоне головы вперед), болей в области висков и затылка.

Эндоскопическое исследование полости носа осуществлялась в диагностическом кабинете клиники болезней уха, горла и носа Сеченовского Университета при помощи эндоскопической системы Karl Storz с возможностью видео - и фотодокументирования. Использовались ригидные диагностические эндоскопы диаметром 2,4 мм с углом наклона линзы 0 град., 30 град., 45 град., 70 град. При осмотре обращалось внимание на гиперемию, отек слизистой полости носа, наличие и цвет (прозрачность) отделяемого в носовых ходах (каждый признак оценивался в баллах от 0-отсутствие признака проявление до 10-максимальное проявление признака).

Осмотр полипов в полости носа и пальпация их при помощи пуговчатого зонда позволяли дифференцировать полипы и полипозно измененные средние носовые раковины, а так же определить степень фиброза полипов (что имело место при длительно текущем процессе и наличии полипотомий в анамнезе). По классификации Johansen L.V. (1993г.) [93, 161] существуют следующие степени полипоза полости носа, согласно размеру: 0 степень – отсутствие полипов в полости носа, I степень – полипы в области среднего нового хода, решетчатой воронки; II - полипы в среднем и верхней части общего носового хода (располагаются не ниже середины нижней носовой раковины), III – полипы тотально занимают полость носа.

### **Лабораторные показатели**

Из историй болезни пациентов отделения муковисцидоза для взрослых и индивидуальных карт лаборатории муковисцидоза взяты показатели

иммуноглобулина Е, показатели количества лейкоцитов крови (% гранулоцитов), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации в врови С-реактивного белка – основных маркеров активного воспалительного процесса.

### **Исследование мукоцилиарного клиренса**

«Сахариновый тест» – на слизистую полости носа пациента наносились несколько кристаллов сахарина, засекалось время до появления у него во рту сладкого привкуса. Норма - появление этого привкуса через 5-7 минут от начала процедуры (С.З.Пискунов, 1996г.).

### **Бактериологическое исследование мокроты и содержимого верхнечелюстных пазух**

Для культурального исследования у каждого пациента были получены образцы мокроты и аспирата из верхнечелюстной пазухи, взятого непосредственно из пазухи методом ее диагностической пункции (у пациентов группы №1 для понижения травматизации слизистой и вследствие блокады среднего носового хода полипами материал из верхнечелюстных пазух получали интраоперационно). Полученные пары образцов мокроты и аспирата из ВЧП исследовались в Лаборатории микробиологии ГБОУ здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М.Филатова Департамента здравоохранения города Москвы» или в Лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материал от больных получали в 57 ГКБ или в клинике болезней уха, горла и носа Сеченовского университета и транспортировали в НИИЭМ

им. Н.Ф.Гамалеи и в 15 ГКБ на специализированном транспорте (с соблюдением всех норм температурного и временного режима).

Диагностически значимой считали концентрацию колониеобразующих единиц более 10 /мл, для *S. aureus* - 10<sup>4</sup>/мл. Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли при помощи диско-диффузионного метода, в соответствии рекомендациями NCCLS.

### **Показатели функции внешнего дыхания**

Исследование функции внешнего дыхания проводилось одним специалистом на аппарате «Master Screen Body» (Erich Jaeger GmbH, Германия). Оценивались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха (за первую секунду) (ОФВ-1).

### **Компьютерная томография околоносовых пазух**

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) (или конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ)) околоносовых пазух. Исследования осуществлялись двукратно (перед началом лечения и через 6 месяцев после его начала) в отделении компьютерной томографии ГКБ им. Д.Д.Плетнева на сертифицированном аппарате мультиспиральном томографе Toshiba Aquilion PRIME толщиной среза 0,5 мм. Так же принимались результаты МСКТ или КЛКТ, проведенных иногородним пациентам по месту жительства, на официальных бланках, с подписью врача и печатями учреждений. Анализ компьютерных томограмм проводился отоларингологом и специалистом кабинета компьютерной томографии 57 ГКБ им. Д.Д.Плетнева независимо друг от друга. При описании КТ характеризовались параметры,

изложенные в главе 2.2.1.2 (см. выше). Оценивалась степень затенения пазух носа, характер содержимого пазух и изменения их слизистой оболочки, наличие и распространенность полипоза полости носа, степень obturации полипами среднего носового хода и остиомеатального комплекса. Полученные обоими специалистами количественные показатели пересчитывались по формуле  $A=(A1+A2)/2$ , где  $A1$  – результат оценки ЛОР-врачом,  $A2$ -результат оценки специалистом КТ.

### **Передняя активная риноманометрия**

Передняя активная риноманометрия (ПАРМ) – метод измерения проходимости полости носа и сопротивления, оказываемого носовыми структурами вдыхаемому воздуху. Поводилось на аппарате Rhinostream manometer Interacoustics (№5000000100202), находящемся на балансе клиники болезней уха, горла и носа УКБ № 1 им.И.М.Сеченова. Оценивался суммарный объемный поток (см<sup>3</sup>/с) и суммарное сопротивление воздушному потоку (с х Па/см<sup>3</sup>). ПАРМ объективно демонстрирует проходимость полости носа для вдыхаемого воздуха, характеризуя анатомическое и функциональное состояние полости носа. Как говорилось выше, искривление перегородки носа (рис. №1), значимое для показателей ПАРМ, наблюдалось у двух пациентов в группе №1 и было устранено в ходе операции. В группе №2 выраженных искривлений перегородки носа не имелось, и показатели ПАРМ характеризуют в большей степени состояние носовых раковин распространенность полипоза полости носа.

### **Сатурация гемоглобина крови кислородом**

Сатурация гемоглобина крови кислородом определялась в условиях Центра муковисцидоза 57 ГКБ методом чрескожной пульсоксиметрии при

помощи пульсоксиметра Опух (Nonin) в положении «сидя» после достаточного отдыха.

### **2.2.3. Статистическая обработка полученных данных**

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета программ SPSS-21 (SPSS Inc., США). Для всех категорий данных определялось среднее значение  $\pm$  среднеквадратичное отклонение, а так же медиана (межквартильный размах). Для сравнения достоверности средних значений и медиан использовалось вычисление t-критерия Стьюдента для парных и непарных выборок. Достоверными считались различия при  $p < 0,001$  (очень высокая степень достоверности),  $p < 0,05$  (высокая степень достоверности). Для оценки категориальных переменных использовалось процентное соотношение. Применялся двусторонний корреляционный анализ по Пирсону для определения взаимосвязи двух признаков.

### **2.3. Методы лечения, использованные в работе**

После проведения обследования пациентам группы №1 (N=14) была проведена операция (расширенная FESS) - эндоскопическая полипотомия носа и расширенная полисинусотомия. Расширенная полисинусотомия, согласно критериям P.J. Wormald [177] (см. главу 1.6), включала в себя удаление полипозных масс из полости носа и околоносовых пазух, максимальное расширение естественные соустья верхнечелюстных (до 7мм), санацию лобно-носового и сфеноэтмоидального кармана для обеспечения доступа к лобной и клиновидной пазухе (при ее наличии), вскрытие и санацию клиновидных пазух (при их наличии) и передних и задних решетчатых клеток. Двум пациентам, имевшим выраженную девиацию перегородки носа, была выполнена септопластика. Образцы полипов, полученные в ходе операции от 14

пациентов, исследованы гистологически. В ходе операции всем пациентам был выполнен забор материала из ВЧП методом промывания стерильным физиологическим раствором для проведения культурального исследования. Операция проводилась в условиях общего обезболивания (эндотрахеальный наркоз у 3 (21,4%) пациентов), или местной анестезии с контролируемой седацией в 11 (78,6%) случаях при наличии противопоказаний к проведению интубации, обусловленных степенью дыхательной недостаточности или патогенностью микрофлоры легких (обычно – сочетание обоих признаков).

На старте исследования пациентам группы №2 (N=14) был выполнен забор материала для культурального исследования из одной из ВЧП методом ее пункции.

С 1-го дня после лечения (со дня проведения операции) пациенты обеих групп получали меропенем 6 мг в сутки внутривенно капельно 10 дней.

С 11-го дня лечения пациенты обеих групп получали местное лечение хронического риносинусита по одинаковой схеме в течение всего периода наблюдения:

1) мометазона фуруат в терапевтической дозировке 400 мкг/сутки в виде назального спрея в течение 6 месяцев с последующим перерывом полгода;

2) ингаляции препаратов в область полости носа и околоносовых пазух при помощи компрессорной ингаляционной системы PARI SINUS<sup>TM</sup> (режим для пазух носа) в течение года в следующем временном режиме:

1. 2,5 мг дорназы а 1 раз в сутки постоянно в течение 12 месяцев;

2. 3 мл 3% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки постоянно в течение 12 месяцев;

3. антибактериальные препараты, разрешенные к ингаляционному и внутриполостному введению с учетом микробного пейзажа околоносовых пазух курсами по 28 дней с перерывами 28 дней в течение года (см. таблицу 9

«Подбор местной антибактериальной терапии для лечения хронического риносинусита»).

Таблица 9 – Подбор местной антибактериальной терапии для лечения хронического риносинусита

представители микробной флоры	топический антибактериальный препарат	суточная дозировка
<i>S.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i>	тобрамицин	300 мг/сутки (по ½ дозы 2 раза в сутки)
	диоксидин 1% (антибактериальный химиопрепарат)	3 мл/сутки
<i>P.aeruginosa</i>	колистиметат натрия	2 млн. ЕД/сутки (по ½ дозы 2 раза в сутки)
<i>B.ceracia complex</i> , <i>Achromobacter spp.</i> , <i>S.aureus</i>	тиамфеникол	500 мг/сутки (по ½ дозы 2 раза в сутки)



## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Формы хронического риносинусита и заболевания полости носа у взрослых больных муковисцидозом

#### 3.1.1. Заболевания полости носа и околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом

Все варианты патологии полости носа (см. таблицу 10) , выявленные в группе одномоментного исследования, представлены преимущественно проявлениями смешанного ринита (медикаментозного и инфекционного, согласно классификации European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI - 2017), искривлением перегородки носа, субатрофическими изменениями слизистой носа.

Таблица 10 – Патология полости носа и ОНП в изученной группе взрослых больных МВ (N=348)

патология	количество человек	% от общего количества
ХРС	348	100
смешанный (медикаментозный и инфекционный) ринит	139	40
искривление перегородки носа	83	24
субатрофические изменения слизистой носа	64	18

### **3.1.2. Формы хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом**

Среди изученной выборки N=348 основной формой ХРС, присутствующей у 100% пациентов, явился полипозно-гнойный риносинусит (полисинусит или пансинусит, см. главу 3.1.2). Таких форм ХРС, как гнойный риносинусит и полипозный риносинусит, а так же изолированного гнойного ринита выявлено не было. Гнойно-воспалительный процесс затрагивал как полость носа, так и ОНП.

### **3.1.3. Особенности клинического течения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом**

Среди 348 пациентов возрастом 18-70 лет ХРС с/без полипов носа имелся в 100% случаев, структура данной патологии представлена в таблице 11. Пациенты с ХРС предъявляли следующие жалобы: 229 (66%) человек – на заложенность носа, 90 (25,9%) – на нарушение обоняния от гипосмии (67 (19,3%) человек) до аносмии (23(6,6%) человека), 261 (75%) – на густое отделяемое из носа (из них 174 (50%) отмечало преимущественно стекание слизи по задней стенке глотки), 137 (39,6%) человек - на локальную головную боль в области корня носа, надбровных дуг и верхнечелюстных пазух. Асимптомного течения ХРС в изученной группе пациентов не наблюдалось, сбор жалоб производился при помощи анкетирования (SNOT-20).

Таблица 11 - Распределение пациентов с МВ согласно форме ХРС

форма ХРС	частота обострений ХРС (в среднем)	количество человек	% от общего количества
без полипов носа (ПН)	1 раз в 1-2 года	53	15,2
	2 и более раз в год	176	50,7
с ПН I степени		28	8,0
с ПН II степени		86	24,7
с ПН III степени		5	1,4

Таким образом, ХРС с полипами полости носа был обнаружен у 119 (34,1%) пациентов обследованной группы. ХРС с полипами полости носа всегда протекал с двумя или более обострениями в год, имел тяжелое течение.

Полученные результаты говорят о том, что наиболее распространенной формой ХРС в изученной выборке явился ХРС без полипов полости носа тяжелого течения, ХРС с ПН всегда имел тяжелое течение, и самой часто встречаемой степенью полипоза носа в изученной группе явилась вторая.

При сравнении распространенности полипоза носа среди мужской и женской групп изученной выборки, получены следующие данные: ПН I степени имелись у 14 мужчин и 14 женщин, ПН II степени – у 43 мужчин и 43 женщин, ПН III степени – у 3 мужчин и 2 женщин. Таким образом, ПН различной степени встречались с одинаковой частотой как у мужчин (60 человек (50,4%)), так и у женщин (59 человек (49,6%)).

При изучении микробного пейзажа мокроты в соотношении с клинической картиной ХРС у пациентов выборки было отмечено, что при тяжелом течении ХРС у 241(69,3%) пациентов в отделяемом НОДП обнаруживалась грамотрицательная неферментирующая микрофлора (представленная в основном *P.aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Achromobacter* spp., *B.ceracia* с.). У 38,1% пациентов из них (n=91) имелся полипоз носа различной степени.

Проводимое ранее (по данным анамнеза) лечение ХРС в детском и взрослом возрасте представлено в таблице 12.

Таблица 12 - Данные анамнеза: лечение ХРС изученной группы пациентов в детском и взрослом возрасте

лечение ХРС (по данным анамнеза)	количество человек	% от общего количества
регулярная топическая антибактериальная терапия	0	0%
регулярно муколитики	0	0%
регулярно назальные кортикостероиды	8	2,2%
симптоматическое	118	33,9%
инъекции депонированных кортикостероидов в ткань полипов носа в детском возрасте	35	10,1%
хирургическое (в детстве): а-полипотомия петлевая б-радикальная гайморотомия в-полипотомия шейверная г-FESS	65 а-38 б-10 в-15 г-2	18,6% а-10,9% б-2,8% в-4,3% г-0,6%
хирургическое (во взрослом возрасте): а-полипотомия петлевая б-радикальная гайморотомия в-полипотомия шейверная г-FESS	13 а-9 б-0 в-2 г-2	3,7% а-2,5% б-0% в-0,6% г-0,6%
без лечения	144	41,3%

Таким образом, регулярное лечение ИГКС проводили только 8 (2,2%) пациентов, 118 (33,9%) нерегулярно применяли ИГКС для орошений слизистой носа. 35 (10,1%) пациентов в детском возрасте получали инъекции депонированных кортикостероидов в ткань полипов носа. Топической терапии в полость носа муколитиков и антибиотиков (с применением компрессорной ингаляционной системы в полость носа и ОНП, либо путем назальных ирригаций) среди обследованной группы в 348 пациентов ни в одном случае ранее не проводилось. В детском возрасте хирургическое лечение выполнялось 65 (18,6%) пациентам преимущественно путем петлевой полипотомии или радикальной гайморотомии, во взрослом возрасте – 13 (3,7%) опрошенных, из них 9 (2,5%) путем петлевой полипотомии. Эндоскопические операции в полости носа и ОНП выполнены были 17 (4,9%) пациентов в детском и 4 (1,2%) пациентов во взрослом возрасте, при этом FESS проводилась только двум пациентам в детском и двум во взрослом возрасте.

Проведено сравнение групп, разделенных по тяжести мутаций МВ – «тяжелый» и «мягкий» генотип при помощи Т-критерия Стьюдента. Не выявлено различия между группами по признакам: тяжесть проявлений ХРС (от «1»-ХРС без ПН с редкими обострениями до «5»-ХРС с ПН III степени), патогенность микрофлоры легких (условно принималась в баллах: «1»-*S.aureus*, «2»-грамотрицательная неферментирующая микрофлора и «3»- *B.cereacia complex*), а так же значениями ФЖЕЛ и ОФВ1. Во всех случаях сравнения  $p > 0,05$ .

При проведении корреляционного анализа по Пирсону (см. таблицу 13) в представленной группе пациентов не выявлено корреляции между степенью тяжести генотипа (1-мягкий, 2-тяжелый) и следующими показателями: ФЖЕЛ и ОФВ1.

Таблица 13 - Корреляционный анализ по Пирсону, взаимосвязь тяжести генотипа и клинических показателей

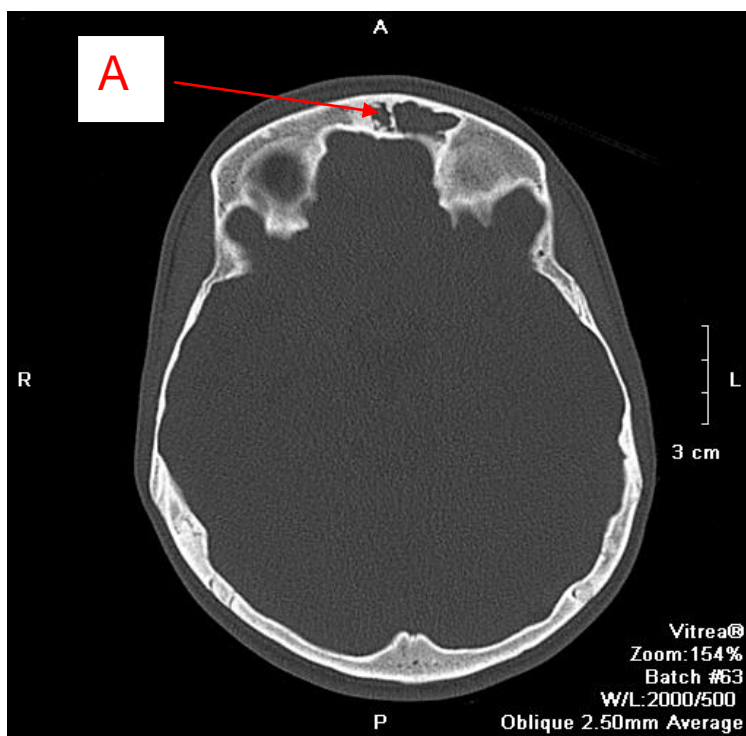
		гено-тип	тяжесть ХРС	патогенность микрофлоры легких	ФЖЕЛ	ОФВ1
<b>генотип</b>	Корреляция Пирсона	1	,052	-,035	-,003	-,055
	Знч.(2-сторон)		,338	,519	,957	,304
	N	348	348	348	348	348
<b>тяжесть ХРС</b>	Корреляция Пирсона	,052	1	,037	,039	,053
	Знч.(2-сторон)	,338		,494	,470	,324
	N	348	348	348	348	348
<b>патогенность микрофлоры легких</b>	Корреляция Пирсона	-,035	,037	1	-,191**	-,199**
	Знч.(2-сторон)	,519	,494		,000	,000
	N	348	348	348	348	348
<b>ФЖЕЛ</b>	Корреляция Пирсона	-,003	,039	-,191**	1	,770**
	Знч.(2-сторон)	,957	,470	,000		,000
	N	348	348	348	348	348
<b>ОФВ1</b>	Корреляция Пирсона	-,055	,053	-,199**	,770**	1
	Знч.(2-сторон)	,304	,324	,000	,000	
	N	348	348	348	348	348

\*\* . Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторон.).

### **3.2. Анатомические особенности строения околоносовых пазух и распространённость синуситов с вовлечением различных пазух носа у взрослых больных муковисцидозом**

#### **3.2.1. Анатомические особенности строения околоносовых пазух у взрослых больных муковисцидозом**

Среди изученных компьютерных томограмм 97 пациентов отмечено нарушение развития различных околоносовых пазух (см. рисунок 3).



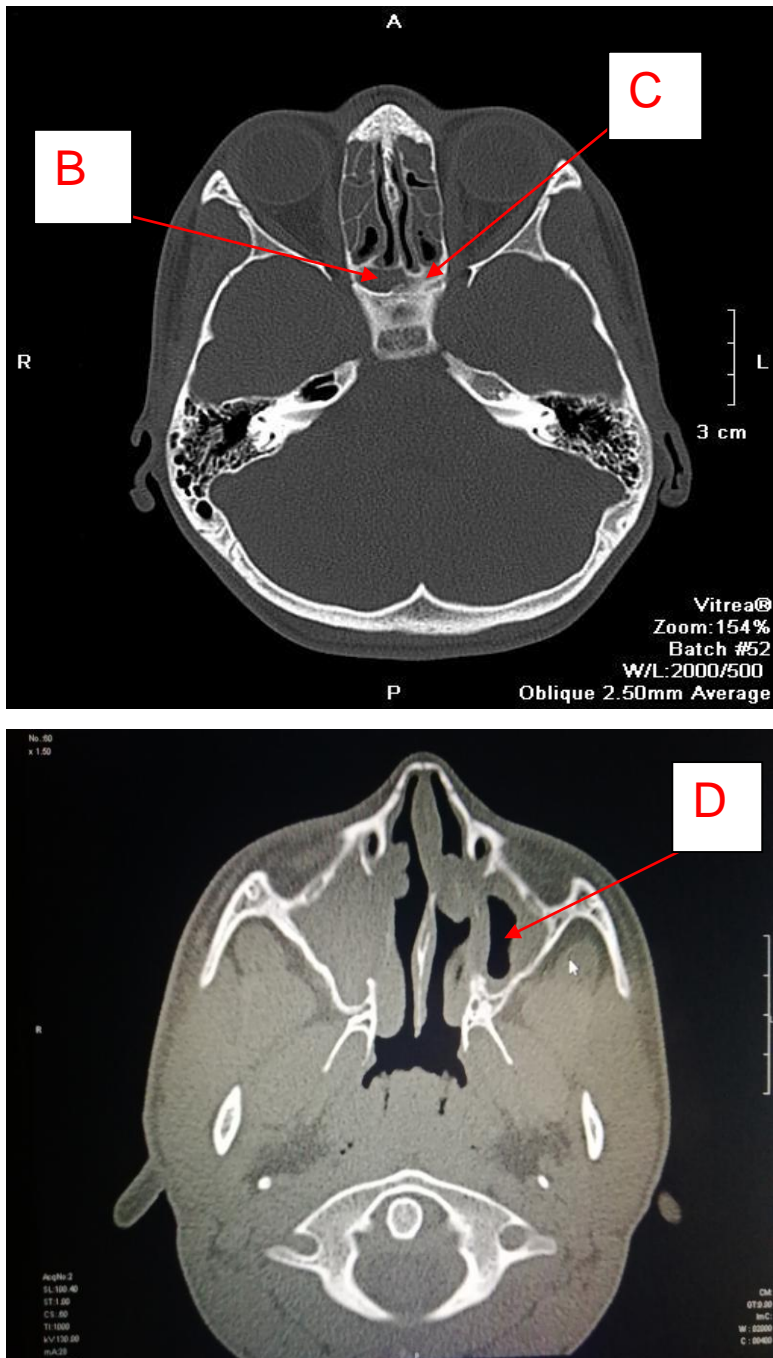


Рисунок 3. Варианты нарушения развития околоносовых пазух (компьютерная томограмма больного с муковисцидозом, возраст 25 лет): А – гипоплазия лобной пазухи; В – гипоплазия клиновидной пазухи; С – аплазия клиновидной пазухи; D – гипоплазия верхнечелюстной пазухи

Нарушение развития лобных пазух (гипоплазии и аплазии суммарно) выявлено в 75 (77,3%) случаев. При этом у 67 (69,1%) пациентов отмечалось нарушение развития обеих лобных пазух, у 8 (8,3%) пациентов гипоплазия либо



аплазия имела с одной стороны, и у 22 (22,7%) пациентов обе лобные пазухи имели нормальный размер. Двусторонняя аплазия лобных пазух наблюдалась у 29 (29,9%) пациентов. Двусторонняя гипоплазия лобных пазух имела у 42(43,3%) пациентов (см. рисунок 4).

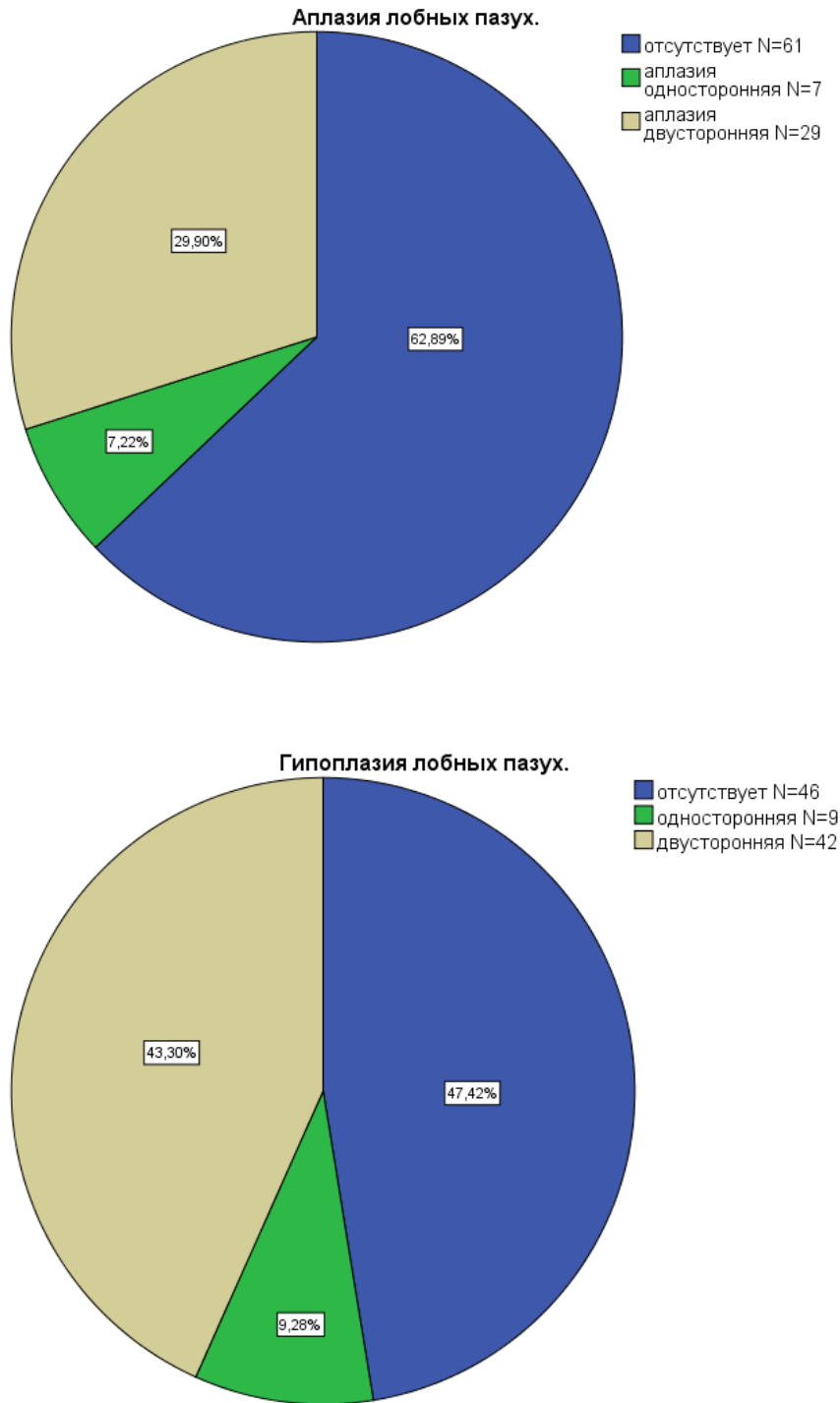


Рисунок 4. Соотношение наличия аплазии и гипоплазии лобных пазух в группе 97 взрослых больных муковисцидозом. N-количество пациентов

Из изученных 97 компьютерных томограммах (что соответствует 194 лобным пазухам), аплазироваанными оказались 65 пазух (33,5%), гипоплазироваанными – 94 пазухи (48,45%).

У 3 (3,1%) пациентов имелась односторонняя аплазия лобной пазухи с нормально развитой второй пазухой, у 4(4,1%) имелась односторонняя аплазия лобной пазухи с гипоплазией второй пазухи. У 6(6,1%) пациентов имелась гипоплазия одной лобной пазухи с нормально развитой второй пазухой.

В изученной группе больных нарушение развития клиновидных пазух было выявлено у 81 (82,5%) пациентов (обеих пазух – у 75 (75,3%) пациентов, одностороннее – у 8 (8,3%) (см.рисунок 5). У 16 (16,5%) пациентов отмечено нормальное развитие обеих пазух.

Двусторонняя аплазия клиновидных пазух наблюдалась у 18 (18,6%) пациентов. Двусторонняя гипоплазия клиновидных пазух имелась у 52(53,6%) пациентов (см. рисунок 5).

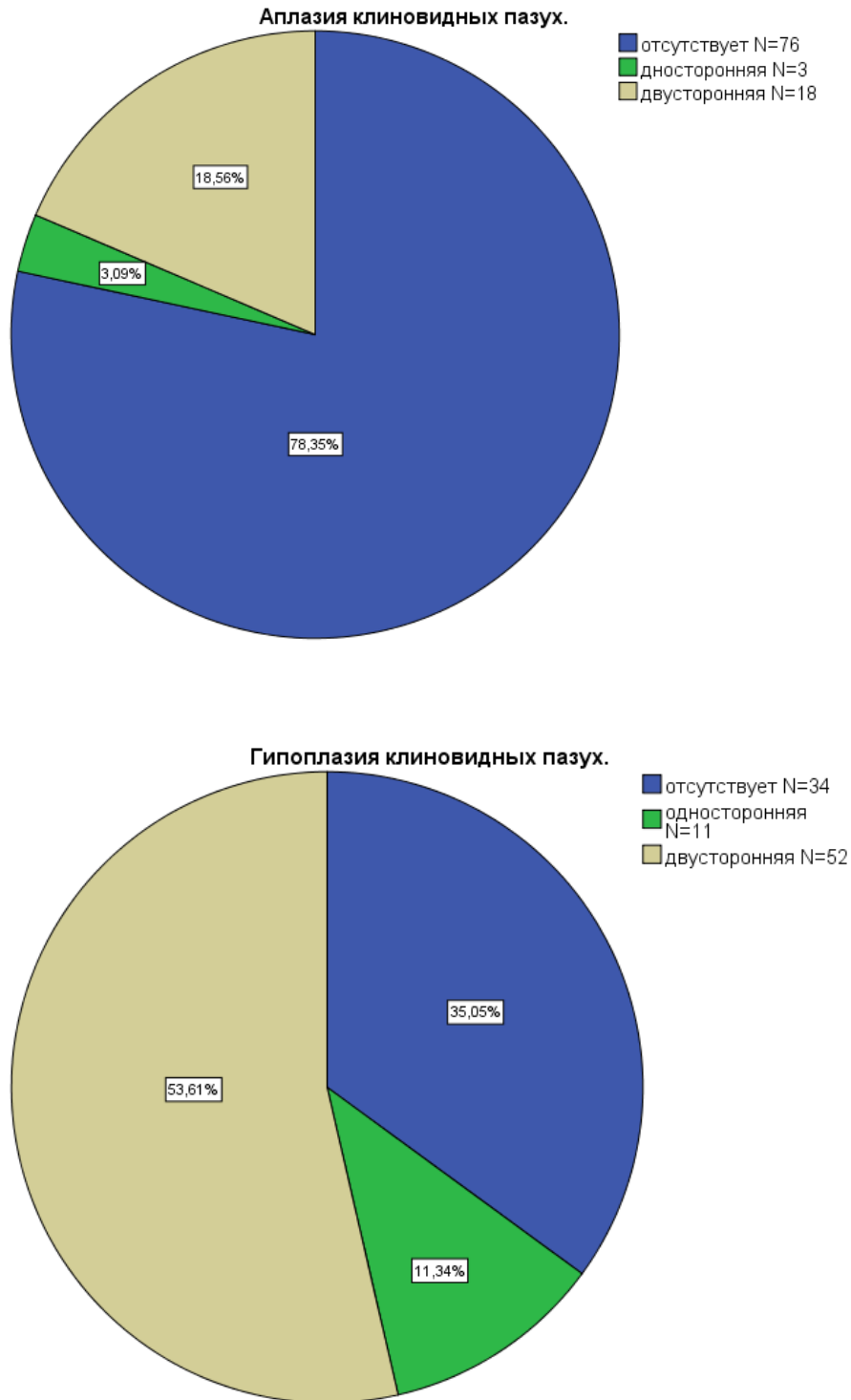


Рисунок 5. Соотношение наличия аплазии и гипоплазии клиновидных пазух в группе 97 взрослых больных муковисцидозом. N-количество пациентов

У 3(3,09%) имелась односторонняя аплазия клиновидной пазухи с гипоплазией второй пазухи. У 8(8,24%) пациентов имелась гипоплазия одной

клиновидной пазухи с нормально развитой второй пазухой. Не было обнаружено односторонней аплазии клиновидной пазухи с нормально развитой второй пазухой.

Нарушения развития ячеек решетчатого лабиринта не было выявлено ни в одном случае.

Гипоплазии верхнечелюстных пазух с обеих сторон присутствовали у 84 пациентов (86,6%), с одной из сторон – у 2 (2,1%) пациентов (см. рисунок 6).

Итого гипоплазированными оказались 170 (87,6%) из 194 верхнечелюстных пазух.



Рисунок 6. Соотношение наличия гипоплазии верхнечелюстных пазух в группе 97 взрослых больных муковисцидозом. N-количество пациентов

Искривление перегородки носа определялось на 48 (49,5%) компьютерных томограмм. Гипертрофия нижних носовых раковин (ННР) – на 86 (88,7%) томограмм.

Компьютерные томограммы ОНП пациентов с МВ имели характерные патологические особенности (см. рисунок 7).

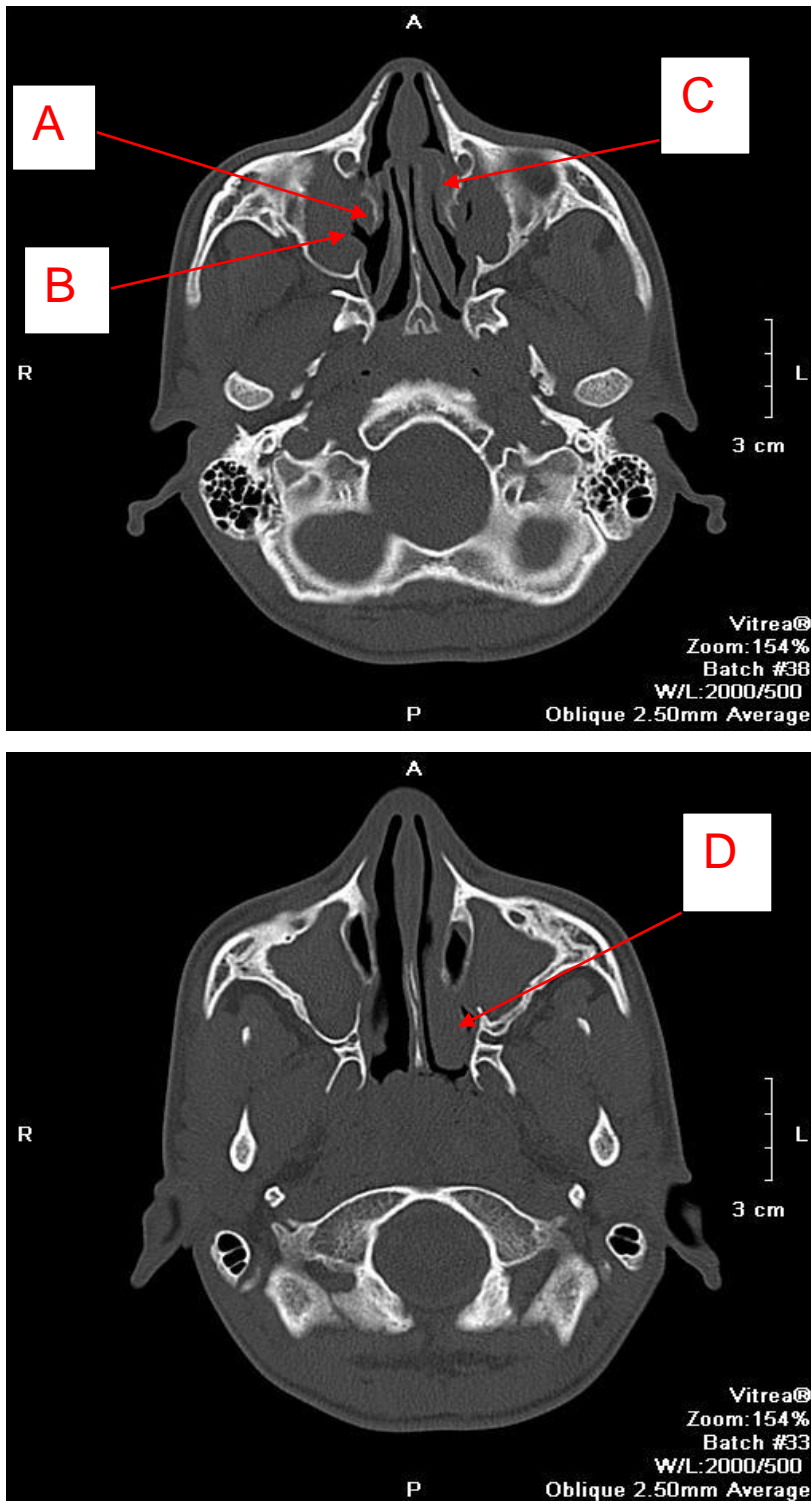


Рисунок 7. Анатомические изменения внутриносовых структур и взрослых больных муковисцидозом: А - Медиальный пролапс латеральной стенки полости носа; В- расширение решетчатой воронки; С - полипозная

гипертрофия крючковидного отростка; D - гипертрофия нижних носовых раковин

Характерным анатомическим изменением является полипозная гипертрофия крючковидного отростка (КО). Данное изменение было обнаружено в 78 (80,4%) случаев с обеих сторон, в 14 (14,4%) случаях с одной из сторон, в 5 (5,2%) случаях КО с обеих сторон имели нормальное строение. В целом из 194 изученных на КТ 170(87,6%) КО явились патологически измененными. Так же была изучена частота встречаемости расширения решетчатой воронки (РВ) на серии КТ ОНП, это изменение было отмечено в 9 (9,3%) случаев с одной и в 85 (87,6%) случаев с двух сторон, что в сумме составило 179 (92,3%) от общего количества изученных структур. Медиальный пролапс латеральной стенки полости носа был отмечен на 69 (71,1%) КТ с обеих сторон и на 18 (18,6%) с одной из сторон, что составило 156 (79,2%) изученных верхнечелюстных пазух. См. таблицу 14.

Таблица 14 - Анатомические изменения внутриносовых структур на серии изученных КТ (N=97)

локализация	гипертрофия КО(N=97)	расширение РВ(N=97)	медиальный пролапс медиальной стенки ВЧП(N=97)	гипертрофия ННР(N=97)
отсутствует	5 (5,2%)	3 (3,1%)	10 (10,3%)	11(11,3%)
одностороннее	14 (14,4%)	9 (9,3%)	18 (18,6%)	11(11,3%)
двустороннее	78 (80,4%)	85 (87,6%)	69 (71,1%)	75(77,3%)

Полипы носа на серии 97 КТ были обнаружены в следующем соотношении (см. таблицу 15).

Таблица 15 - Встречаемость полипов носа у больных МВ по результатам оценки 97 компьютерных томограмм ококлоносовых пазух

полипы носа	справа (N=97)	слева (N=97)	суммарно по количеству половин носа (N=194)
отсутствуют	43 (44,3%)	42 (43,3%)	85 (43,8%)
I степень	7 (7,2%)	8 (8,2%)	15 (7,7%)
II степень	43 (44,3%)	44 (45,4%)	87 (44,8%)
III степень	4(4,1%)	3(3,1%)	7 (3,6%)

### **3.2.2. Распространенность синуситов с вовлечением различных пазух носа у взрослых больных МВ**

На серии изученных КТ ОНП в верхнечелюстных пазухах в 100% случаев имелся двусторонний воспалительный процесс. В остальных группах пазух в ряде случаев воспаление было односторонним и в некоторых случаях отсутствовало (что наиболее характерно для клиновидных, лобных и задних решетчатых пазух). В передних решетчатых пазухах на двух КТ имелся односторонний воспалительный процесс, в остальных случаях затемнение было двусторонним. При анализе частоты вовлечения различных ОНП в воспалительный процесс были получены следующие результаты (см. таблицу 16).

Таблица 16 - Интенсивность и частота воспалительных изменений в ОНП взрослых больных МВ (N=97)

<u>затемнение на КТ</u>	ВЧ пазухи (N=194)	передние решетчатые клетки (N=194)	задние решетчатые клетки (N=194)	клиновидные пазухи (N=159)	лобные пазухи (N=131)
отсутствует	0	2 (1,03%)	8 (4,1%)	14 (8,97%)	11 (8,4%)
пристеночное	66 (34%)	61 (31,4%)	122 (62,9%)	57 (29,4%)	36 (27,5%)
тотальное	128 (66%)	131 (67,5%)	64 (32,98%)	88 (45,4%)	84 (64,1%)

Таким образом, по нашим наблюдениям, затемнение верхнечелюстных пазух и воспалительные проявления в клетках решетчатого лабиринта отмечены на всех изученных КТ ОНП.

### **3.2.3. Взаимосвязь наличия и степени проявления воспалительных признаков на КТ околоносовых пазух и клинических и функциональных показателей у взрослых больных МВ**

При сравнении двух групп пациентов в зависимости тяжести генотипа (тяжелый/мягкий) при помощи Т-критерия Стьюдента для независимых выборок не было выявлено различий между группами по показателям спирометрии ФЖЕЛ ( $p=0,90$ ) и ОФВ1 ( $p=0,18$ ), суммарному показателю интенсивности затемнения ОНП по шкале Lund-Mackay ( $p=0,27$ ), суммарному показателю размера полипов носа ( $p=0,82$ ) и суммарному показателю гипертрофии нижних носовых раковин ( $p=0,56$ ).

При сравнении двух групп пациентов в зависимости тяжести течения ХРС (легкое течение: 2 и менее обострений в год, тяжелое – 3 и более обострений в год) при помощи Т-критерия Стьюдента для независимых



выборок не было выявлено различий между группами по показателям спирометрии ФЖЕЛ ( $p=0,46$ ) и ОФВ1 ( $p=0,68$ ). Было выявлено различие высокой степени значимости по характеристикам ЛОР-статуса у пациентов с различной тяжестью течения ХРС: суммарному показателю интенсивности затемнения ОНП по шкале Lund-Mackay ( $p<0,001$ ), степени полипоза полости носа ( $p<0,001$ ); наличию патологических анатомических изменений: гипоплазии ОНП ( $p<0,001$ ), гипертрофии КО ( $p<0,001$ ), расширения решетчатой воронки (РВ) ( $p=0,001$ ), медиального пролапса латеральной стенки полости носа ( $p<0,001$ ). Не выявлено достоверного различия между группами по показателю наличия аплазии ОНП ( $p=0,15$ ).

Выполнено так же аналогичное сравнение двух групп пациентов в зависимости от наличия грамотрицательной неферментирующей флоры в мокроте, при этом определено отсутствие различий между группами по показателям спирометрии ФЖЕЛ ( $p=0,23$ ) и ОФВ1 ( $p=0,12$ ), суммарному показателю интенсивности затемнения ОНП по шкале Lund-Mackay ( $p=0,20$ ), суммарному показателю размера полипов носа ( $p=0,32$ ).

На данной группе КТ ОНП была изучена зависимость характерных КТ-признаков от тяжести генотипа пациентов. При сравнении двух групп пациентов в зависимости тяжести генотипа (тяжелый/мягкий) при помощи Т-критерия Стьюдента для независимых выборок не было выявлено различий между группами по количеству аплазированных ( $p=0,91$ ) и гипоплазированных ( $p=0,91$ ) пазух, гипертрофии крючковидного отростка (КО) ( $p=0,56$ ), расширения решетчатой воронки (РВ) ( $p=0,41$ ), медиального пролапса латеральной стенки полости носа ( $p=0,94$ ).

Выявлена взаимосвязь наличия аплазии лобных и клиновидных пазух от присутствия в мокроте грамотрицательной флоры и *V.сerasia* ( $p=0,001$ ).

На данной выборке была определена достоверная корреляционная зависимость между следующими клиническими и функциональными

показателями, характеризующими ХРС и лёгочный статус пациентов с МВ (см. таблицу 17):

1) тяжестью течения ХРС (количество обострений в год) и наличием грамотрицательной микрофлоры в мокроте  $r=0,282$  ( $p=0,005$ );

2) наличием аплазии ОНП и наличием грамотрицательной микрофлоры в мокроте  $r=0,209$  ( $p=0,04$ );

3) тяжестью течения ХРС и: размером полипов носа и  $r=0,413$  ( $p<0,001$ ), степенью затемнения ОНП по шкале Lund-Mackay  $r=0,573$  ( $p<0,001$ ), наличием медиального пролапса медиальной стенки ВЧ пазухи  $r=0,656$  ( $p<0,001$ ), наличием расширения решетчатой воронки  $r=0,343$  ( $p=0,01$ ), наличием гипоплазии ОНП  $r=0,358$  ( $p<0,001$ ), гипертрофией крючковидного отростка  $r=0,571$  ( $p<0,001$ ).









грамотриц	Корреля															
ательная	ция	-,070	-,121	-,157	,102	,209*	,134	,123	,115	,113	,132	,282**	-,065	-,445**	,754**	
микро-	Пирсона															
флора	Знч.(2-	0,49	0,835	0,124	0,318	0,040	0,194	0,229	0,264	0,264	0,197	0,005	0,529	0,000	0,000	
мокроты	сторон)	6														
	N	997	97	97	97	997	96	97	97	97	97	997	97	97	97	

### 3.3. Проспективное исследование. Сравнение результатов лечения хронического риносинусита с полипами носа комбинированным (хирургическим и консервативным) и консервативным методами

#### 3.3.1. Сравнение исходного ЛОР-статуса обеих групп

Исходно выполнено сравнение всех основных показателей, характеризующих ЛОР-статус, для пациентов двух равных групп с ХРС и полипами носа II степени с обеих сторон (N=28). При проведении сравнения при помощи t – критерия Стьюдента для непарных выборок не было выявлено статистически значимых различий между группами по всем показателям, что отражено в таблице 18.

Таблица 18 - Сравнительная характеристика обеих групп (исходный ЛОР-статус)

<u>показатель</u>	вся выборка (N=28)	группа 1 (операция+консервативное лечение) (n=14)	группа 2 (консервативное лечение) (n=14)	t (критерий Стьюдента для независимых выборок); p (достоверность различия групп 1 и 2)
оценка эндоскопических симптомов ( <u>баллы от 1 до 40</u> ) *см. таблицу 19.	32,4±1,1	32,8±1,2	32,1±1,7	t=1,27 p=0,214
оценка КТ по шкале Lund-	22,3±2,1	22,3±2,2	22,2±1,9	t=0,09 p=0,929



Маскау (баллы)				
мукоцилиарный клиренс (сахариновый тест) (мин.)	112,6±23,8	104,4±29,7	120,71±12,54	t=1,89 p=0,069
ПАРМ (суммарный объемный поток (СОП)) (см3/с)	222,2±81,7	207,6±74,9	236,9±88,2	t=0,947 p=0,352
ПАРМ (суммарное сопротивление воздушному потоку (ССВП) (с х Па/см3)	0,9±0,1	0,9±0,8	0,8±0,3	t=0,995 p=0,329
оценка носового дыхания (баллы от 0 до 10)	8,0±0,6	8,1±0,7	7,9±0,5	t=0,614 p=0,545
оценка обоняния (баллы от 0 до 10)	8,2±0,9	8,7±0,8	7,7±0,7	t=3,40 p=0,002
анкета Sino Nasal Outcome Test-20 (баллы от 1 до 100)	73,5±7,1	76,4±6,7	70,6±6,6	t=2,33 p=0,028

Таблица 19 - Сравнительная характеристика отдельных эндоскопических признаков (каждый признак оценивался в баллах от 0 до 10)

<u>Эндоскопический признак</u>	вся выборка	группа 1 (операция + консервативное лечение)	группа 2 (консервативное лечение)	t (критерий Стьюдента для независимых выборок); p (достоверность различия групп 1 и 2)
количество выделений	8,07±0,4	8,14±0,5	8,0±0,00	t=1,0 p=0,327
цвет выделений	8,42±0,1	8,57±1,2	8,29±0,7	t=0,752 p=0,459
гиперемия слизистой	7,92±0,7	7,86±0,5	8,00±0,8	t=-0,563 p=0,578
отек слизистой	7,89±1,0	8,21±1,2	7,57±0,8	t=1,708 p=0,1

Как видно из таблиц 18 и 19, не имеется достоверного различия ( $p > 0,05$ ) между обеими группами по эндоскопическим признакам, показателю затемнения околоносовых пазух по данным КТ, скорости МЦК, показателям ПАРМ, выраженности затруднения носового дыхания (по данным ВАШ). При анализе результатов анкетирования SNOT-20 и ВАШ «обоняние» выявлено статистически значимое различие средних показателей в группах 1 и 2 с  $p < 0,05$ , что объясняется небольшим объемом выборки, при этом в дальнейшем при анализе результатов исследования будет выполнено сравнение результатов с исходным уровнем показателей и определена значимость изменений по каждой группе.

На рисунке 8 представлено количество пациентов с искривлением перегородки носа различной выраженности в каждой из групп. Оно составляет 43% в группе №1 и 64% в группе №2.



Рисунок № 8. Доля пациентов с искривлением перегородки носа в каждой из групп

Следует отметить, что среди пациентов, получавших консервативное лечение, выраженность искривления перегородки носа была умеренной не вызывала резкого сужения или обструкции носовых ходов. У двух пациента из группы №1 сужение половин носа было существенным и ограничивало носовое дыхание и операционный доступ к ОНП, им была выполнена септопластика. При незначимом локальном искривлении перегородки носа, не оказывающем значимого влияния на носовое дыхание, септопластика не выполнялась, поскольку тяжесть состояния пациентов и проведение операции под местным обезболиванием с седацией ограничивали время операции.

Состав микробного пейзажа околоносовых пазух в группе №1: у 11(78,6%) пациентов обнаружена монокультура и у 3(21,4%) пациентов смешанная инфекция. В форме монокультуры были выделены следующие возбудители:

- *P.aeruginosa* - у 4 (28,6%) пациентов; *S. aureus* - у 5 (35,7%) пациентов;

- *Achromobacter spp.* - у 1 (7,1%); *S. maltophilia* – у 1 (7,1%) пациента.

Были выделены следующие варианты смешанной культуры:

- *Achromobacter spp.*+ *S. aureus* в 1 из них(7,1%);

- *P.aeruginosa*+ *B.ceracia complex* в 1 (7,1%);

- *S. maltophilia* + *P.aeruginosa*+ *Candida spp.* в 1 (7,1%) случае.

Состав микробного пейзажа околоносовых пазух в группе №2: у 8(57,1%) пациентов была выделена монокультура, у 5 (35,7%) – смешанная инфекция. Среди образцов монокультуры *P.aeruginosa* была обнаружена в 8(57,1%) случаях, *B.ceracia complex* - в 1 (7,1%) случае.

Пять образцов содержали смешанные культуры:

- *B. ceracia complex* + *S. aureus* в 1 (7,1%) случае;

- *S. maltophilia* + *S. aureus* в 1 (7,1%) случае;

- *P.aeruginosa*+ , *S. maltophilia* в 1 (7,1%) случае;

- *P.aeruginosa* .+ *S. aureus* в 2 (14,2%) случаях.

При проведении сравнительного анализа микробного пейзажа мокроты и аспирата из ОНП были отмечены различия по видовому составу в 13 (46,4%) случаях (их них у 5 (17,9%) пациентов из группы №1 и у 8 (28,6%) пациентов из группы №2). У остальных 15 пациентов (53,6%) видовой состав образцов из нижних и верхних отделов дыхательных путей был одинаков (из них 9 пациентов (32,1%) из группы №1 и 6 (21,4%) из группы №2).

Отмечено, что при наличии в мокроте пациентов *P.aeruginosa* и *B.ceracia complex* они встречаются и в околоносовых пазухах. Таких микроорганизмы, как *S. aureus*, MRSA, *Achromobacter spp.*, *S. maltophilia* в большинстве случаев определялись либо в мокроте, либо в аспирате из ОНП.

### **3.3.2. Сравнение ЛОР-статуса обеих групп после проведенного лечения**

Пациентам первой группы была выполнена полипотомия носа, расширенная полисинусотомия, пациентам второй группы не проводилось хирургическое лечение. Протокол консервативного лечения был единым для обеих групп и включал ИГКС в виде назального спрея мометазона фууроата, местную муколитическую и антибактериальную терапию в область ОНП. Влияние двух различных подходов к лечению ХРС у взрослых больных с МВ на показатели местного и общего статуса пациентов представлены ниже. Для сравнения достоверности изменений основных характеристик ЛОР-статуса в каждой группе после проведенного лечения был применен t-критерий Стьюдента для парных выборок. В ходе сравнения выявлены достоверные различия исходного и полученного значения показателей, характеризующих состояние ВОДП.

### **Размер полипов полости носа**

Размер полипов оценивался во время эндоскопического осмотра полости носа согласно классификации Johansen L.V. с соавт. (1993г.) - (0-III степень). В группе №1 при осмотре через 3 месяца после полисинусотомии и дальнейшей ингаляционной терапии у всех пациентов рецидив назального полипоза отсутствовал, при эндоскопии полости носа через 6 месяцев был выявлен полип носа I степени справа у одной пациентки. В группе №2 уменьшение размеров полипов в полости носа с обеих сторон на этапе первого контрольного осмотра (после 3 месяцев лечения) было статистически незначимым ( $t$  справа=1,25 и  $t$  слева=1,64, для обеих сторон  $p>0,05$ ); на этапе второго осмотра (через 6 месяцев лечения) различие было значимым по обеим сторонам ( $t$  справа =2,2 и  $t$  слева=2,2 при  $p=0,04$  в обоих случаях). После 6 месяцев лечения размер полипов носа в группе №2 сократился со II степени до I в 2 (4,2% от 48 половин носа) случае справа и в 3 (6,3%) случаях слева (см. рисунок 9).

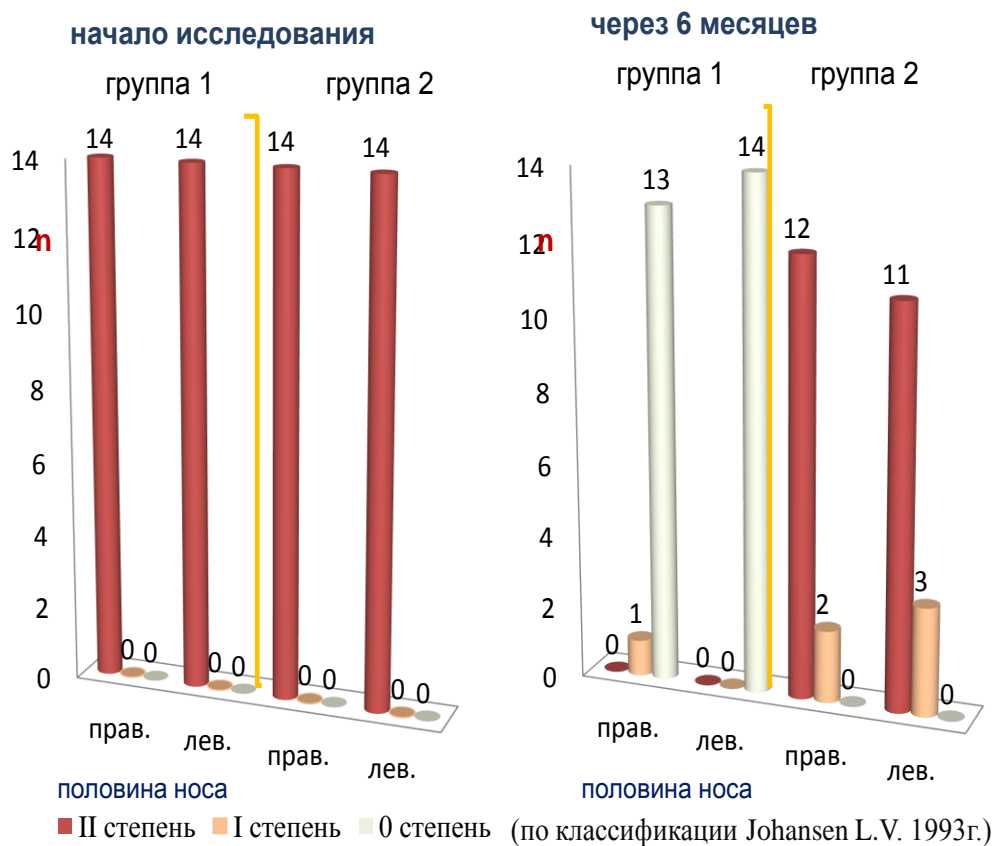


Рисунок 9. Степень распространенности полипоза носа у больных обеих групп до и после лечения ХРС в течение 6 месяцев

Таким образом, на фоне проводимой после полисинусотомии ингаляционной антибиотико- и муколитической терапии в комплексе с интраназальными стероидами (спрей) в область ВОДП в группе № 1 практически отсутствовал рецидив полипов носа в течение 6 месяцев наблюдения. Аналогичное консервативное лечение в течение 6 месяцев во второй группе позволило сократить размер полипов носа ( $p=0,04$ ).

### Эндоскопические данные

При анализе данных эндоскопии полости носа учитывались признаки воспалительных изменений слизистой (интенсивность гиперемии и отека) и характер отделяемого в полости носа (количество и цвет). Данные

представлены ниже по каждому из признаков на рисунках 10-13, критерий значимости (p) характеризует величину различий между значениями показателей до и после 6 месяцев лечения ХРС.

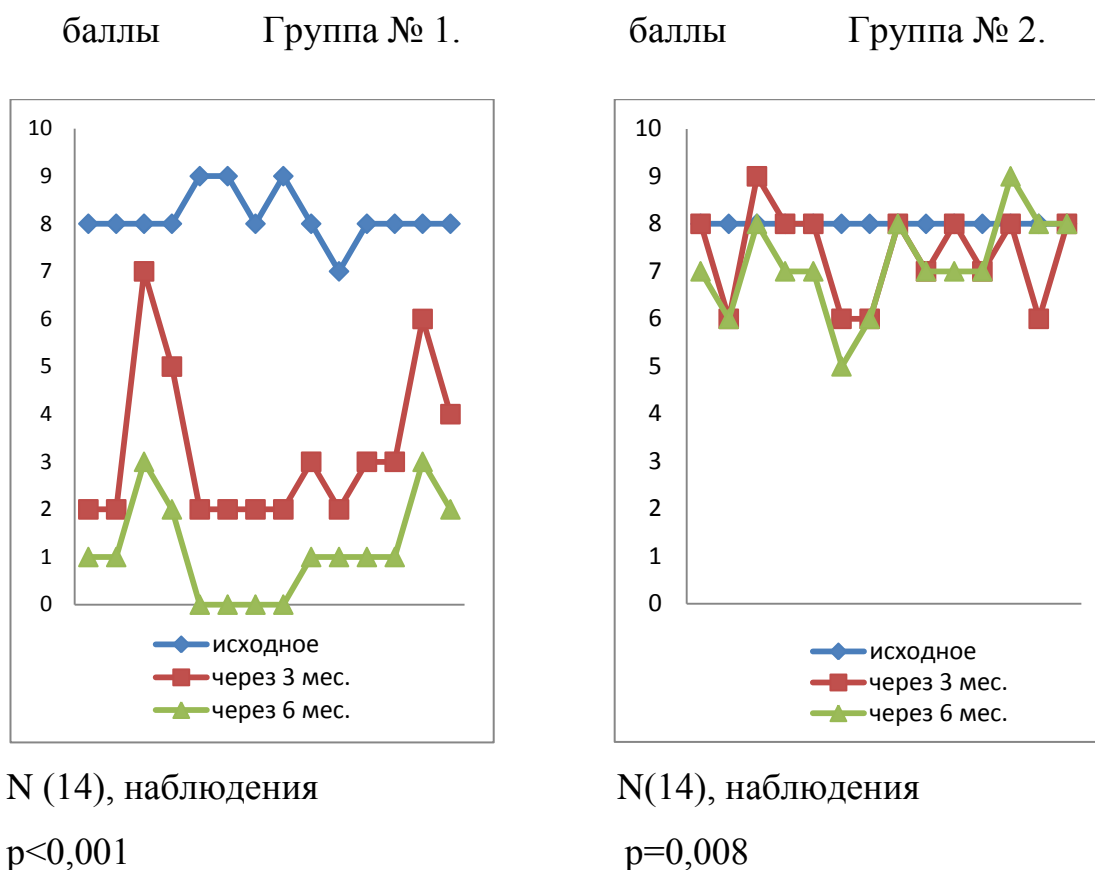
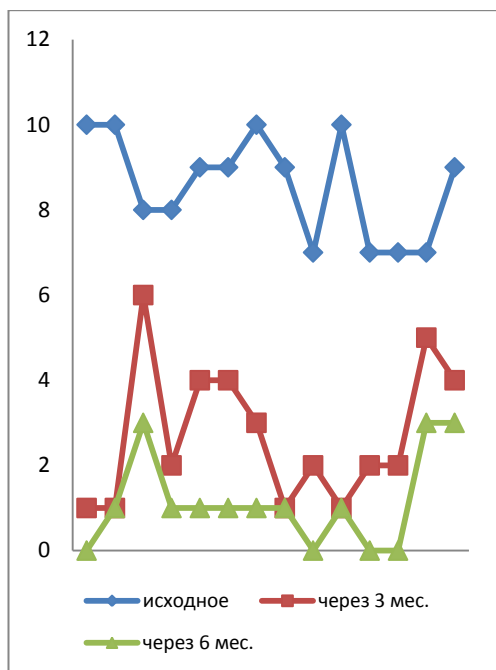


Рисунок 10. Количество выделений в полости носа, динамика изменений



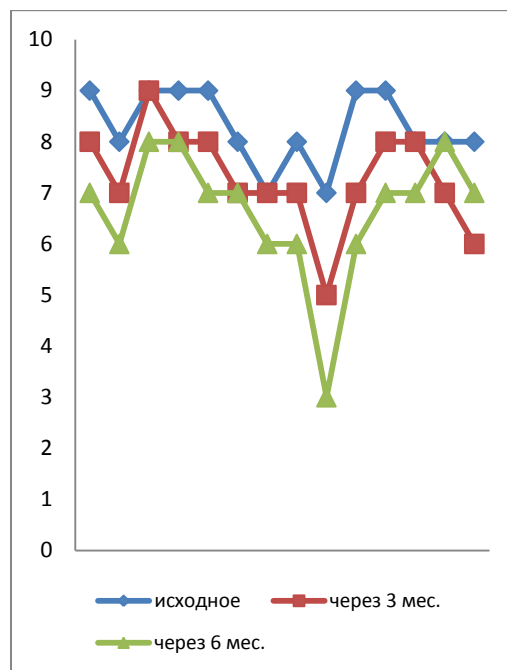
баллы      Группа № 1.



N (14), наблюдения

 $p < 0,001$ 

баллы      Группа № 2.

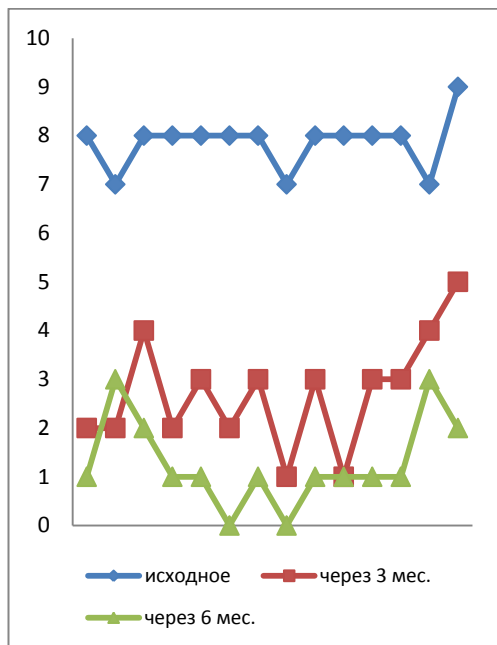


N(14), наблюдения

 $p < 0,001$ 

Рисунок 11. Цвет выделений в полости носа (0-прозрачные, 10-темно-зеленые), динамика изменений

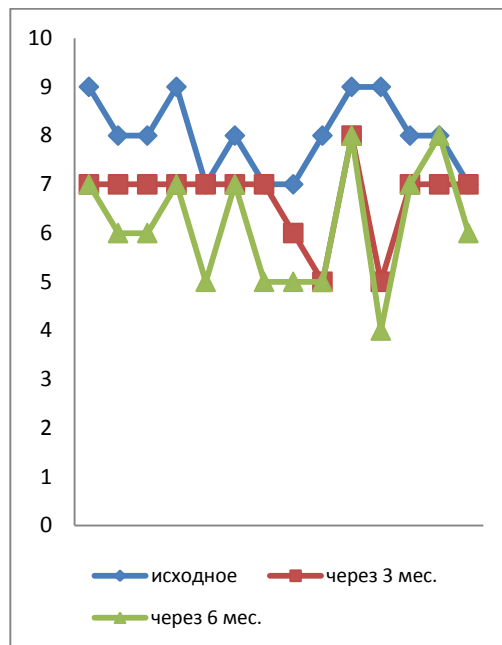
баллы      Группа № 1.



N (14), наблюдения

 $p < 0,001$ 

баллы      Группа № 2.

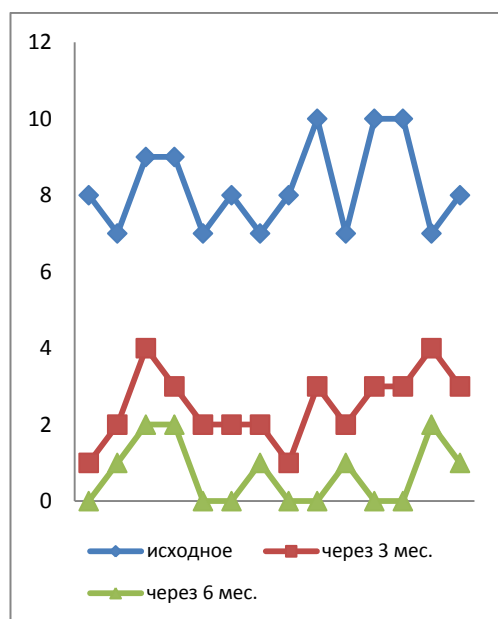


N(14), наблюдения

 $p < 0,001$ 

Рисунок 12. Гиперемия слизистой носа, динамика изменений

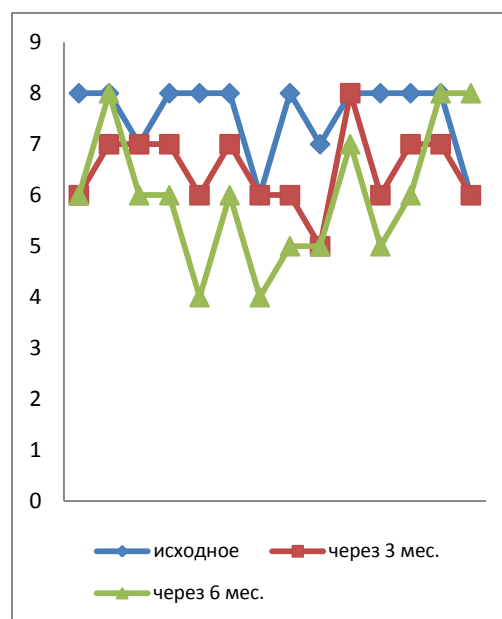
баллы      Группа № 1.



N (14), наблюдения

 $p < 0,001$ 

баллы      Группа № 2.



N(14), наблюдения

 $p = 0,002$ 

Рисунок 13. Отек слизистой носа, динамика изменений

В группе №1 имелось значительное уменьшение воспалительных изменений слизистой полости носа, при этом большая часть изменений наблюдается уже после трех месяцев консервативной терапии (по всем признакам  $p < 0,001$ ). В группе № 2 мы так же наблюдали некоторое улучшение состояния слизистой, выраженное значительно меньше, чем в группе №1, но при этом достоверно значимое (по всем признакам  $p < 0,05$ ), положительная динамика нарастала постепенно в течение 6 месяцев лечения. Наиболее выраженная положительная динамика выявлена во группе №2 по признакам «цвет выделений» и «гиперемия слизистой носа» ( $p < 0,001$ ) – рисунки 11 и 12. Наименее всего выражено уменьшение количества отделяемого в группе №2 ( $p = 0,008$ )– рисунок 10.

По сумме баллов оценки эндоскопической картины в полости носа имеется достоверная положительная динамика через 6 месяцев лечения в обеих группах (группа №1: t критерий для парных выборок=25,3,  $p < 0,001$ ,

группа № 2:  $t=8,5$ ,  $p<0,001$ ). Для группы №1 различие выражено в большей степени. См. рисунок 14.

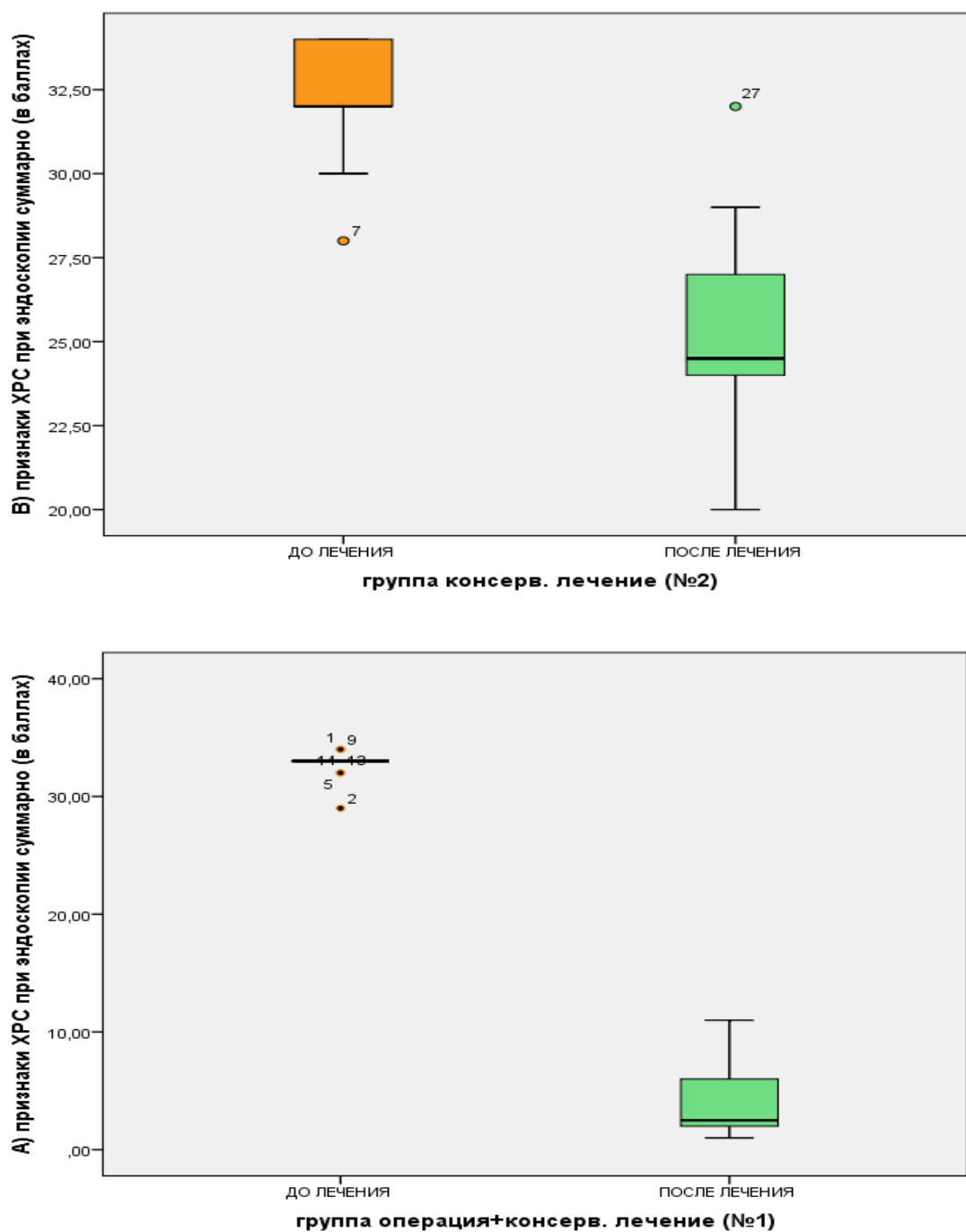


Рисунок 14. Сравнение суммы баллов оценки эндоскопии полости носа для группы № 1 и №2 до и после 6 месяцев лечения

На рисунке 15 представлены эндоскопические фотографии полости носа пациента группы №1 до начала лечения и через 6 месяцев лечения хронического риносинусита.

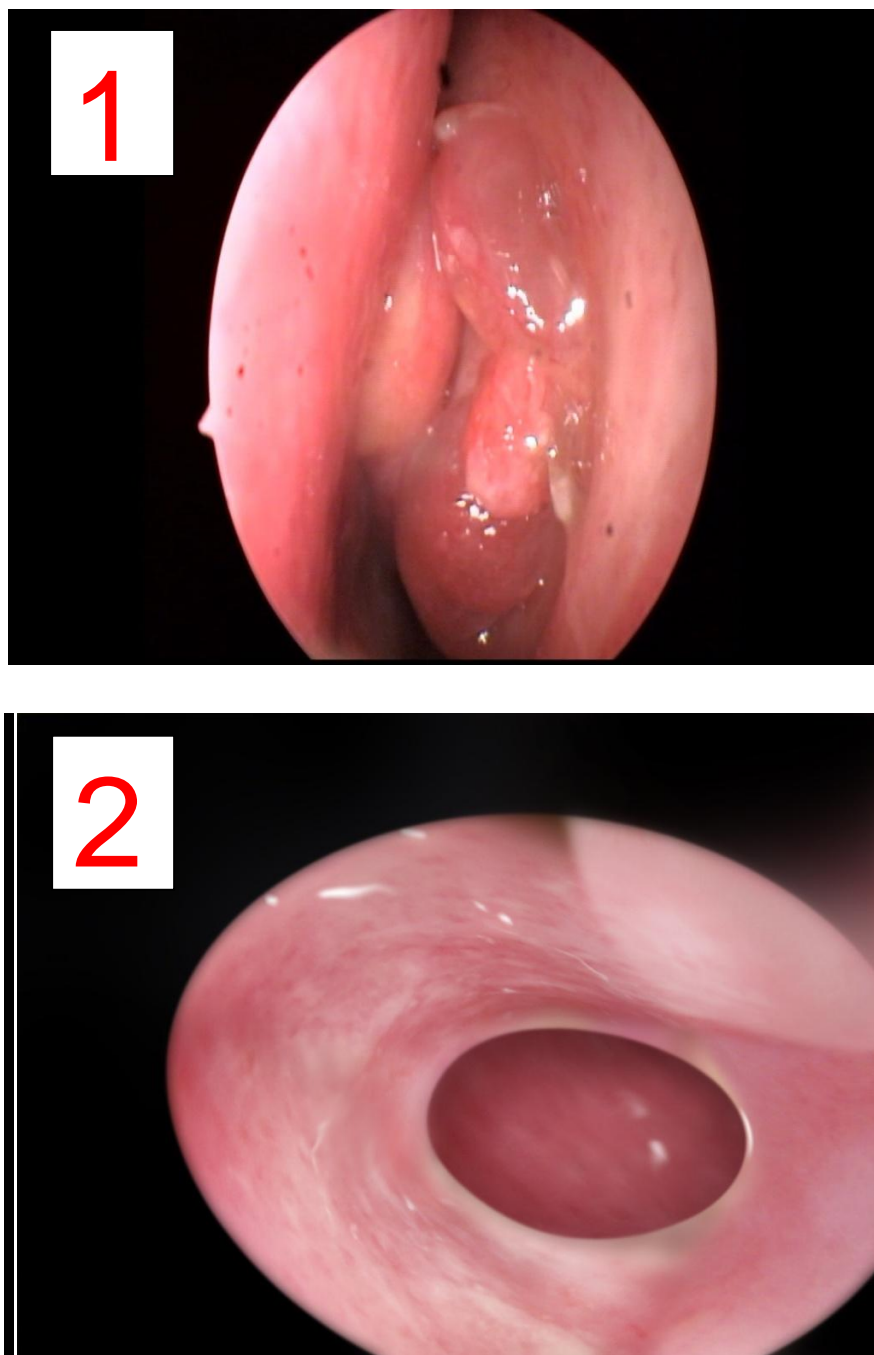


Рисунок 15. Эндоскопические фотографии пациента из группы №1: (1) до начала лечения - левый средний носовой ход, блок решетчатой воронки полипами. (2) тот же пациент через 6 месяцев проводимого лечения хронического риносинусита – левый средний носовой ход, соустье верхнечелюстной пазухи (2)

### Оценка степени затенения околоносовых пазух

Значимые различия очень высокой степени достоверности выявлены при сравнении данных оценки КТ ОНП по шкале Lund-McKee в группе №1 ( $t=16,2$ ,  $p<0,001$ ). В группе №2 при аналогичном сравнении выявлены различия высокой степени достоверности ( $t=3$ ,  $p=0,01$ ) (см. рисунок 16). При сравнении результатов лечения в группе №1 и №2 выявлено значимое различие высокой степени достоверности ( $t=-7,96$ ,  $p<0,001$ ).

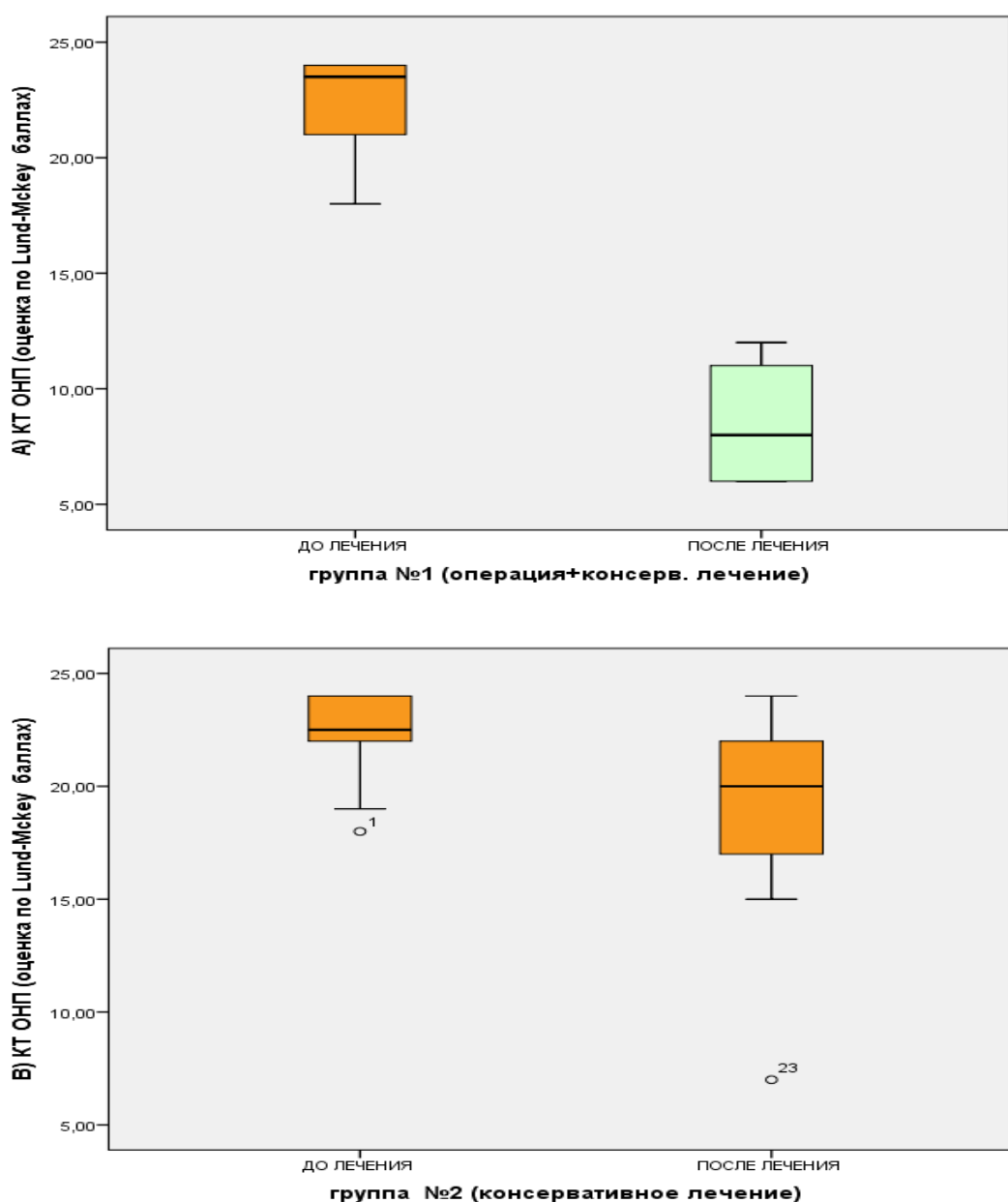


Рисунок 16. Данные оценки КТ ОНП для группы № 1 и №2 до и после 6 месяцев лечения

## Скорость мукоцилиарного клиренса в полости носа

Мукоцилиарный клиренс в полости носа исследовался при помощи сахаринового теста. В результате после проведения муколитической терапии через небулайзер МЦК значительно улучшался в обеих группах: в группе №1 ( $t=-10,2$ ,  $p<0,001$ ), в группе №2 ( $t=12,7$ ,  $p<0,001$ ). См. рисунок 17.

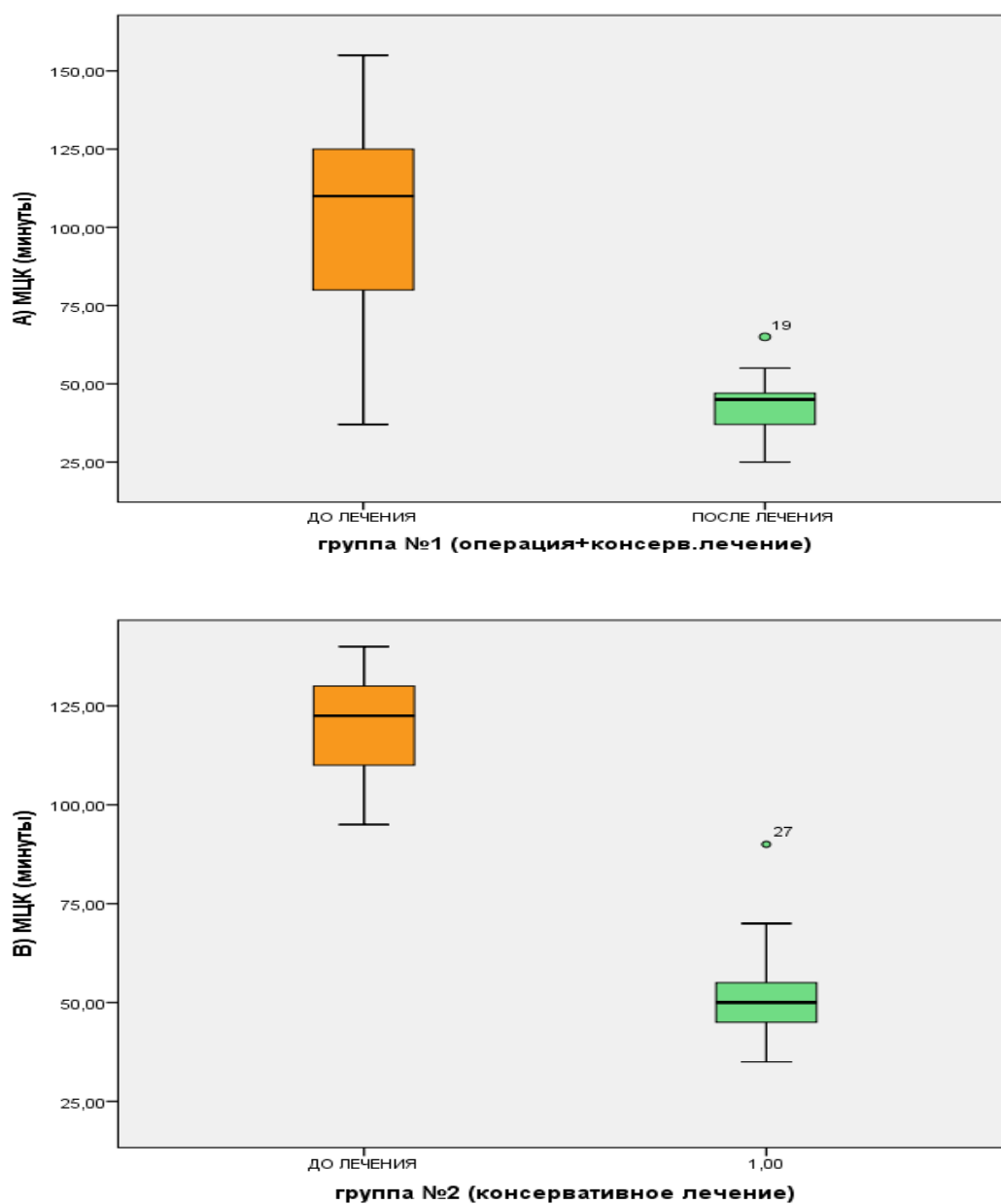


Рисунок 17. Данные изменения скорости мукоцилиарного клиренса по группам на фоне проведения топической муколитической терапии (в начале и через 6 месяцев лечения)

При сравнении результатов скорости МЦК между группами достоверных различий не выявлено ( $t=-2,01$ ,  $p=0,55$ ).

### Микробный пейзаж околоносовых пазух

При сопоставлении состава микрофлоры околоносовых пазух и мокроты 28 пациентов были выявлены различия в видовом составе микрофлоры верхних и нижних отделов дыхательных путей в 13 (46,4%) случаях. В обеих группах была оценена динамика количественного и видового изменения микробного пейзажа при культуральном исследовании после 6 месяцев лечения ХРС. Положительным результатом сочли снижение плотности обсеменения патогенными микроорганизмами в два раза и более, либо отсутствие определения микроорганизма при культуральном исследовании.

В группе №1 через 6 месяцев лечения плотность определения на среде следующих микроорганизмов в монокультуре понизилась в два раза:

- *S.aureus* – с  $10^4$  до  $10^2$  в двух (7,1%) случаях;
- *P.aeruginosa* – с  $10^4$  до  $10^2$  в двух случаях и с  $10^6$  до  $10^3$  в одном случае (суммарно в 3 (10,7%) случаях).

Отсутствие возбудителей в монокультуре имело место в следующем соотношении:

- *S.aureus* в трех (10,7%) случаях;
- *S. maltophilia* – в одном (3,6%) случае;
- *P.aeruginosa* – в одном (3,6%) случае;
- *Achromobacter* spp. - одним (3,6%) случае.

В случае смешанной инфекции *Achromobacter* spp.  $10^2$  и *S.aureus*  $10^4$  имело место отсутствие определения *Achromobacter* spp. в посевах и понижение плотности обсеменения *S.aureus* до  $10^2$ . В случае смешанной инфекции *P.aeruginosa*  $10^4$  и *B. cepacia complex*  $10^7$  после лечения было достигнуто соотношение *P.aeruginosa*  $10^2$  и *B. cepacia complex*  $10^3$ , т.е. для



обоих возбудителей плотность определения на среде понизилась в 2 раза. В случае сочетания *S. maltophilia*  $10^2$  и *P.aeruginosa*  $10^4$  имело место отсутствие определения *S. maltophilia* в посеве, количественное содержание *P.aeruginosa* осталась прежним.

В итоге во всех случаях в группе № 1 при культуральном исследовании аспирата из верхнечелюстных пазух были достигнуты уменьшение количественного определения одного или нескольких возбудителей или отсутствие определения в посеве патогенного микроорганизма.

Результаты культурального исследования образцов из ОНП в группе №2 представлены в 8 случаях монокультурой и в 5 случаях смешанной микрофлорой. В группе №2 после лечения при культуральном исследовании содержимого верхнечелюстных пазух не было отмечено значимого (более чем на  $10^2$ ) изменения количественного определения микроорганизмов в образцах с монокультурой:

-*P.aeruginosa* – в восьми (28,6%) случаях;

-*B. ceracia complex* – в одном (3,6 %) случае.

В группе со смешанной микрофлорой в материале из ОНП в трех случаях (10,7%), представленных *B. ceracia complex* + *S.aureus*, *S. maltophilia*+ *P.aeruginosa*, *S.aureus*+ *P.aeruginosa*, - значимого изменения количественного показателя роста патогенных микроорганизмов не было получено. В случае смешанной инфекции *S.aureus*  $10^6$  и *P.aeruginosa*  $10^5$  после лечения отмечено понижение плотности определения в содержимом из ОНП *S.aureus* до  $10^2$ . В случае смешанной инфекции *S.aureus*  $10^3$  и *S. maltophilia*  $10^4$  отмечено отсутствие определения *S. maltophilia* в посеве.

Таким образом, группе №2 на фоне консервативного лечения ХРС ни в одном случае не достигнуто количественного понижения обсемененности слизистой верхнечелюстных пазух *P.aeruginosa* и *B. ceracia complex*. Это объясняется сохранением анатомической изоляции пазух вследствие obturации полипами среднего носового хода.

### **Показатели передней активной риноманометрии**

В ходе исследования определялись: суммарный объемный поток (СОП) (см<sup>3</sup>/с) и суммарное сопротивление воздушному потоку (ССВП) (с х Па/см<sup>3</sup>). Оба этих показателя имеют между собой отрицательную корреляционную связь (двусторонняя корреляция по Пирсону  $r = -0,822$ ,  $p < 0,001$ ).

В группе № 1 значимо увеличился показатель суммарного объемного потока воздуха, проходящего через обе половины носа за 1 секунду ( $t = -6,887$ ,  $p < 0,001$ ) (см. рисунок 18), и значимо уменьшилось суммарное сопротивление воздушному потоку ( $t = 3,32$ ,  $p = 0,005$ ) (см. рисунок 19). В группе №2 после 6 месяцев лечения мы наблюдали так же положительную динамику показателей, менее выраженную, чем в группе №1: СОП увеличилось ( $t = -3,54$ ,  $p = 0,004$ ), ССВП уменьшилось ( $t = 3,652$ ,  $p = 0,003$ ).

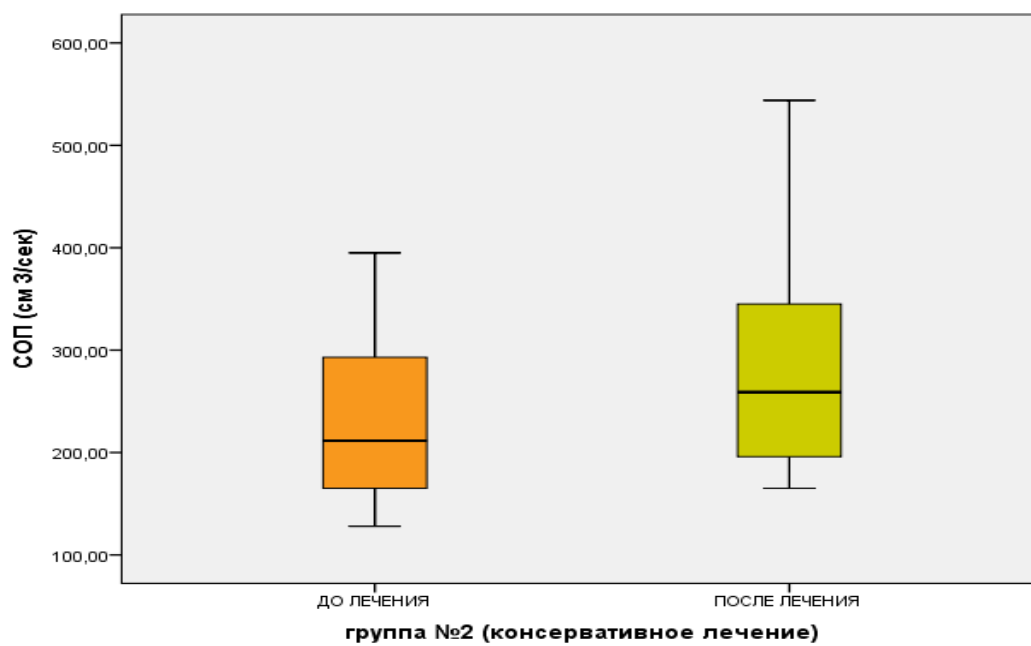
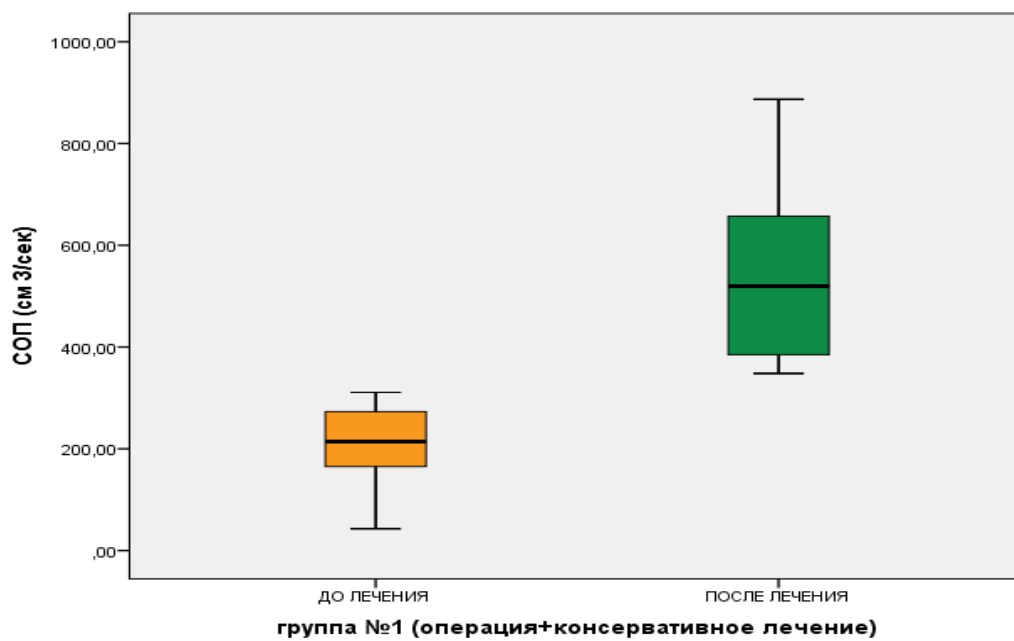


Рисунок 18. Изменение показателей суммарного объемного потока (СОП) (см<sup>3</sup>/с) в обеих группах

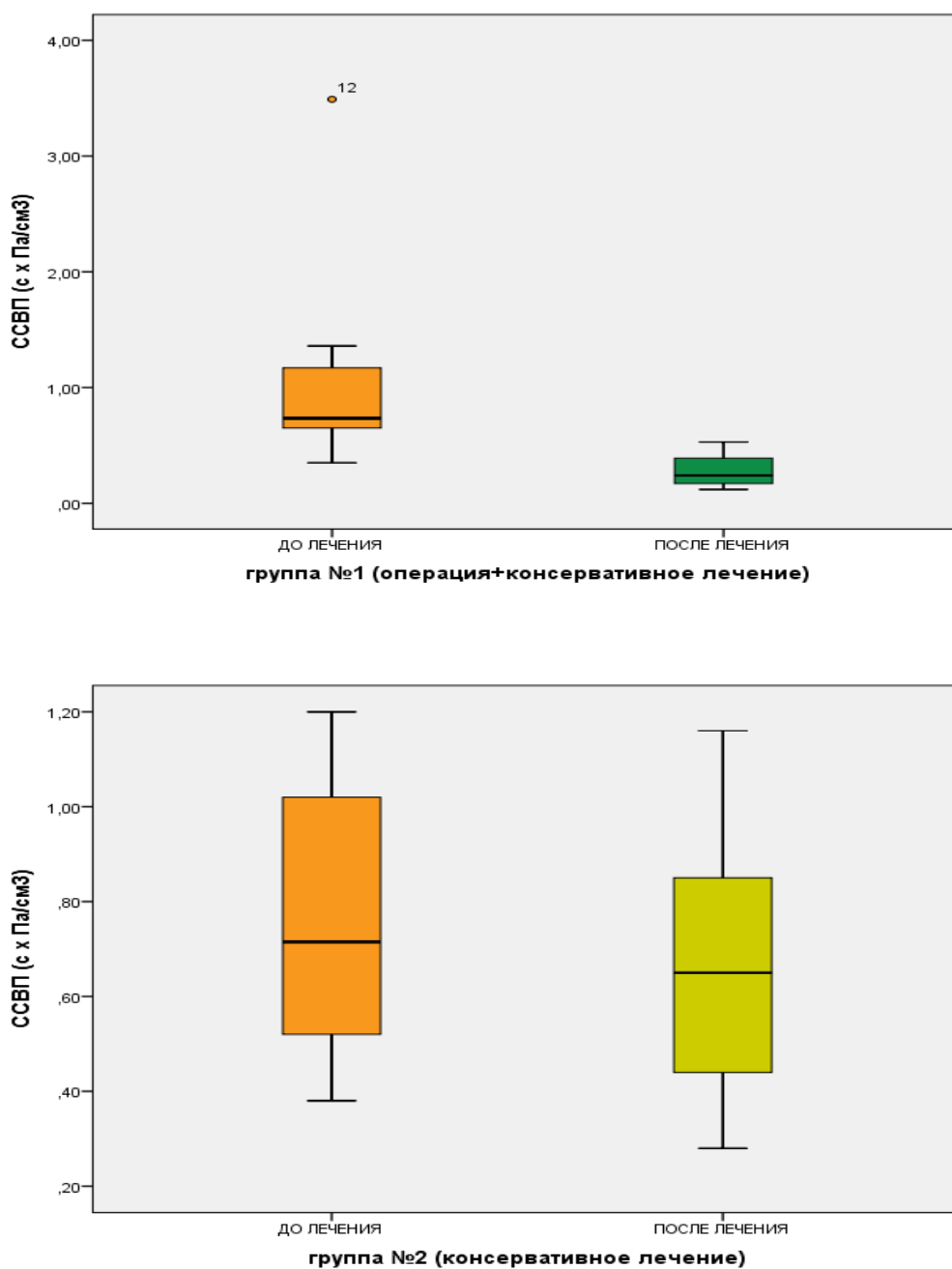


Рисунок 19. Изменение показателей суммарного сопротивления воздушному потоку (ССВП) (с х Па/см<sup>3</sup>) в обеих группах

При сравнении значений СОП и ССВП в группах №1 и №2 после лечения выявлено различие высокой степени достоверности (для СОП  $t=4,905$ ,  $p<0,001$ ; для ССВП  $t=-5,29$ ,  $p<0,001$ ).

Достигнутые в обеих группах изменения показателей ПАРМ свидетельствуют об объективном положительном влиянии обоих подходов к лечению на носовое дыхание.

### **Данные анкетирования (ВАШ «дыхание», «обоняние» и данные опросника SNOT-20)**

Самостоятельная оценка пациентами степени нарушения носового дыхания и обоняния с применением визуально-аналоговых шкал и оценка жалоб при помощи анкеты SNOT-20 показали положительную динамику после проведенного лечения в обеих группах.

При сравнении значений в каждой группе выявлено уменьшение выраженности симптомов затруднения носового дыхания после проведенного лечения, в группе №1 различие очень высокой степени достоверности ( $t=21,57$ ,  $p<0,001$ ), в группе № 2 - высокой степени достоверности ( $t=3,68$ ,  $p=0,03$ ) (см. рисунок 20). При сравнении результатов ВАШ «дыхание» групп №1 и №2 после лечения при помощи выявлено значимое различие высокой степени достоверности ( $t=-21,39$ ,  $p<0,001$ ).

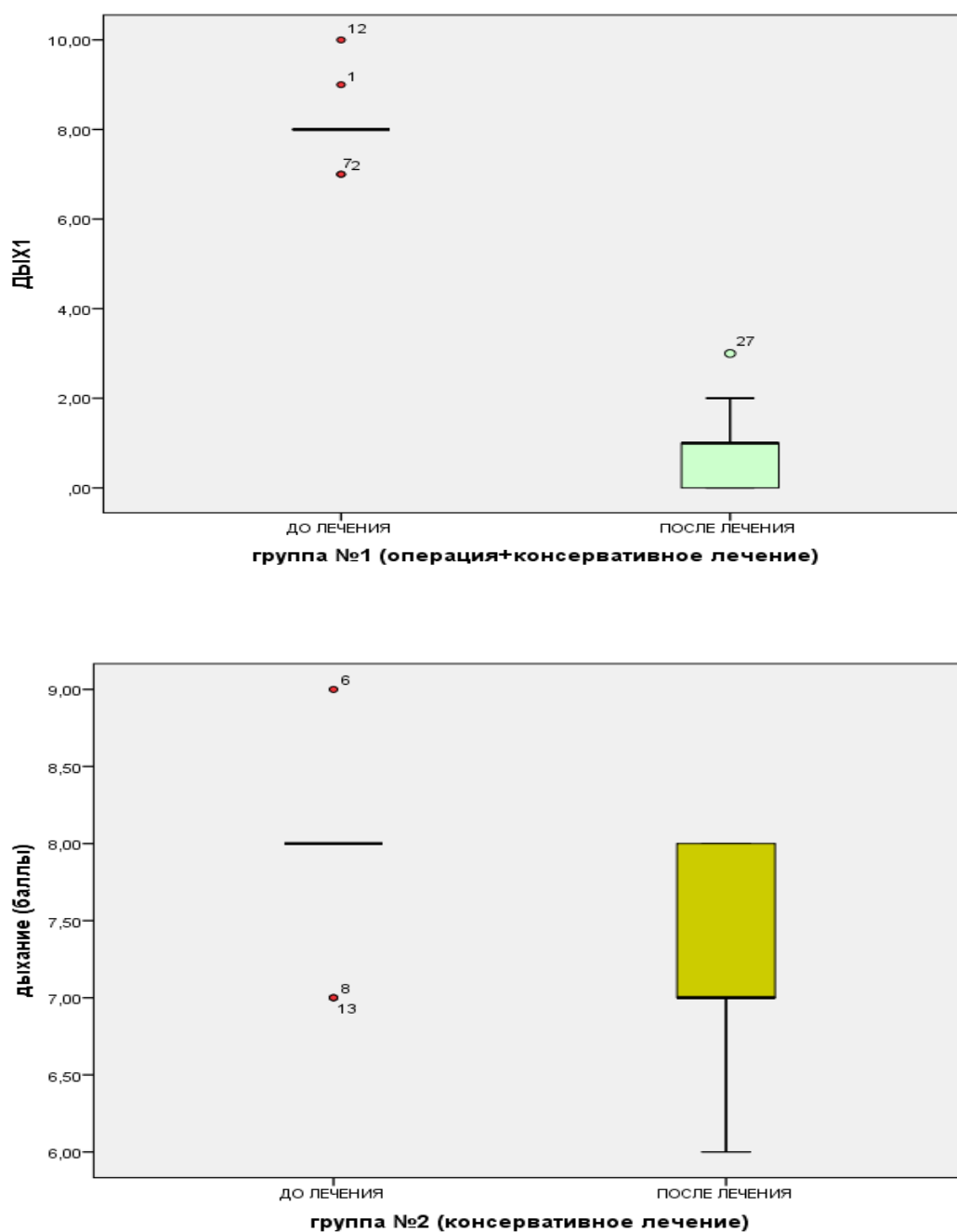


Рисунок 20. Динамика результатов анкетирования (ВАШ «дыхание») в обеих группах

При аналогичном сравнении значений ВАШ «обоняние» в каждой группе, только в группе №1 выявлено значимое улучшение обоняния после проведенного лечения, различие очень высокой степени достоверности ( $t=22,21$ ,  $p<0,001$ ). В группе № 2 достоверного различия показателей ВАШ до и после лечения не выявлено ( $t=2,92$ ,  $p=0,12$ ) (см.рисунок 21). При сравнении результатов ВАШ «обоняние» группы №1 и группы №2 после лечения

выявлено значимое различие высокой степени достоверности ( $t=-15,5$ ,  $p<0,001$ ).

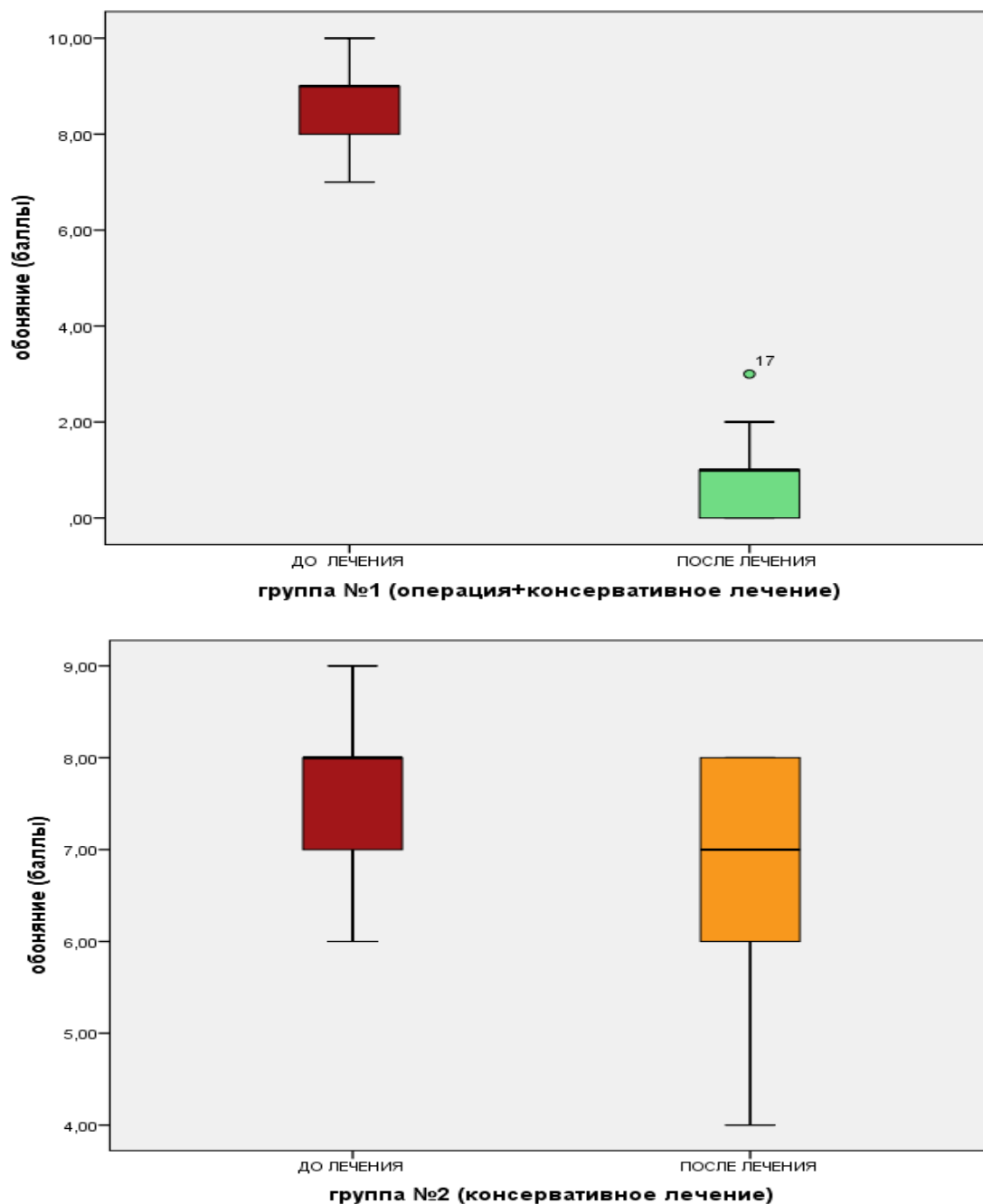


Рисунок 21. Динамика результатов анкетирования (ВАШ «обоняние») в обеих группах

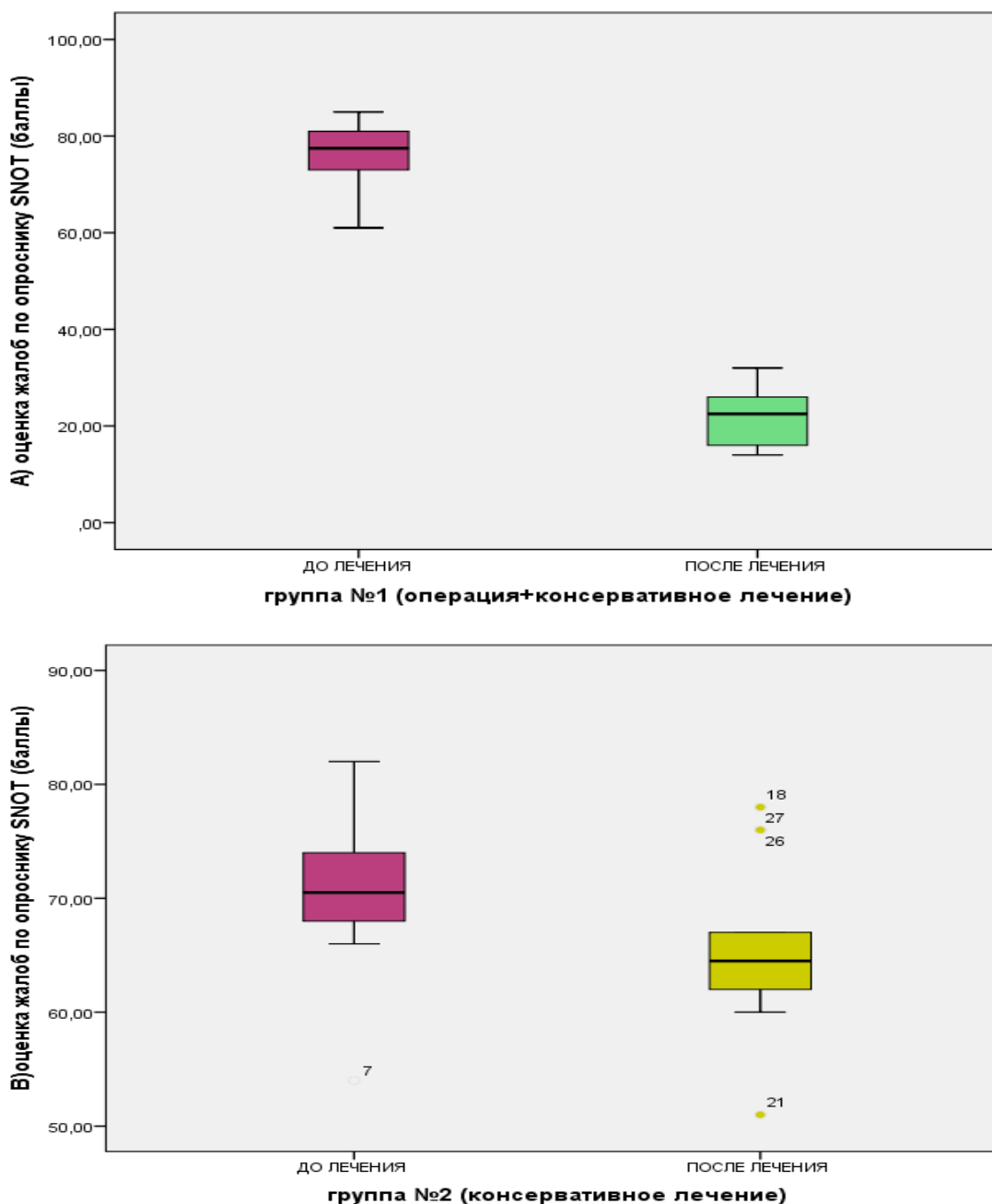


Рисунок 22. Динамика результатов анкетирования (SNOT-20) в обеих группах

При сравнении значений результатов анкетирования при помощи опросника SNOT-20 в обеих группах выявлено значимое уменьшение суммарных показателей теста после проведенного лечения. В обеих группах различие значений до и после лечения имеет очень высокую степень достоверности, в группе №1  $t=20,82$ ,  $p<0,001$ ; в группе № 2  $t=5,63$ ,  $p<0,001$  (см. рисунок 22). Количественно показатели SNOT-20 после лечения в группах



различаются между собой: в группе №1 среднее значение SNOT после лечения составило  $22 \pm 6,24$ , тогда как в группе №2 -  $65,71 \pm 7,1$  ( $t = -17,28$ ,  $p < 0,001$ ). Данные показывают, что понижение выраженности симптомов ХРС и их влияние на общий статус достигается в группе №1 в значительно большей степени, чем в группе №2. Но положительная динамика присутствует так же и во второй группе.

### **Оценка количества обострений хронического риносинусита**

При оценке количества обострений ХРС до и после лечения в течение года в обеих группах было определено значимое снижение этого показателя (в обеих группах  $p < 0,001$ ). В группе № 1 отмечено значительное сокращение количества обострений ХРС от  $5,36 \pm 0,92$  в течение года до полисинусотомии до  $1,64 \pm 1,0$  спустя год ингаляционной терапии после операции. В группе №2 отмечено так же снижение частоты обострений ХРС от  $5,14 \pm 0,94$  до  $3,5 \pm 1,16$  в течение года консервативного лечения ХРС. Различия значений числа обострений ХРС за год на фоне лечения ХРС в между группами имеют высокую степень достоверности ( $t = -1,01$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, данное сравнение иллюстрирует эффективность обоих подходов к лечению ХРС со значимым преимуществом в группе №1 (комбинированное лечение).

### **Гистологическое исследование полипов околоносовых пазух**

Гистологическое исследование содержимого верхнечелюстных пазух и полости носа (полипов), полученное у пациентов группы №1 при проведении хирургического лечения, показало в 100% случаев: фиброз с участками склероза в ткани полипа, лейкоцитарную и плазмоцитарную инфильтрацию, гиперплазию слизистых желез.

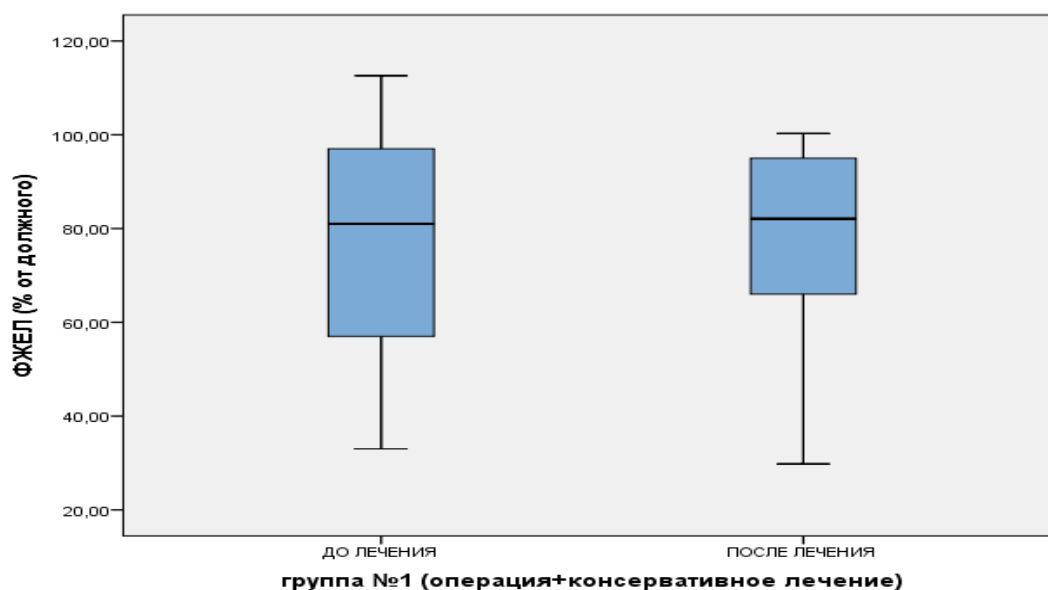
### 3.4. Зависимость клинических и функциональных показателей у больных муковисцидозом от результатов лечения хронического риносинусита

В результате сравнения исходного уровня показателей спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1), сатурации гемоглобина кислородом, воспалительных маркеров крови (СОЭ, уровня С-реактивного белка и лейкоцитоза крови), количества обострений легочной патологии за год не выявлено достоверных отличий между группами №1 и №2 (по всем показателям  $p > 0,05$ ). Микробный пейзаж легких в обеих группах имеет значительную долю неферментирующей грамотрицательной микрофлоры.

Для сравнения достоверности изменений величины показателей в каждой группе после проведенного лечения был применен t-критерий Стьюдента для парных выборок.

#### Спирометрия

Исследовались функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и форсированная скорость выдоха за 1 секунду (ОФВ1).



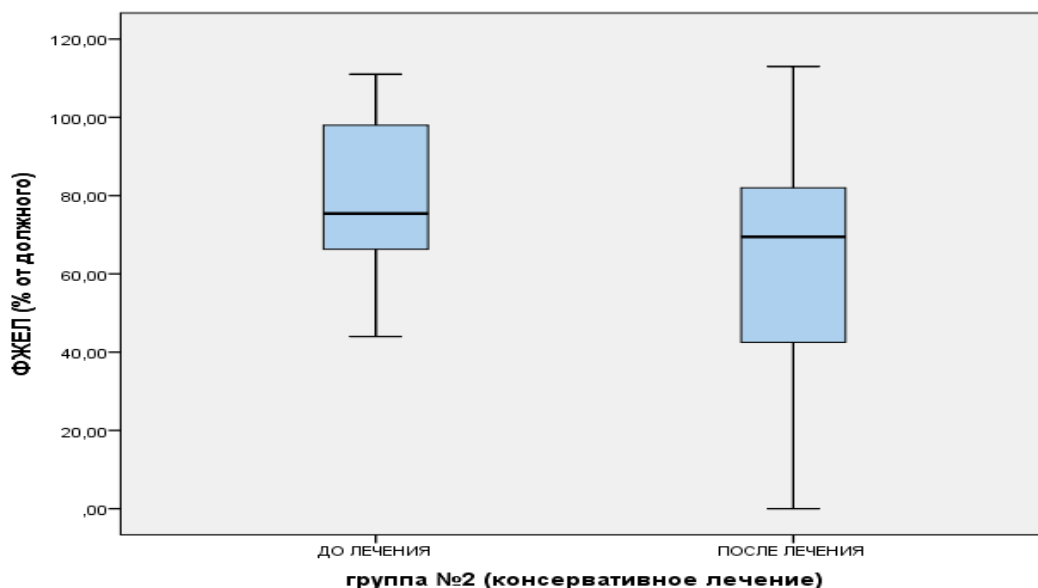
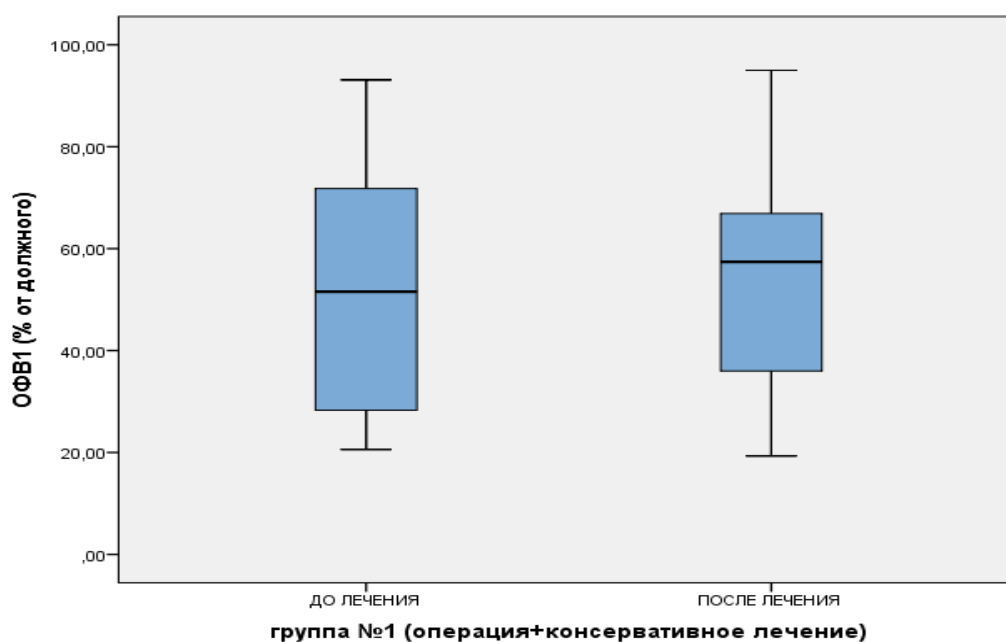


Рисунок 23. Функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), динамика изменения на фоне терапии ХРС

При сравнении показателей в каждой группе не выявлено достоверного различия между значениями ФЖЕЛ до лечения и после лечения в обеих группах: для группы №1  $t=0,19$ ,  $p=0,849$ , для группы № 2  $t=1,58$ ,  $p=1,38$  (см. рисунок 23). Не выявлено достоверных различий между результатами ФЖЕЛ групп №1 и №2 после проведенного лечения ХРС ( $t=1,04$ ,  $p=0,28$ ).



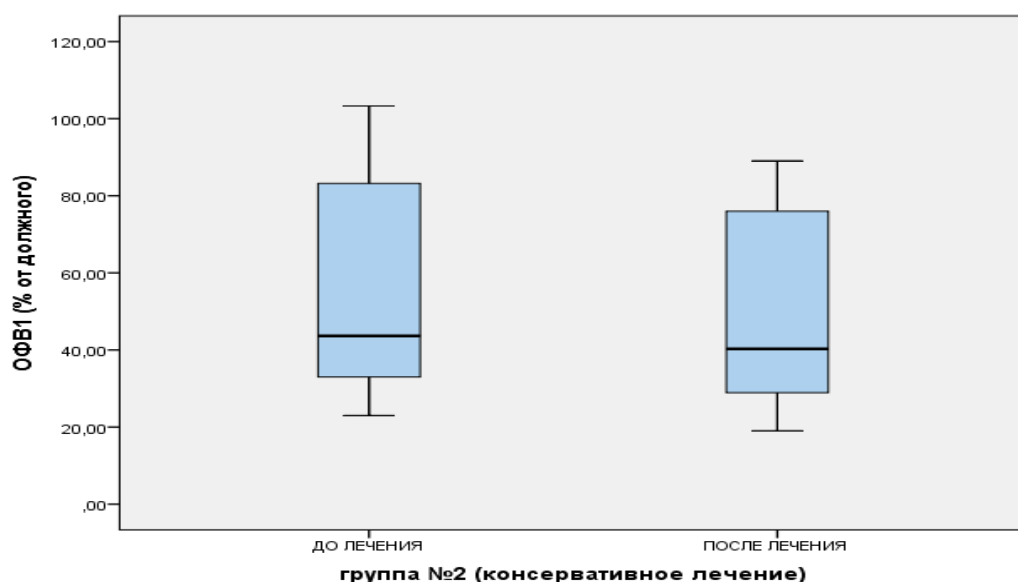
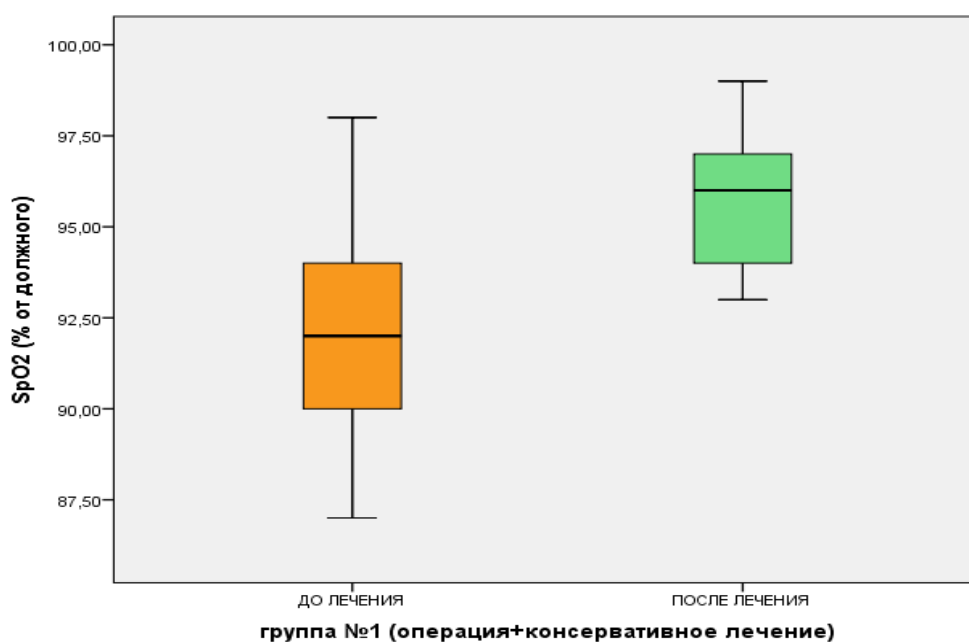


Рисунок 24. Объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), динамика изменения на фоне терапии ХРС

Так же при сравнении показателей в каждой группе не выявлено достоверного различия между значениями ОФВ1 до лечения и после лечения в обеих группах: для группы №1  $t=0,29$ ,  $p=0,76$ , для группы № 2  $t=4,43$ ,  $p=0,87$  (см. рисунок 24). Не выявлено достоверных различий между результатами ОФВ1 групп №1 и №2 после проведенного лечения ХРС ( $t=0,47$ ,  $p=0,64$ ).



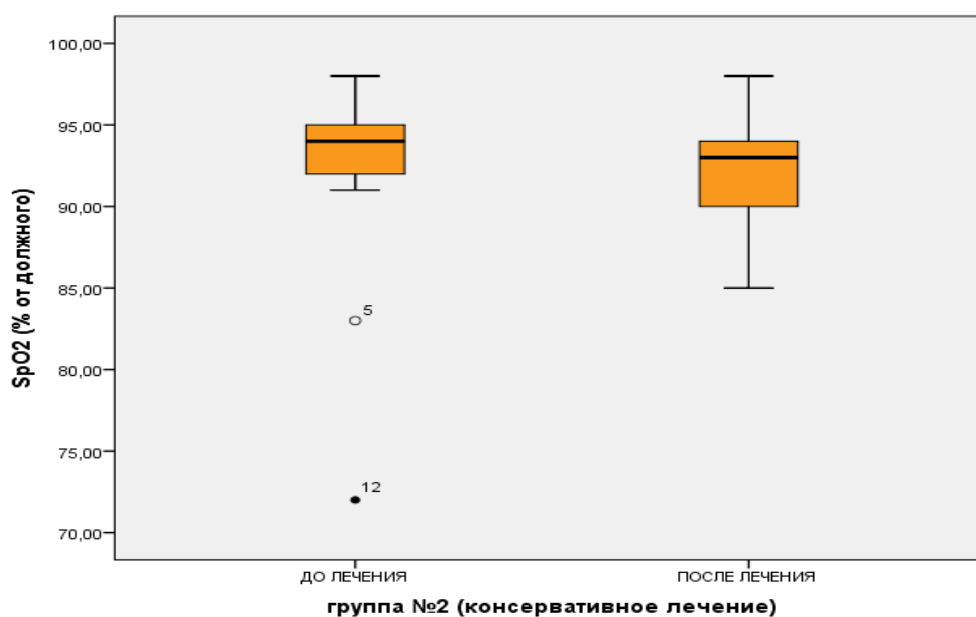


Рисунок 25. Сатурация гемоглобина кислородом SpO<sub>2</sub>, динамика изменения на фоне терапии ХРС

При сравнении показателей сатурации гемоглобина крови кислородом в группе № 1 выявлено достоверное различие очень высокой степени между исходными и полученными через 6 месяцев лечения ХРС ( $t=2,49$ ,  $p<0,0001$ ). В группе № 2 при аналогичном сравнении значимого изменения сатурации не выявлено ( $t=0,68$ ,  $p=0,95$ ) (см. рисунок 25). Имеются достоверные различия между результатами SpO<sub>2</sub> групп №1 и №2 после проведенного лечения ХРС ( $t=3,38$ ,  $p=0,02$ ).

### **Динамика изменения неспецифических маркеров воспаления на фоне лечения хронического риносинусита**

Сравнение значений неспецифических маркеров воспаления не показало значимых изменений на фоне терапии ХРС, поскольку легочная патология является доминирующей в клинической картине МВ и определяет интенсивность воспалительного ответа организма. Подтверждением этому стали приведенные ниже данные.

При сравнении показателей лейкоцитоза периферической крови в каждой группе не выявлено достоверного различия между значениями до лечения и после лечения в обеих группах: для группы №1  $t=0,19$ ,  $p=0,849$ , для группы № 2  $t=1,58$ ,  $p=1,38$  (см. рисунок 26). Не выявлено достоверных различий между значениями лейкоцитоза групп №1 и №2 после проведенного лечения ХРС ( $t=0,195$ ,  $p=0,847$ ).

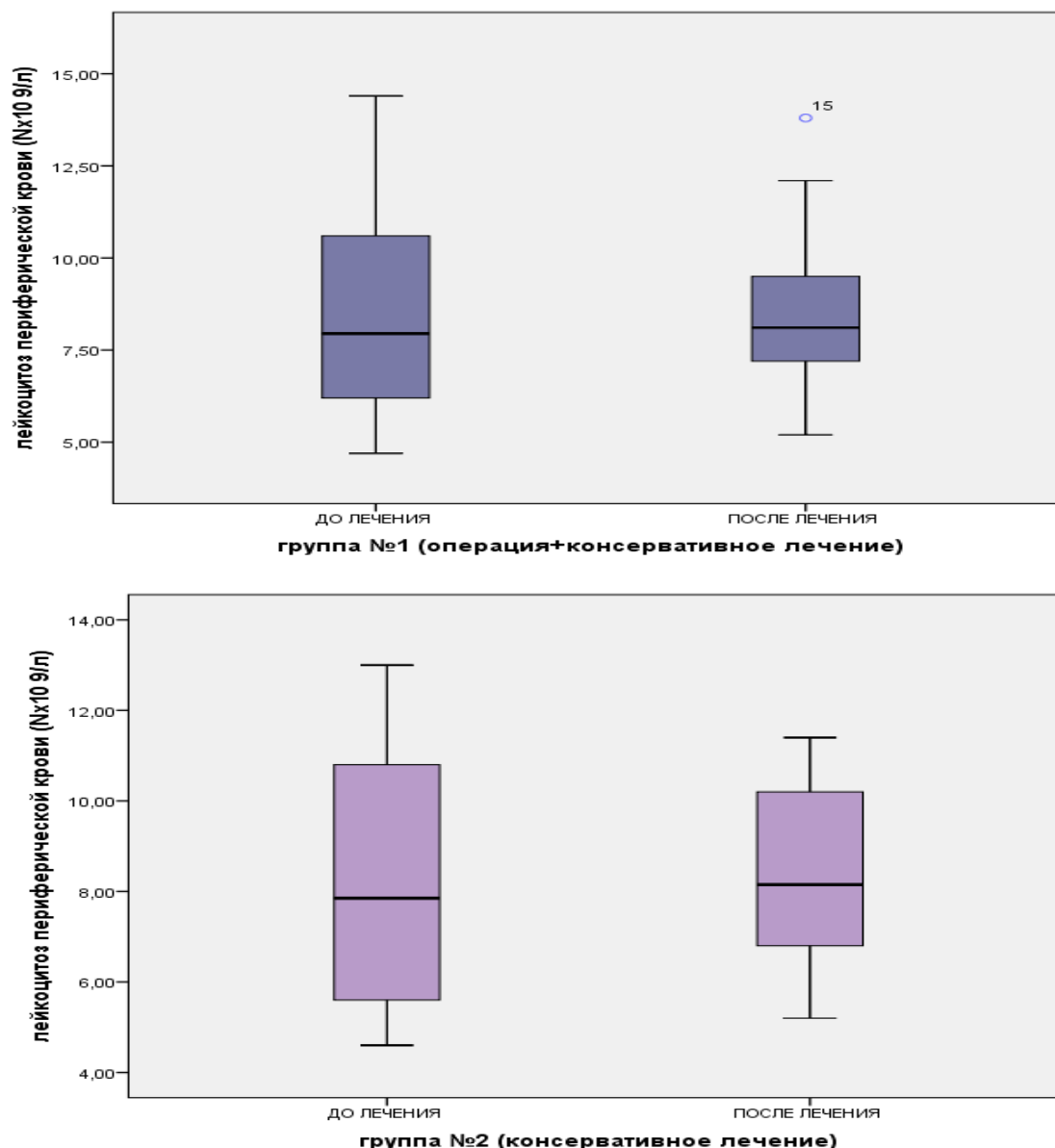


Рисунок 26. Лейкоцитоз периферической крови, динамика изменения на фоне терапии хронического риносинусита

При сравнении скорости оседания эритроцитов в каждой группе не выявлено достоверного различия между ее значениями до лечения и после

лечения ХРС в обеих группах: для группы №1  $t=0,53$ ,  $p=0,603$ , для группы № 2  $t=0,35$ ,  $p=0,74$  (см. рисунок 27). Не выявлено достоверных различий между значениями СОЭ групп №1 и №2 после проведенного лечения ХРС ( $t=-0,48$ ,  $p=0,636$ ).

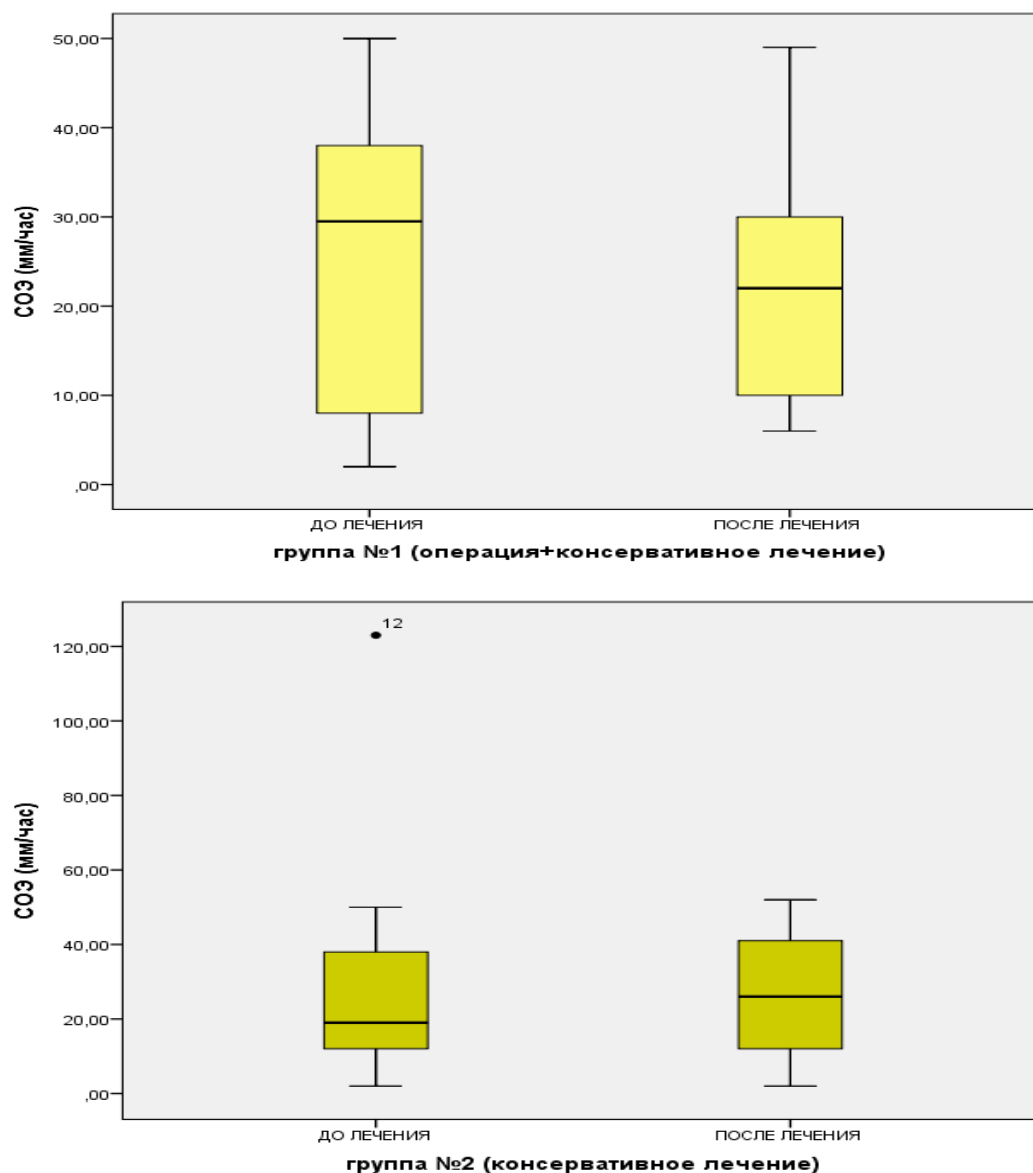


Рисунок 27. Скорость оседания эритроцитов, динамика изменения на фоне терапии ХРС

При сравнении уровня С-реактивного белка в периферической крови в каждой группе так же не выявлено достоверного различия между значениями этого маркера до лечения и после лечения ХРС в обеих группах: для группы №1  $t=-0,43$ ,  $p=0,688$ , для группы № 2  $t=0,98$ ,  $p=0,346$  (см. рисунок 28). Не

выявлено достоверных различий между значениями С-реактивного белка в группах №1 и №2 после проведенного лечения ХРС ( $t=-0,69$ ,  $p=0,501$ ).

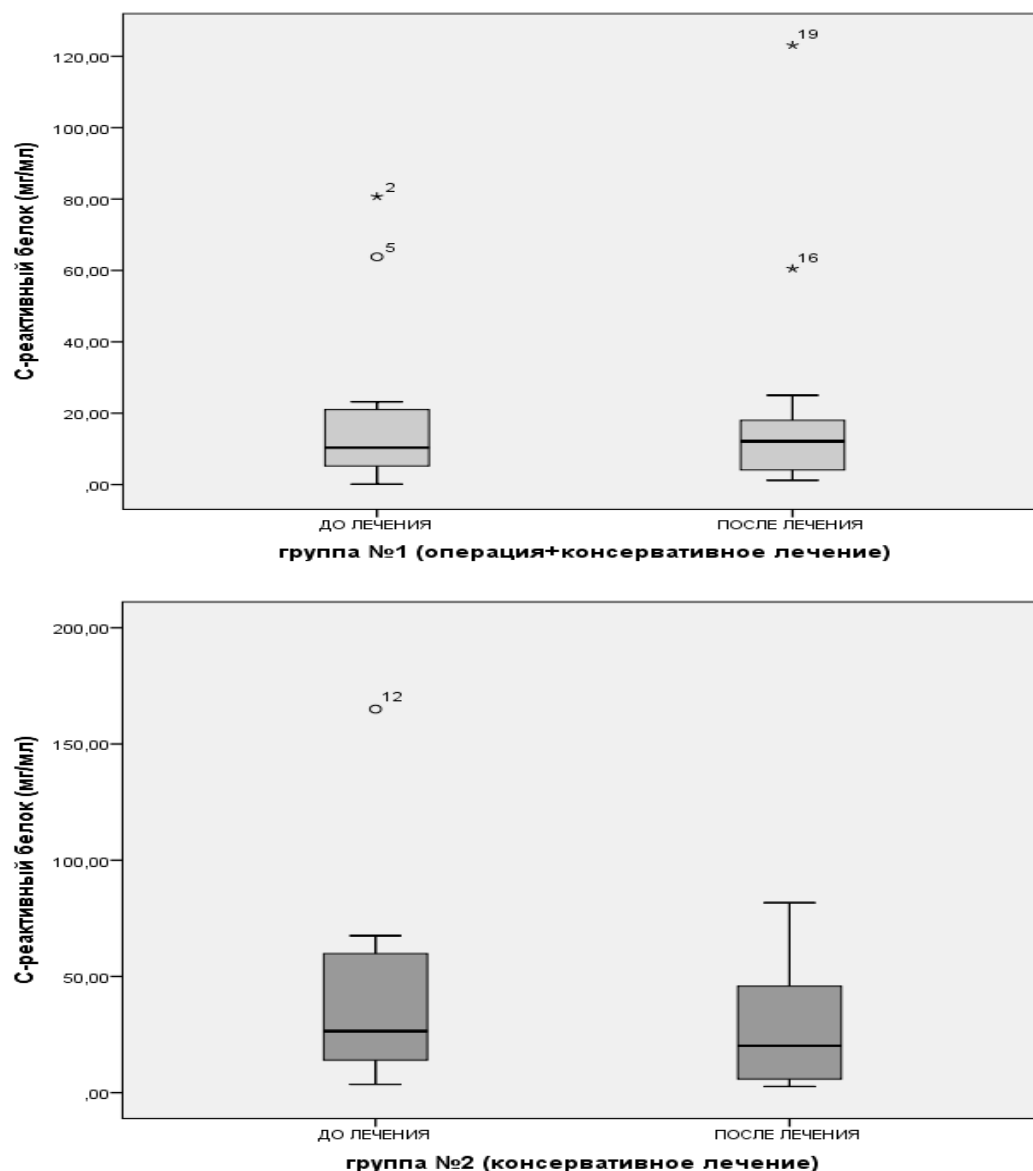


Рисунок 28. С-реактивный белок периферической крови, динамика изменения на фоне терапии ХРС

### Оценка состава микробного пейзажа мокроты легких после лечения хронического риносинусита

Была проведена сравнительная оценка состава микробного пейзажа мокроты легких до и после лечения ХРС. Ни в одном случае как в группе №1, так и в группе №2 через 6 месяцев лечения ХРС не произошло понижения количества высеваемых колоний патогенных микроорганизмов из образцов



мокроты в 2 или более раз. Таким образом, изменения микробного пейзажа ОНП в группе №1 на фоне лечения ХРС не повлияли на состав микробного пейзажа НОДП.

### **Оценка количества обострений легочной патологии**

При оценке количества обострений легочной патологии до и после лечения ХРС в течение года, было выявлено понижение этого показателя в группе №1 (от исходного значения  $6,1 \pm 1,9$  до  $3,6 \pm 1,1$  через год) ( $t=8,7$ ,  $p<0,0001$ ) при отсутствии изменений в группе №2 (от исходного значения  $6,1 \pm 0,4$  до  $5,6 \pm 0,8$  чрез год) ( $t=-0,163$ ,  $p=0,873$ ).

При проведении корреляционного анализа по Пирсону выявлена прямая корреляционная связь между наличием FEES в протоколе лечения ХРС (группа №1) и некоторыми показателями, определяющими местный статус ВОДП.







Колич.		- ,849**	,784**	,885**	,182	,624**	,766**	,403*	- ,711**	,620**	-	- ,363	- ,285	,862**	,806**	,854**	1	,120	,194	,284
Корр.	Обостр									,609**										
Пирс.	легочно																			
г	й	,000	,000	,000	,354	,000	,000	,033	,000	,000	,001	,058	,142	,000	,000	,000		,544	,324	,143
г	патолог																			
г	ии за																			
г	год																			
N		28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
Корр.	Лейкоци	,038	- ,080	- ,089	,093	- ,072	- ,194	- ,034	,053	- ,062	- ,262	,034	- ,362	- ,078	- ,104	- ,068	,120	1	,254	,175
Пирс.	ты																			
г	крови	,847	,684	,651	,637	,718	,322	,863	,790	,753	,178	,863	,058	,692	,599	,730	,544		,191	,372
N		28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
Корр.	СОЭ	- ,093	,030	,105	,473*	,370	,051	,431*	- ,242	,275	- ,004	- ,116	- ,332	,107	,157	,086	,194	,254	1	,352
Пирс.	г																			
г		,636	,880	,594	,011	,053	,798	,022	,214	,157	,983	,557	,084	,586	,426	,663	,324	,191		,066
N		28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
Корр.		- ,133	,156	,086	,325	,441*	,139	,404*	- ,230	,289	- ,169	- ,228	- ,399*	,098	,090	,160	,284	,175	,352	1
Пирс.	С-РБ																			
г		,501	,429	,662	,091	,019	,480	,033	,239	,135	,390	,242	,035	,620	,650	,417	,143	,372	,066	
N		28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28

\*\* . Корреляция значима на уровне 0.01 (г - двусторонний коэффициент корреляции).

\* . Корреляция значима на уровне 0.05 (г - двусторонний коэффициент корреляции).

Очень высокая корреляционная взаимосвязь при  $p < 0,001$  определена между наличием FESS в протоколе лечения ХРС и:

1) показателями эндоскопии, характеризующими выраженность воспалительных признаков в полости носа ( $r = -0,929$ );

2) величиной степени затемнения ОНП по данным КТ по показателю шкалы Lund-Mackay ( $r = -0,842$ );

3) показателями ПАРМ (передней активной риноманометрии): а) СОП (суммарный объемный поток воздуха) ( $r = 0,693$ ); б) ССВП (суммарное сопротивление воздушному потоку) ( $r = -0,72$ );

4) показателями анкетирования пациентов с использованием ВАШ по критериям «величина затруднения носового дыхания» ( $r = -0,973$ ) и «величина понижения обоняния» ( $r = -0,95$ );

5) результатами анкетирования при помощи опросника SNOT-20 (оценка выраженности синоназальных симптомов) ( $r = -0,959$ );

б) количеством обострений легочной патологии за прошедший год ( $r = -0,849$ ).

Кроме этого, имеется высокая корреляционная зависимость ( $p < 0,05$ ) между наличием FESS в протоколе лечения и показателями сатурации гемоглобина кислородом SpO<sub>2</sub> ( $r = 0,552$ ).

Не выявлено корреляционной зависимости между показателями функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>), содержанием лейкоцитов и С-реактивного белка в периферической крови, а так же показателем СОЭ, поскольку эти показатели отражают в большей степени тяжесть воспалительных проявлений патологии легких.

### **3.5. Переносимость местного лечения в области полости носа и околоносовых пазух**

Основываясь на опыте предыдущих исследователей (О.В.Мартыновой, М. Di Ciccio с соавт., М.Вerkhout [13, 48, 56]) о безопасности и отсутствии системных побочных эффектов от применения тобрамицина (300 мг/сутки) и колистиметата натрия как отдельно, так и в комбинации при топическом интраназальном пути введения, пациентам назначалась ингаляционная антибактериальная терапия в область верхних и нижних отделов дыхательных путей. Были отмечены следующие нежелательные явления от ингаляции антибактериальных препаратов через компрессорный небулайзер с пульсирующей подачей аэрозоля в область ОНП: жжение в полости носа у одного пациента группы №1 (ингаляции тобрамицином, произведена замена на 1% диоксидин), горький вкус во рту (ингаляции диоксидином, отметили 2 пациента из разных групп, продолжили применение), отечность в полости носа (от лечения диоксидином отметил 1 пациент из группы №2, произведена замена препарата на колистимете натрия), неприятный вкус во рту (ингаляции тиамфениколом, отметил 1 пациент из группы №1, продолжил применение). Таким образом, применение колистимета натрия через компрессорную ингаляционную систему в область ОНП не вызвало побочных эффектов и неприятных ощущений у всех использовавших его пациентов; раздражение слизистой носа при применении тобрамицина было отмечено в одном случае; аллергическая реакция на диоксидин зафиксирована в одном случае. Остальные нежелательные эффекты (неприятный вкус и запах) – наблюдались у двух пациентов при использовании диоксидина и в одном случае при использовании тиамфеникола, что может быть связано с индивидуальными вкусовыми и обонятельными особенностями пациентов.

## ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1. Обсуждение результатов исследования распространенности патологии полости носа и околоносовых пазух у 348 взрослых больных муковисцидозом

Проведено исследование распространенности патологии полости носа и околоносовых пазух на большой выборке взрослых больных муковисцидозом (медиана возраста 25 лет (МКР 67лет)) пациентов с МВ в 348 человек, проживающих в различных регионах РФ в период с 2015 по 2019гг. В изученной группе пациентов преобладал тяжелый генотип в соотношении с мягким как 2:1 (65,8% : 33,0%), средние показатели ФЖЕЛ=70,6±24,8 % от должного и ОФВ1=54,9±24,1% от должного. Соотношение мужчин и женщин было 158:190 соответственно, не выявлено значимых различий показателей (средний возраст, количество пациентов с тяжелым генотипом, средние показатели ФЖЕЛ и ОФВ1) между мужчинами и женщинами. Изученная выборка была достаточно однородной по основным характеристикам.

Исследование показало, что самой распространенной патологией полости носа и околоносовых пазух среди взрослых больных МВ является ХРС с/без полипов полости носа, его признаки различной степени тяжести были выявлены у всех обследованных пациентов, что не противоречит данным зарубежных авторов [82, 96]. Преимуществом нашего исследования является строгая ограниченность только взрослой категорией больных, поскольку хроническая патология области носа и ОНП формируется в некоторых случаях постепенно и не вполне определяется в детском возрасте, переходя в форму хронического гнойного воспаления ВОДП с течением жизни пациента. Это важное наблюдение диктует необходимость внедрения постоянного ведения оториноларингологом всех пациентов с установленным диагнозом «муковисцидоз». Отсутствие ХРС в детском возрасте у небольшого количества пациентов (около 8-10% по данным M.Berkhout (2016г.) [46]) не



должно исключать их контакт с ЛОР-специалистом в дальнейшем, это поможет вовремя диагностировать ХРС и провести меры по эрадикации патогенного возбудителя из зоны ОНП.

В ходе одномоментного исследования была оценена структура патологии «хронический риносинусит с/без полипов носа» в пределах исследованной группы (в % соотношении). Самой распространенной формой ХРС явился ХРС без полипов полости носа с обострениями чаще 3 и более раз в год (50,7 %). Полипоз полости носа диагностирован у 34,1% человек. Определена наиболее часто встречающаяся степень полипоза носа в данной группе больных – вторая (24,7%).

Была так же проанализирована частота встречаемости полипов носа различной степени в группе мужского и женского пола. В обеих группах соотношение полипов I и II степени было равным, полипоз носа III степени определялся у 3 мужчин и 2 женщин, практически так же в равной степени. В целом же полипоз носа был диагностирован у 119 пациентов, из которых 50,4% составили мужчины, и 49,6% - женщины. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об одинаковой распространенности полипоза полости носа среди взрослых женщин и мужчин с МВ, что отличается от выводов М. G. Slieker (2002) по детской группе населения [156].

При наличии полипов в полости носа происходит блокада соустьев пазух носа с сохранением носового дыхания при I и частичным сохранением при II степени ПН. При этом в заблокированных пазухах активно развивается воспалительный процесс и полностью отсутствует дренаж и возможность ингаляционного доступа лекарственных препаратов. Пациенты с МВ склонны преуменьшать собственные жалобы, связанные с ХРС, вследствие адаптации к такому состоянию с детства [49, 96], поэтому существует необходимость регулярных осмотров отоларингологом пациентов с МВ.

При обследовании взрослых больных МВ, наиболее частыми жалобами явились заложенность носа, гипосмия, густое отделяемое из носа, локальная головная боль, возникающая в связи с давлением содержимого ОНП на стенки пазух (боли в области ВЧП, надбровных дуг и корня носа). Отделяемое из носа представляет в большинстве случаев резко сгущенный гнойный секрет темного цвета в виде комков или небольших «слепков» с поверхности слизистой, отделяемого из носа в виде жидкого гноя и слизи при МВ не наблюдалось.

При анализе характера проводимого ранее лечения ХРС установлено, что ни один пациент не получал регулярного наблюдения отоларингологом. Терапевтические меры носили разрозненный бессистемный характер, назначения врачей выполнялись нерегулярно. Чуть меньше половины пациентов (144(41,3%)) ранее не получали никакого лечения ХРС. Регулярно применяли назальные кортикостероиды в виде спрея (различными курсами, по текущим назначениям врача) только 8 (2,2%) человек. Симптоматическое лечение деконгестантами, промываниями носа физиологическим раствором, нерегулярные ингаляции Пульмозимом через компрессорный небулайзер в полость носа или эпизодическое применение ИГКС проводили 118 (33,9%) человек, при этом большинство опрошенных отмечают, что эти меры имели временный характер и не влияли на тяжесть последующих обострений ХРС. Топические антибиотики в область ВОДП в виде инстилляций или ингаляций через компрессорную ингаляционную систему пациентам ранее не применялись, такое же наблюдение отмечено в работах J. Mainz (2014), J.Lavin (2013), M. Di Cicco (2014) [56, 104, 115 ]. Хирургическое лечение, проводимое пациентам в детском возрасте, составило всего 18,6% и в большей части представлено петлевой полипотомией у 38(10,9%) человек. Альтернативой петлевой полипотомии в 35 случаях (10%) служили инъекции депонированных кортикостероидов в ткани полипов носа или слизистую оболочку носовой полости. Известно, что депонированные ГКС в виде

инъекций в слизистые полости носа не могут быть использованы в силу возможности осложнений (тромбоэмболия артерий сетчатки глаза) и системных побочных эффектов в детском и взрослом возрасте.

По данным анамнеза, радикальные операции на верхнечелюстных пазухах выполнялись 10 (2,8%) пациентов в неосложненных случаях ХРС в детском возрасте. D. Hamilos (2017); M. Berkhout (2016); D. Jeffrey (2011); S. Rickert (2010) не рекомендуют выполнение радикальных хирургических вмешательств на ОНП в детском возрасте вследствие возможных негативных последствий для формирования лицевого скелета. Кроме того, наложение широких соустьев в области нижних носовых ходов приводит к интенсивному поступлению хронической инфекции из ОНП в полость носа и далее в нижние отделы дыхательных путей вследствие постназального затека, что может усугубить тяжесть и провоцировать обострения легочной патологии при МВ. Во взрослом возрасте хирургическое лечение выполнялось 13 (3,7%) пациентам, среди которых 9 (2,5%) пациентов перенесли петлевую полипотомию. Рекомендованные к применению у пациентов с ХРС при МВ безопасные и органосохраняющие эндоскопические хирургические вмешательства (FESS), выполнялись только двум пациентам (0,6%) в детском и такому же количеству пациентов во взрослом возрасте. Шейверная полипотомия носа под местной анестезией применялась в 15 (4,3%) случаев в детском и в 2 (0,6%) случаев во взрослом возрасте. На основании полученных данных можно сделать вывод о крайне редком использовании FESS для лечения ХРС при МВ, а так же об отсутствии единого мнения у оториноларингологов по поводу методики консервативного и хирургического лечения таких пациентов.

На исследованной выборке в 348 пациентов не было выявлено зависимости тяжести течения ХРС от тяжести генотипа, т.е. взаимосвязь фенотип-генотип не была установлена. Показатели ФВД (ФЖЕЛ и ОФВ1) пациентов с тяжелым и мягким генотипом так же не коррелировали с

тяжестью генотипа и тяжестью течения ХРС. Не было установлено преобладания грамотрицательной неферментирующей микрофлоры или *B.ceracia complex* в мокроте среди пациентов с тяжелым генотипом. Не было установлено зависимости наличия грамотрицательной неферментирующей микрофлоры в мокроте больных и степенью тяжести ХРС, а так же с наличием полипов носа в изученной группе пациентов.

Среди патологии полости носа в 23,9% случаях было отмечено клинически значимое искривление перегородки носа. Субатрофические изменения слизистой полости носа встречены достаточно часто среди больных МВ и составили в изученной группе 18,4%, одной из ведущих причин их возникновения для больных МВ было проведение им неинвазивной вентиляции легких. Отдельную группу патологии полости носа составил смешанный (медикаментозный и инфекционный по классификации ЕААСІ - 2017) неаллергический ринит, который развился на фоне ХРС и применения деконгестантов у 40% больных изученной группы. Воспаление слизистой оболочки полости носа и ОНП, которое встречается у всех взрослых больных МВ, принято относить к воспалительным заболеваниям ВОДП на фоне системного заболевания (муковисцидоз) [30]. Учитывая это, присоединение смешанного ринита требует дополнительного внимания отоларинголога как при сборе анамнеза и проведении осмотра, так и при назначении консервативного и планировании хирургического лечения.

#### **4.2.Обсуждение результатов исследования основных клинических и томографических признаков хронического риносинусита, характерных для взрослых больных муковисцидозом, на основании анализа 97 компьютерных томограмм**

При анализе основных признаков компьютерной томографии околоносовых пазух, характерных для взрослых больных муковисцидозом, на основании анализа 97 томограмм, на всех КТ были выявлены следующие

признаки: затемнение ВЧП и/или клеток решетчатого лабиринта, нарушение развития всех вариантов ОНП (за исключением решетчатых клеток).

В 100% случаев отмечено наличие затемнения ВЧП (тотальное - в 66%, пристеночное – в 34%); у 84 пациентов (86,6%) имелась гипоплазия пазух, и у 11 (11,34%) обе пазухи имели нормальный размер. Этмоидальные пазухи нормального размера имелись у 100% пациентов, при этом полипозные изменения слизистой были обнаружены в 98,7% передних и в 95,9% задних решетчатых клеток. Тотальное затемнение передних решетчатых клеток было обнаружено в большинстве случаев, в 67,5%; пристеночное – в 31,4%. В задних решетчатых клетках преобладало пристеночное затемнение (62,9%), тотальное было отмечено в 33% изученных половин носа. Наибольший процент аплазии ОНП наблюдался в зоне лобных пазух – двусторонняя у 29,9% пациентов, односторонняя – у 7,2%. Среди развитых лобных пазух гипоплазия была отмечена в 71% (93 пазухи). Чаще (у 42 пациентов, 43,3%) она была двусторонней. Тотальное затемнение лобных пазух встречалось чаще – в 64,1% пазух, пристеночное – в 2 раза реже (27,5%). Для клиновидных пазух наиболее характерным оказалось наличие гипоплазии – двусторонняя выявлена у 53,6% пациентов, односторонняя – 11,3%; аплазия наблюдалась чаще двусторонняя (у 18,6% пациентов), односторонняя аплазия была отмечена только у 3(3%) пациентов. Среди изученных 159 клиновидных пазух в 45,4% затемнение носило тотальный характер, в 29,4% было пристеночным. Не было выявлено зависимости нарушения развития ОНП от наличия грамотрицательной микрофлоры в мокроте пациентов.

На подавляющем большинстве изученных КТ ОНП были отмечены анатомические изменения внутриносовых структур, связанные с хроническим воспалительным процессом в ОНП. Чаще процесс имел двусторонний характер: гипертрофия крючковидного отростка – в 80,4%, расширение решетчатой воронки – в 87,6%, медальный пролапс латеральной стенки полости носа – в 71,1%. Не отмечено взаимосвязи наличия каких-либо

анатомических изменений внутриносовых структур с присутствием в мокроте пациентов грамотрицательной микрофлоры. В своем исследовании на группе из 58 детей с МВ при изучении особенностей КТ ОНП, М. Berkhout с соавт. (2016) отметили патологические изменения, аналогичные полученным нами среди взрослой группы пациентов, исключая большую распространенность аплазии клиновидных пазух у детей. Это может быть связано с особенностями развития клиновидной пазухи, которая в норме отсутствует у детей раннего возраста. Так же М. Berkhout с соавт. говорят о более развитом затенении ОНП у детей с тяжелыми мутациями МВ, нами на группе взрослых больных такой взаимосвязи выявлено не было [47].

Результаты нашего исследования дополняют триаду КТ-признаков ХРС (G.J. Nishioka с соавт. (1996)), выделенную при изучении как детских, так и взрослых компьютерных томограмм. Нами отмечено, что для взрослой когорты пациентов с МВ в большей степени характерны агенезии как лобных (гипоплазия и аплазия), так и верхнечелюстных пазух (гипоплазия); помимо медиального пролапса латеральной стенки полости носа нами отмечено расширение решетчатой воронки и полипозные изменения крючковидного отростка на большинстве изученных компьютерных томограмм.

В нашем исследовании не выявлено корреляции между значениями клинических и функциональных показателей (тяжестью течения ХРС, степенью полипоза полости носа, распространенностью затенения ОНП, наличием агенезии ОНП и патологическими изменениями в зоне среднего носового хода) и тяжестью генотипа пациентов. Эти данные, полученные на обширном клиническом материале (97 пациентов), свидетельствуют об отсутствии характерного фенотипа ХРС, связанного с тяжестью генотипа. Аналогичные выводы об отсутствии связи генотип-фенотип сделаны для заболеваний легких при МВ Н.И. Капранов с соавт. (2014), [5]; J.Zelenski (2000) [179]. В отличие от полученных нами данных, М. Berkhout (2014) в своем исследовании, проведенном на группе 104 взрослых пациентов с МВ,

получила положительную корреляционную связь между тяжелым генотипом пациентов и характерными изменениями на КТ ОНП [44]. Необходимы дальнейшие исследования на большем количестве материала для получения окончательного вывода.

Тяжесть течения ХРС по полученным нами данным имеет прямую корреляционную связь с наличием в мокроте грамотрицательной микрофлоры. Тяжесть течения ХРС, по нашим данным, закономерно влияет на размер полипов носа, степень затенения ОНП, наличие гипертрофии КО, расширения РВ, гипоплазии ОНП и пролапса медиальных стенок ВЧП в полость носа. Отсутствует влияние тяжести ХРС на показатели спирометрии.

Преобладание *P.aeruginosa* среди грамотрицательной микрофлоры легких (синегнойная палочка в мокроте была отмечена у 74,2% пациентов) позволяет расценивать ее как ведущий грамотрицательный патоген в изученной группе. Таким образом, согласно полученным данным, наличие синегнойной инфекции в мокроте легких в группе 97 пациентов с МВ имело прямую корреляционную связь с тяжестью течения ХРС и вероятностью наличия аплазии лобных или клиновидных пазух. Взаимосвязь грамотрицательной инфекции легких с наличием аплазии ОНП свидетельствует о том, что отсутствие пазух связано не с дефектом эмбриональной закладки пазух, а с проявлениями хронического инфекционного процесса у больных МВ с раннего детского возраста, препятствующему развитию пазух. На 100% изученных томограмм решетчатый лабиринт имел нормальное строение, поскольку его полное формирование происходит еще в эмбриональном периоде.

Отсутствует влияние синегнойной инфекции в мокроте на наличие характерных КТ-признаков ХРС - наличие гипоплазии ОНП, гипертрофию КО, расширение РВ, медиальный пролапс латеральной стенки полости носа. Отсутствует и корреляция наличия грамотрицательной (синегнойной) инфекции в легких с показателями спирометрии.

#### **4.3. Обсуждение результатов сравнения эффективности комбинированного (хирургического и консервативного) и консервативного методов лечения хронического риносинусита в двух параллельных группах по 14 человек**

Нами проведено сравнение эффективности комбинированного (хирургического и консервативного) и консервативного методов лечения хронического риносинусита в двух параллельных группах по 14 человек. Исследовались выборки, сходные между собой по возрастному и половому составу, антропометрическим характеристикам (ИМТ). В обеих группах преобладал тяжелый генотип (60,71%). 26 пациентов имели легочно-кишечную форму МВ и тяжелое течение болезни, 2 пациентов – легочную форму МВ и среднетяжелое течение, при этом достоверного отличия показателя частоты обострений легочной патологии за год между группами не получено (в среднем  $6,07 \pm 1,86$ ). Сопутствующая патология в обеих группах представлена характерными для МВ проявлениями со стороны бронхолегочной, пищеварительной и эндокринной систем, а так же последствиями метаболических нарушений (вторичный остеопороз, белково-энергетическая недостаточность). Осложнения легочной патологии в анамнезе обусловлены тяжестью ее течения. Все пациенты имели низкий нутритивный статус, что отражено в показателях ИМТ. Практически всем пациентам (за исключением одного, в группе №1), диагноз «муковисцидоз» был установлен в детском возрасте. Все пациенты имели тяжелую форму ХРС с полипами носа II степени с обеих сторон. В обеих группах имелось практически одинаковое количество пациентов с синдромом бронхиальной обструкции значительной степени выраженности (около 50%). Сатурация гемоглобина кислородом в обеих группах так же достоверно не отличалась между собой и была в среднем  $92 \pm 6,8\%$  от должной. В каждой группе как основной возбудитель легочной инфекции и инфекции околоносовых пазух преобладала



грамотрицательная неферментирующая микрофлора, и все пациенты получали системную антибактериальную терапию легочной инфекции (см. главу 3.1.3). При этом в обеих группах наблюдался значительный численный разброс значений некоторых лабораторных и функциональных показателей: ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, значения скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка плазмы крови и величины содержания лейкоцитов в периферической крови (см. главу 2.1.2, таблицу 3). Это разнообразие значений показателей, характеризующих общую воспалительную реакцию организма, предполагает отсутствие их взаимосвязи со степенью тяжести течения ХРС, которая была одинакова у всех пациентов. Различные значения клинико-лабораторных показателей в группах может быть связано с особенностями течения легочной патологии. Разнообразие показателей общего иммуноглобулина Е крови также указывает на отсутствие прямой взаимосвязи его уровня и наличия полипоза полости носа и ОНП. Обращает на себя внимание тот факт, что бронхиальная астма имела только у одного пациента в группе №1.

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что среди возбудителей легочной инфекции в обеих группах преобладает грамотрицательная неферментирующая микрофлора, присутствующая у 100% пациентов группы №2 и у 71,4% пациентов группы №1. Таким образом, можно сделать вывод об однородности исследуемой выборки в целом и отсутствии значимых различий между обеими группами по антропометрическим, клинико-anamnestическим критериям. Получаемая пациентами обеих групп антибактериальная терапия легочной патологии в зависимости от основного возбудителя инфекции так же не имеет существенных различий для обеих групп и соответствует общепринятым стандартам и схемам, она проводилась в течение всего периода наблюдения. Системная антибактериальная терапия входит и в протокол лечения ХРС.

В образцах, взятых из верхнечелюстных пазух в обеих группах так же в большинстве случаев выделена грамотрицательная неферментирующая

микрофлора (группа №1 - 9(64,3%) образцов, группа №2 – 14(100%) образцов). Таким образом, грамотрицательная микрофлора является ведущей среди возбудителей хронической легочной и инфекции и хронического риносинусита с полипами полости носа у изученной группы 28 человек. У 13 (46,4%) из 28 пациентов имелись различия видового состава мокроты и образцов из верхнечелюстных пазух. При этом во всех случаях при совпадении вида микроорганизмов верхних и нижних отделов дыхательных путей у больного, имелись различия в резистентности микрофлоры к антибактериальной терапии, которая всегда была выше в образцах мокроты, что объясняется анатомической изолированностью околоносовых пазух от проводимой в нижние дыхательные пути ингаляционной антибактериальной терапии. Полученные нами данные перекликаются результатами исследования J. Lavin с соавт. (2013г.) на подростковой группе, в котором для определения микроорганизмов использовался культуральный метод и были получены различия в микробном пейзаже мокроты и содержимого ОНП в 61,5 % случаев [104]. В исследовании со схожим дизайном, выполненном J. Godoy с соавт. (2011г.) [78] были получены противоположные результаты, при этом численность выборки (16 пациентов) была значительно меньше, чем в нашем исследовании и исследовании J. Lavin, что могло повлиять на результаты исследования.

Необходимо продолжение изучения микробиома ОНП и его сопоставление с видовым составом мокроты у больных МВ, проведение более масштабных мультицентровых исследований с привлечением ведущих в области муковисцидоза микробиологических лабораторий, с использованием молекулярно-генетических методов исследования микробиома, поскольку полученные результаты будут влиять на тактику лечения ХРС у больных МВ. Преобладание неферментирующей грамотрицательной микрофлоры в образцах из ОНП у взрослых пациентов, достаточно частое (46,4% по нашим данным) отличие видового состава микрофлоры легких и ОНП, тяжелый тип течения ХРС у всей группы больных ХРС с ПН свидетельствуют о

прогностически неблагоприятном влиянии микрофлоры ОНП на патологию НОДП и необходимости проведения saniрующих лечебных мероприятий ХРС у данной категории больных.

Интраназальные ингаляции через компрессорный небулайзер растворами колистина, тобрамицина, диоксилина и тиамифеникола (в форме флуимуцил-антибиотика ИТ) показали достаточно хорошую переносимость пациентами. Местная аллергическая реакция (отек слизистой носа) наблюдалась в одном случае применения диоксилина 1%, жжение при ингаляциях тобрамицином наблюдалось у одного пациента, в двух случаях из 28 была произведена замена препарата для ингаляций в область ОНП, после смены топического антибактериального препарата пациенты продолжили лечение. Безопасность применения колистина 1-2 млн ЕД в сутки и тобрамицина 300 мг в сутки интраназально продемонстрированы в исследованиях О.В. Мартыновой (2012) [13], М. Di Ciccio с соавт. (2014) [56], М. Berkhout с соавт. (2014) [48]. Флуимуцил-антибиотик ИТ и диоксидин 1% разрешены к внутривполостному введению и широко применяются в оториноларингологии для введения в ОНП, тиамфеникол так же применяется ингаляционно.

В исследовании J.G. Mainz с соавт. (2014) [115] тобрамицин при ингаляционном введении в ОНП через PARI SINUS™ продемонстрировал хорошую переносимость пациентами, недостатком исследования можно считать небольшую численность выборки (9 пациентов). В нашем исследовании большее количество пациентов (25 (89,3%) из 28) не отметили существенных нежелательных эффектов от применения топических антибактериальных препаратов в виде интраназальных ингаляций. Использование муколитиков (2% раствора натрия хлорида и дорназы альфа) интраназально через компрессорный небулайзер с пульсирующей подачей аэрозоля так же имеет большой опыт применения и хорошо переносилось пациентами.

Расширенная полисинусотомия и последующая ингаляционная терапия ХРС в область ОНП в течение 6 месяцев показала значимый результат в группе №1. У больных отмечено достоверное уменьшение жалоб, купирование локальных головных болей, уменьшение количества отделяемого из носа, восстановление носового дыхания. При эндоскопии полости носа отмечалось значимое уменьшение воспалительных признаков уже через 3 месяца, с положительной динамикой через 6 месяцев. В одном случае имелся рост полипов носа с одной стороны до I степени через 6 месяцев. В остальных случаях в течение полугода не было отмечено рецидива полипоза полости носа. Улучшение показателей ПАРМ подтверждают данные анкетирования и эндоскопии. Положительная динамика КТ-признаков (уменьшение затемнения ОНП по шкале Lund-Mackay) показывает противорецидивное влияние послеоперационной консервативной терапии на течение ХРС с ПН. Расширенные естественные соустья ОНП обеспечивают свободное поступление в них препаратов при ингаляциях, а так же обеспечивают дренирование пазух после ингаляций муколитиков (МЦК значительно повышается на фоне проводимого местного лечения муколитиками). Вследствие этого, в группе №1 отмечено уменьшение количественного определения в посевах в 2 раза *P.aeruginosa* в 3 случаях (10,7%) как моноинфекции и в одном случае (3,6%) в составе смешанной инфекции с *B. ceracia complex* (плотность определения на среде *B. ceracia complex* так же снизилась в 2 раза). Уменьшение количественного определения в посевах *S.aureus* в 2 раза имелось в 2 (7,1%) случаях. Отсутствие *S.aureus* в посевах после лечения было достигнуто в 3 (10,7%) случаях с восстановлением нормальной микрофлоры в верхнечелюстных пазухах. Так же получено отсутствие определения культуральным методом в образцах из пазух носа клинически значимых патогенов в форме моноинфекции: *P.aeruginosa* (в 1 случае), *S.maltophilia* (в 1 случае). Отмечено отсутствие в контрольном посевах моноинфекции *Achromobacter spp.* в одном образце и в одном образце в виде смешанной инфекции со *S.aureus*. Полученные нами данные демонстрируют выраженный

положительный эффект от сочетанного хирургического и консервативного метода лечения ХРС с полипозом полости носа у взрослых пациентов с МВ.

В группе пациентов №2, получавших только консервативное лечение по тем же схемам, что и пациенты группы №1, но без предшествовавшей FESS, замечен значительно менее выраженный эффект от проводимого лечения. Это вызвано тем, что у данной группы больных сохранялась обструкция полипами среднего носового хода, был блокирован или ограничен доступ в ОНП топических лекарственных препаратов и продолжал отсутствовать мукоцилиарный клиренс содержимого околоносовых пазух. Но, несмотря на отсутствие санирующей операции и наличие блока соустьев пазух носа, от консервативного лечения отмечается некоторый положительный эффект, который может быть полезен для помощи ослабленным пациентам, пациентам со значительно сниженной функцией легких, которым в силу тяжести общего состояния невозможно выполнить хирургическое вмешательство.

Особенно важно вовремя санировать зону ВОДП пациентам до проведения трансплантации легких, что диктует необходимость в постоянном наблюдении ЛОР-врачом больных МВ. Гнойный очаг в ОНП является потенциальным источником инфекции для НОДП после трансплантации легких, что представляет значительную угрозу в прогностическом плане для пациентов на фоне иммуносупрессии в посттрансплантационный период, а так же в дальнейшем.

Объективный метод оценки функции носового дыхания – передняя активная риноманометрия – наглядно демонстрирует улучшение носового дыхания после FESS в сравнении с консервативным лечебным подходом. В группе №1 средние показатели ПАРМ после лечения соответствуют показателям здорового человека с нормальным носовым дыханием. Это говорит об отсутствии анатомических преград вдыхаемому воздуху при сохранении нормальной анатомии полости носа (архитектоники носовых

раковин). В группе № 2 вследствие сохранения полипов в полости носа нормальные показатели СОВП и ССВП достигнуты не были, однако наблюдалось их значимое улучшение, благодаря уменьшению размера полипов, степень полипоза носа уменьшилась со II до I степени в 10,4% наблюдений ( $p=0,04$ ).

По результатам оценки КТ пазух носа по шкале Lund-Mackay в группе №2 наблюдается значимое понижение степени затенения ОНП высокой степени достоверности ( $p=0,01$ ), имеющее, однако, значительное отставание от положительного сдвига в группе №1 ( $p<0,001$ ). Эти данные в группе №2, вероятнее всего, обусловлены эффектом от ИГКС на уменьшение объема затенения ОНП при КТ-исследовании, поскольку доступ топических препаратов в полости пазух блокирован полипами. В группе №1 отсутствовал блок остиомеатального комплекса с обеих сторон во всех случаях наблюдения через 6 месяцев после хирургического лечения, что продолжало обеспечивать эффект от небулайзерной терапии в область ОНП. Для группы №2 положительное влияние от лечения выразилось по данным КТ преимущественно в виде уменьшения размера полипов носа и повышении пневматизации решетчатых пазух, как задних, так и передних, а так же клиновидных пазух при их наличии. На интенсивности затенения лобных (при их наличии), а так же верхнечелюстных пазух лечебные мероприятия сказывались в минимальной степени в виду сохранения блока остиомеатального комплекса.

При проведении гистологического исследования во всех 14 образцах полипов пациентов группы №1 обнаружен фиброз и железистая гиперплазия эпителия, преобладание лейкоцитарной инфильтрации. Эти данные совпадают с результатами анализа 24 образцов полипов, взятых у детей, описанных в исследования М.О. Сагатеян (2010) [22].

По данным оценки эндоскопических признаков воспаления, в группе №2 значимо ( $p<0,001$ ) уменьшается гиперемия слизистой носа и цвет

выделений (они становятся более прозрачными и теряют окраску). Менее выраженные достоверные изменения в сторону понижения отека слизистой носа ( $p=0,002$ ) и количества отделяемого из носа ( $p=0,008$ ).

Оценка мукоцилиарного клиренса в обеих группах показала значимое улучшение его скорости после ингаляции муколитиков в полость носа в обеих группах. Следует отметить, что в группе №1 улучшение МЦК слизистой касается всех отделов полости носа, включая околоносовые пазухи, в группе №2 пазухи оставались заблокированными и показатель МЦК косвенно отражал только скорость клиренса в полости носа после муколитической терапии. Воздействие муколитиков на слизистую полости носа выражено одинаково у всех пациентов выборки, поэтому при сравнении результатов между группами не выявлено достоверных различий ( $p=0,55$ ). Полученные нами данные свидетельствуют о наличии прямой корреляционной связи между комбинированным (хирургическим с последующим консервативным) методом лечения (группа №1) и скоростью мукоцилиарного клиренса, при этом степень достоверности при  $p=0,055$  ( $r=-0,367$ ) является умеренной. Это может быть обусловлено крайне низкими значениями МЦК для больных МВ и временным эффектом муколитиков. Вследствие одинакового муколитического эффекта топических препаратов для обеих групп МЦК слизистой носа значительно улучшается как в группе с консервативным лечением, так и в группе с предварительно выполненной полисинусотомией. В обоих случаях имеет место улучшение МЦК с высокой степенью достоверности ( $p<0,001$ ), что говорит о выраженной пользе от применения человеческой рекомбинантной ДНазы в область ВОДП, поскольку эффект улучшения МЦК достигается даже при отсутствии хирургического лечения.

Из данного наблюдения можно сделать вывод о том, что муколитики должны поступать в область ВОДП ежедневно для поддержания МЦК у больных муковисцидозом. Несмотря на проводимое лечение, для обеих групп

достигнутые значения МЦК в целом в 2-3 раза превышают средние значения для нормальной слизистой – 1 мм/мин [16].

При изучении состава микробного пейзажа в группе №2 как до, так и после лечения, значимого изменения плотности высева патогенных микроорганизмов как в случае моноинфекции, так и смешанной инфекции, не было получено. Эрадикации клинически значимых для МВ патогенов из области ОНП в группе №2 не отмечалось. В группе №1, как описано выше, наблюдался значительный положительный сдвиг в сторону уменьшения плотности обсеменения патогенными микроорганизмами. Эти данные наглядно демонстрируют наличие положительного влияния FESS с последующей топической терапией на видовой состав и плотность высева патогенной микрофлоры из ОНП. То, что в группе №2 состав микробиома практически не меняется, объясняется сохраняющейся изоляцией ВЧП вследствие блокады полипами остиомеатального комплекса. Это очень важное наблюдение, которое говорит в пользу оперативного и в последующем ингаляционного метода лечения ХРС как наиболее эффективной тактики ведения ХРС у больных МВ.

Несмотря на то, что в обеих группах отмечается достоверное понижение количества жалоб по оценке при помощи опросника SNOT-20, средние значения суммы баллов после 6 месяцев лечения у групп №1 ( $22 \pm 6,24$ ) и №2 ( $65,71 \pm 7,1$ ) выражено различаются. При сравнении результатов сбора жалоб пациентов при помощи ВАШ «дыхание» и «обоняние» отмечено значимое улучшение дыхания в группе №2 при  $p=0,03$  при отсутствии улучшения обоняния при  $p=0,12$ . Субъективное улучшение дыхания отмечается пациентами группы №2 благодаря уменьшению количества отделяемого и других воспалительных явлений в области носа. При этом сохранение у пациентов группы пониженного обоняния указывает на существование обтурации полипами носа области верхнего носового хода.



Количество обострений ХРС за истекший год после проведения лечения в течение 12 месяцев в обеих группах достоверно ( $p < 0,001$ ) отличается от исходного, при этом в первой группе это улучшение достоверно выше с  $p < 0,001$  (см. рисунок 29).

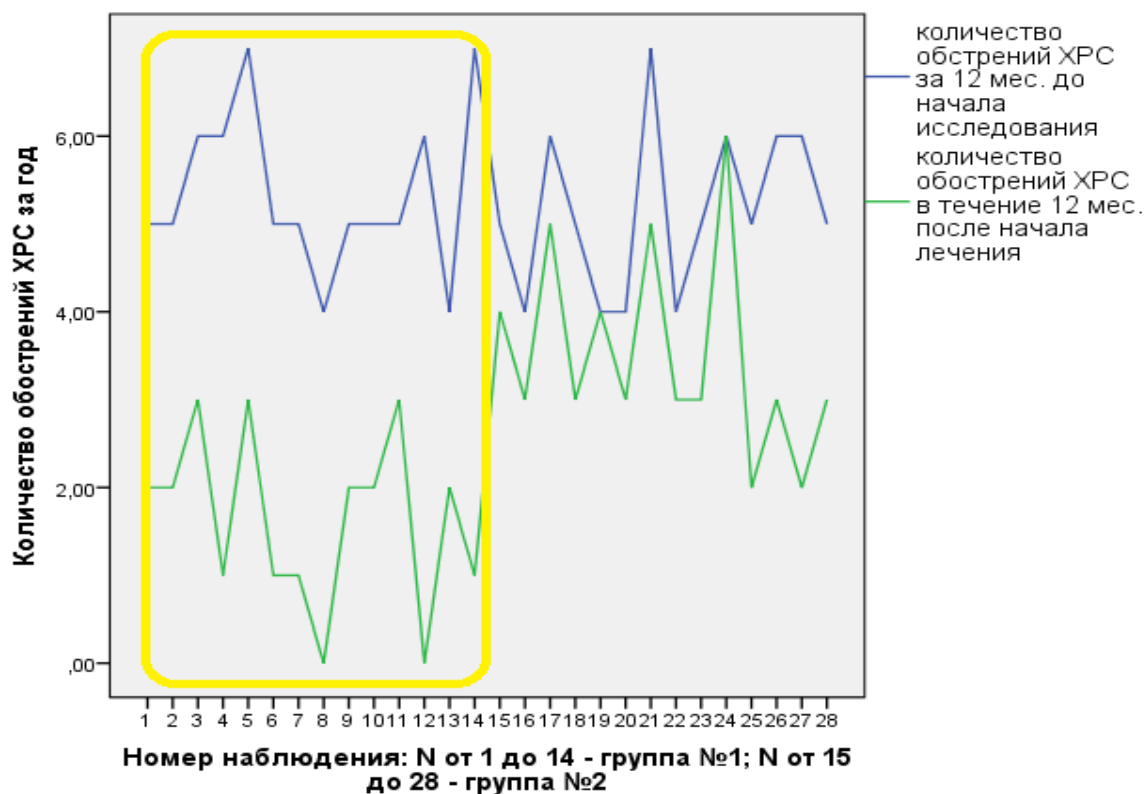


Рисунок 29. Количество обострений хронического риносинусита за год, сравнение показателей в группе №1 (1-14 наблюдение, обведено желтым цветом), и в группе №2 (15-28 наблюдение) до и после начала лечения ХРС (сравнительная оценка).

О состоянии пациентов вне обострения ХРС свидетельствуют показатели опросника SNOT-20, которые демонстрируют значимое понижение интенсивности клинических проявлений ХРС в обеих группах со значимым превосходством положительной динамики в группе №1.

При наличии положительного эффекта от консервативного лечения на динамику течения ХРС по большинству изученных показателей (группа №2), имеется различие очень высокой степени достоверности ( $p < 0,001$ ) между

группами №1 и №2 в степени выраженности этого положительного влияния по всем показателям. Это позволяет сделать заключение о достоверно значимом преобладании положительного эффекта от лечения ХРС при помощи FESS и последующего консервативного лечения (группа №1).

В первой группе наблюдался стойкий положительный эффект топической терапии ХРС после полисинусотомии, которая имела целью предотвратить рецидив полипоза и понизить инфицирование области ОНП. В то время как такая же терапия без предварительного хирургического удаления полипов носа и дренирования ОНП так же имела достоверный положительный эффект по некоторым показателям, хотя значительно менее выраженный, поскольку зона околоносовых пазух оставалась недоступна воздействию лекарственных препаратов.

Не было выявлено зависимости клинических и функциональных показателей (ФЖЕЛ, ОФВ1, скорости оседания эритроцитов и содержания лейкоцитов в периферической крови, концентрации в крови С-реактивного белка) пациентов обеих групп от результатов лечения ХРС. Это объясняется тем, что легочная патология является доминирующим по сравнению с зоной ОНП очагом хронической инфекции в организме пациентов и показатели, характеризующие функцию легких и общую реакцию организма в ответ на воспаление, не могут значимо измениться в ответ на уменьшение микробной нагрузки ВОДП.

Отмечено, что в группе 28 пациентов с ХРС (полипы носа II степени, тяжелое течение) большая часть пациентов имеет неферментирующую грамотрицательную микрофлору в легких. Проведенное нами исследование позволило сделать вывод о том, что уменьшение количественного определения патогенной микрофлоры культуральным методом из области ОНП в группе №1 никак не повлияло на состав микрофлоры легких. Однако изменение некоторых важных показателей говорит о несомненной пользе от санации ВОДП при МВ для дыхательной функции пациентов. Улучшение

носового дыхания значительно повысило сатурацию гемоглобина кислородом в группе №1 от  $92,28 \pm 2,78$  до  $95,85 \pm 1,91$  при  $p < 0,0001$ . В группе №2 значимых изменений этого клинически и прогностически важного показателя для больных с МВ не наступило.

Количество обострений легочной патологии за год после начала лечения ХРС значительно сократилось в группе №1 с  $6,1 \pm 1,9$  до  $3,6 \pm 1,1$ , в то время как в группе №2 значимо не изменилось (см. рисунок 30).

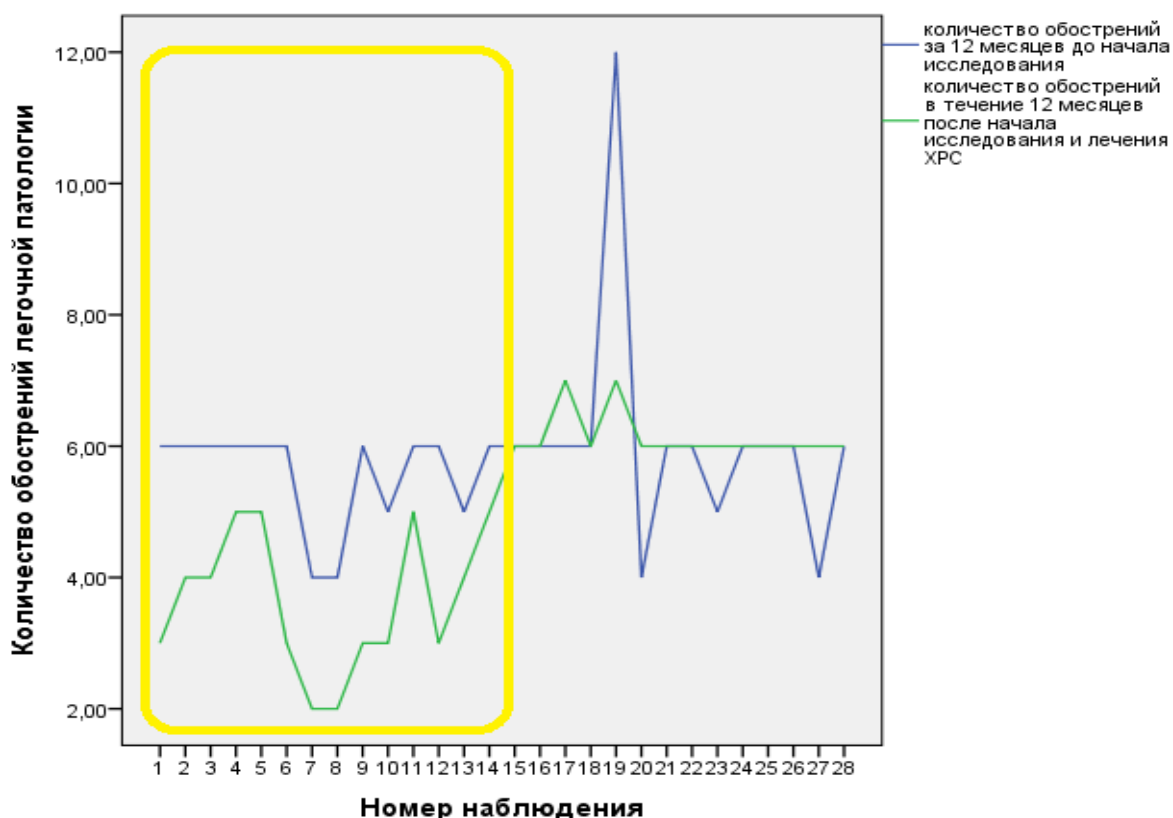


Рисунок 30. Количество обострений легочной патологии за предыдущий год, сравнение показателей в группе №1 (1-14 наблюдение, обведено желтым цветом), и в группе №2 (15-28 наблюдение) до и после лечения ХРС (сравнительная оценка).

Понижение количества обострений патологии легких на фоне лечения ХРС свидетельствует о положительном влиянии FESS с последующей консервативной терапией ХРС на тяжесть патологии НОДП и косвенно – на

прогноз заболевания. Восстановление нормального носового дыхания, уменьшение постназального затека, снижение микробной нагрузки на ВОДП и, как следствие, повышение сатурации гемоглобина кислородом, уменьшают стрессорную нагрузку на организм пациента и позволяет эффективнее бороться с инфекцией.

Проведенный корреляционный анализ подтверждает полученные заключения о преимуществе комбинированного подхода к лечению ХРС. Так, наличие FESS в начале лечения коррелирует с улучшением эндоскопических показателей, данных КТ пазух носа, показателей ПАРМ, результатов оценки выраженности синоназальных симптомов при помощи опросника SNOT-20, результатами оценки степени понижения обоняния и дыхания, величиной сатурации гемоглобина кислородом и количеством обострений легочной патологии за год.

Таким образом, продемонстрирован значимый положительный эффект от применения комбинированного подхода к лечению ХРС у пациентов с МВ – проведения FESS с дальнейшим консервативным лечением на все приведенные выше клинико-функциональные показатели состояния ОНП.

### **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1.**

Пациент К., 22 года, включен в первую группу проспективного исследования. Основной диагноз: муковисцидоз, смешанная легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический гнойно-обструктивный бронхит, диффузные бронхоэктазы, бронхиальная астма, персистирующее течение средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 2 степени. Хроническое инфицирование дыхательных путей *S.aureus*, грамотрицательной флорой. Хронический панкреатит, хроническая панкреатическая недостаточность, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Хронический риносинусит с полипами носа II степени с обеих сторон. Анамнез болезни:

симптоматика с первого года жизни, диагноз «муковисцидоз» установлен в 3 года 11 месяцев на основании клинической картины, положительной потовой пробы (142 ммоль/л), при генетическом обследовании выявлен «тяжелый» тип мутаций гена CFTR: F508del/F508 del. Определение *P.aeruginosa* в мокроте в 2 года и в 9 лет. С возраста 18 лет наблюдается в НИИ Пульмонологии. Отоларингологом с 9 лет установлен диагноз «хронический риносинусит» на основании рентгенологического исследования и жалоб больного, полипов носа не отмечалось, ЛОР-врачом в дальнейшем не наблюдался, из лечения получал периодически деконгестанты и ринофлуимуцил в нос, назонекс нерегулярно, не отмечал значимого эффекта от лечения. Усиление заложенности носа начал отмечать с 20 лет.

Пациент получает базисную терапию основного заболевания: в легкие ежедневно ингалирует беродуал, пульмозим, 7% натрия хлорид; ингалирует колистин курсами по 28 дней с перерывами 28 дней постоянно. Получает внутрь креон, урсосан. В течение года до начала исследования обострения патологии легких, требующие проведения системной антибактериальной терапии, отмечены 6 раз, обострения хронического синусита – 6 раз. На момент начала исследования больной предъявлял жалобы на кашель с мокротой, общую слабость, разлитую головную боль, постоянную заложенность носа (по ВАШ 9 из 10 баллов) и отсутствие обоняния (по ВАШ 10 из 10 баллов), отделяемое по задней стенке глотки, отделяемое из носа (зеленого цвета, скудное), локальные головные боли в области переносицы и верхнечелюстных пазух, периодические боли в области надбровных дуг, нарушения ночного сна, сумма баллов по опроснику SNOT-20 составила 80 из 100. Сатурация гемоглобина кислородом составляла 90%, вес пациента 42 кг, ИМТ 15,6 кг/м<sup>2</sup>. Пациенту было выполнено КТ околоносовых пазух, обследование по протоколу исследования. Был диагностирован хронический риносинусит, полипы носа II степени с обеих сторон. Показатели ПАРМ составили СОП 273 см<sup>3</sup>/с, ССВП 0,7 Па х с/см<sup>3</sup>, суммарный балл степени

затенения пазух носа по Lund-Mackay составил 24 балла из 24 (см. рисунок 31). В образце мокроты при культуральном исследовании был выделен *Achromobacter xylosoxidans*  $10^7$  и *S. aureus*  $10^2$ , в содержимом правой верхнечелюстной пазухи (полученном при диагностической пункции) выделен *A. xylosoxidans*  $10^2$  и *S. aureus*  $10^4$  (антибиотикорезистентность изолятов образца мокроты была выше, чем аспирата из пазухи).

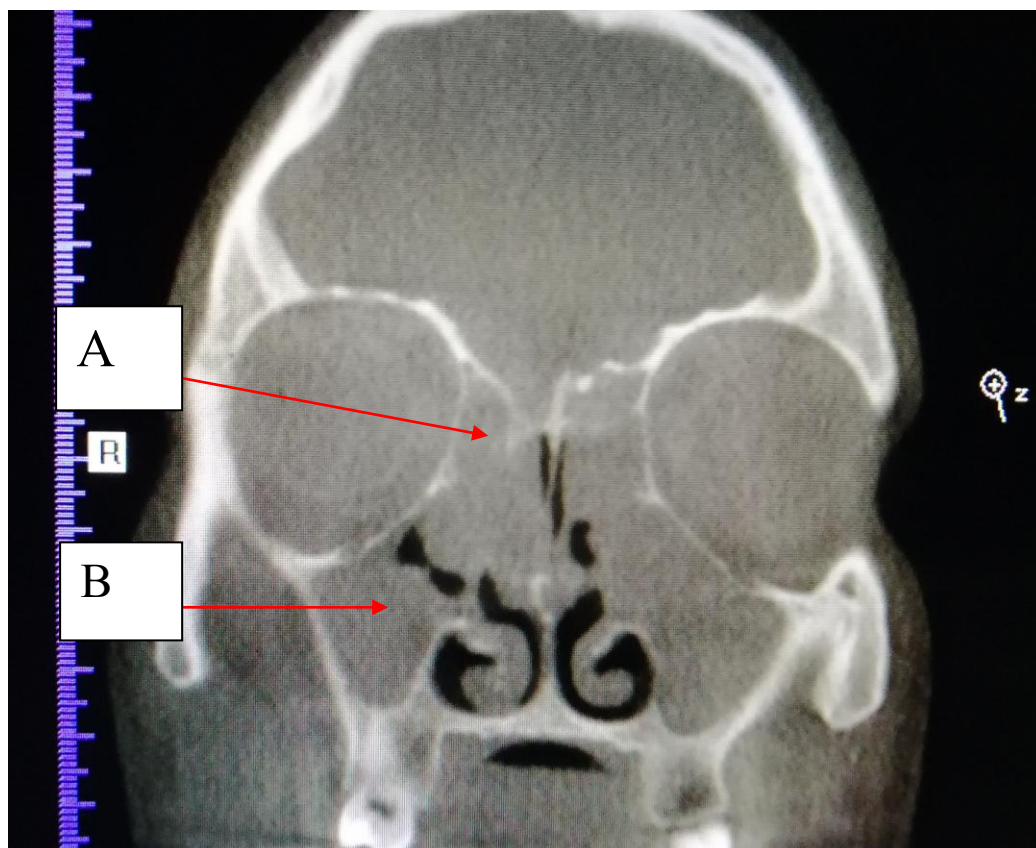


Рисунок 31. КТ околоносовых пазух пациента К., до начала лечения. Тотальное затенение решетчатых пазух (А), верхнечелюстных пазух (В).

После предварительного курса ципрофлоксацина 400 мг/сутки 10 дней пациент был прооперирован в клинике болезней уха, горла и носа Сеченовского Университета, под местной сочетанной анестезией ему была выполнена эндоскопическая полипотомия носа с обеих сторон, полисинусотомия, были удалены полипозно измененные крючковидные отростки, широко вскрыты соустья верхнечелюстных пазух (диаметр 8 мм), вскрыты передние и задние решетчатые клетки, клиновидные пазухи,

санированы и расширены лобные карманы, были удалены полипозные массы, вязкий муцин и плотный гнойный экссудат из полостей пазух (см.рисунок 32).

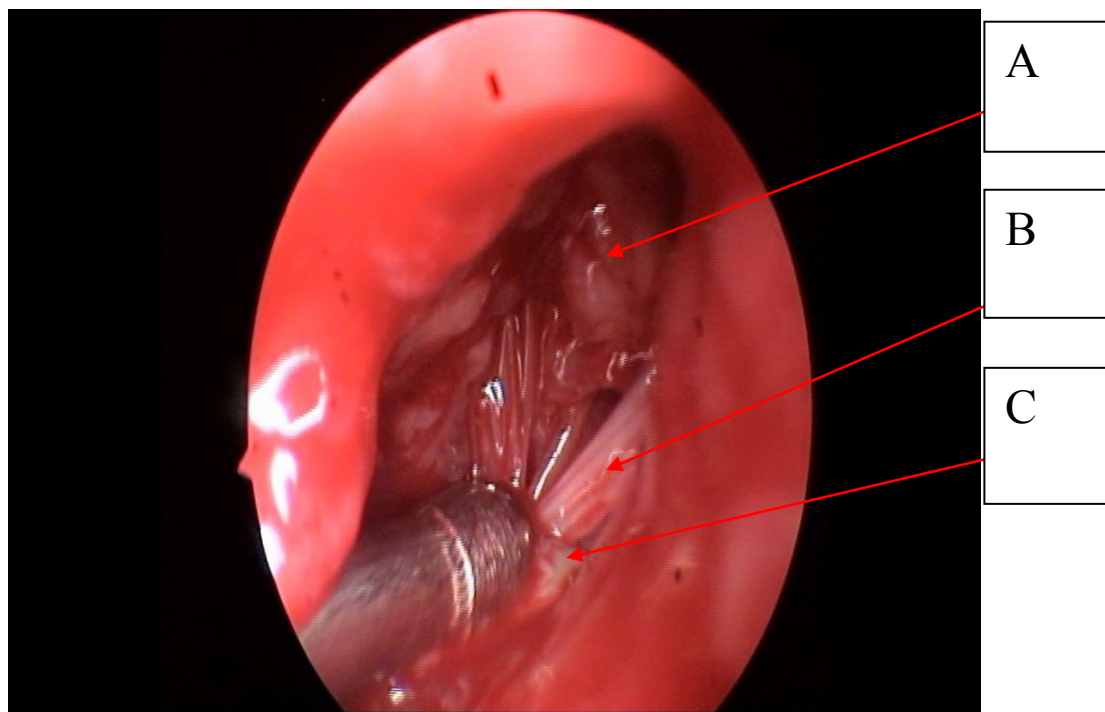


Рисунок 32. Содержимое левой верхнечелюстной пазухи (интраоперационно). Полипы (А), муцин (В), гной (С).

Осложнений в течение операции и послеоперационного периода не было, кровоточивость в периоперационном периоде минимальна. Гистологическое исследование операционного материала: фрагменты отечной фиброзной ткани полиповидной формы, покрыты на большем протяжении респираторным эпителием, в строме – лимфоидно-плазмоцитарная инфильтрация разной степени выраженности, очаговые склеротические изменения, мелкие кровоизлияния. В послеоперационном периоде больной получал меропенем 6 г/сутки внутривенно капельно 10 дней, продолжал базисную терапию основного заболевания, с 12го дня после операции начал применение мометазона фуората интраназально в суточной дозе 400 мкг/сутки в течение 6 месяцев и ингаляционную терапию в полость носа через компрессорный ингалятор PARI SINUS™: пульмозим 2,5 мг/сутки и 3%

натрия хлорид 3 мл/сутки постоянно 12 месяцев, тобрамицин 300 мг/сутки курсами по 28 дней с перерывами 28 дней в течение 12 месяцев. Весь период наблюдения больной отмечал свободное носовое дыхание (1 из 10 баллов), восстановление обоняния (1 из 10 баллов), купирование локальных и разлитых головных болей, улучшение общего самочувствия и сна (24 балла по SNOT-20). Спустя 6 месяцев от начала лечения сатурация гемоглобина кислородом составила 93%, рецидива полипоза носа выявлено не было, воспалительные явления в полости носа купировались, степень затенения ОНП по Lund-Mackay составила 8 баллов (см. рисунок 33).

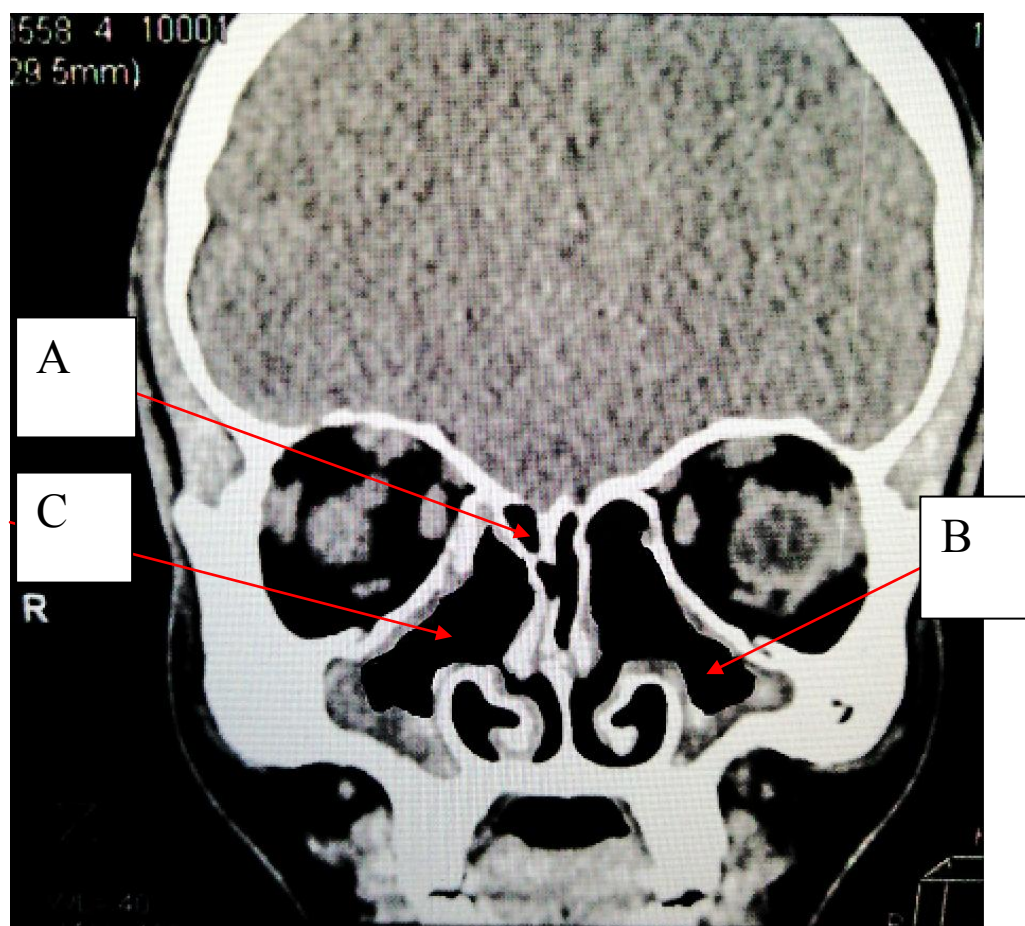


Рисунок 33. КТ околоносовых пазух пациента К., после 6 месяцев лечения. Восстановление пневматизации решетчатых пазух (А), верхнечелюстных пазух (В), функциональные естественные соустья верхнечелюстных пазух (С).



При культуральном исследовании мокроты были вновь выделены *A.xylosoxidans*  $10^5$ , *S.aureus*  $10^2$ . В содержимом правой верхнечелюстной пазухи (полученном при диагностической пункции) выделен *S.aureus*  $10^4$ . Объективно функция носового дыхания значительно увеличилась (СОП=544 см<sup>3</sup>/с, ССВП=0,7 Па х с/см<sup>3</sup>). За год с начала лечения ХРС было зарегистрировано 2 обострения риносинусита (расценивается нами как легкое течение) и 3 обострения легочной патологии. Вес пациента увеличился до 56 кг и ИМТ до 21,6 кг/м<sup>2</sup> (что соответствует возрастной норме).

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2.

Пациентка Г., 27 лет, включена во вторую группу проспективного исследования. Основной диагноз: муковисцидоз, смешанная легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хронический гнойно-обструктивный бронхит, диффузные бронхоэктазы, диффузный пневмосклероз, дыхательная недостаточность 2 степени. Хроническое инфицирование дыхательных путей *Burkholderia cepacia complex*. Хронический панкреатит, хроническая панкреатическая недостаточность, желчнокаменная болезнь, хронический гастродуоденит. Первичный гипотиреоз, субкомпенсация. Хронический риносинусит с полипами носа II степени с обеих сторон. Анамнез болезни: диагноз «муковисцидоз» установлен в 11 лет на основании клинической картины, положительной потовой пробы (151 ммоль/л), при генетическом обследовании выявлен «тяжелый» тип мутаций гена CFTR: F508del/CFTR dele 2-8. Наблюдалась по месту жительства. Нарушение носового дыхания и полипоз полости носа – имеются длительно, около 15 лет, операций и систематического лечения ЛОР-врачом не было. С возраста 22 лет получает лечение в НИИ Пульмонологии, в мокроте определяется *Burkholderia cepacia complex*. На КТ ОНП от 2016г. – имеется гипоплазия лобных и клиновидных пазух, расширение объема верхнечелюстных пазух за счет пролабирования их медиальных стенок в полость носа, все околоносовые пазухи и полость носа в

верхних 2/3 с обеих сторон заполнены полипами, отмечается искривление перегородки носа влево. Выполнены посевы мокроты и отделяемого правой верхнечелюстной пазухи – в отделяемом из верхнечелюстной пазухи справа выделены *S.aureus*  $10^3$ , *B.ceracia complex*  $10^2$ ; из мокроты *S.aureus*  $10^5$ , *B.ceracia complex*  $10^6$ .

Пациентка была распределена во вторую группу исследования. Пациентка получает базисную терапию основного заболевания: в легкие ежедневно ингалирует беродуал, пульмозим, 7% натрия хлорид; ингалирует флуимуцил антибиотик ИТ курсами по 28 дней с перерывами 28 дней постоянно. Получает внутрь креон, урсосан. В течение года до начала исследования обострения патологии легких, требующие проведения системной антибактериальной терапии, отмечены 6 раз, обострения хронического синусита – 5 раз. На момент начала исследования больная предъявляла жалобы на кашель с гнойной мокротой, общую слабость, разлитую головную боль, постоянную заложенность носа (по ВАШ 8 из 10 баллов) и отсутствие обоняния (по ВАШ 6 из 10 баллов), отделяемое по задней стенке глотки, отделяемое из носа периодически (зеленого цвета, скудное), локальные головные боли в области переносицы и верхнечелюстных пазух, сумма баллов по опроснику SNOT-20 составила 82 из 100. Сатурация гемоглобина кислородом составляла 98%, вес пациентки 46 кг, ИМТ=18,6 кг/м<sup>2</sup>. Показатели ПАРМ: СОП=157 см<sup>3</sup>/с, ССВП=0,86 Па х с/см<sup>3</sup>, суммарный балл оценки степени затенения пазух носа по Lund-Mackay составил 19 баллов из 24 (см.рисунок 34).

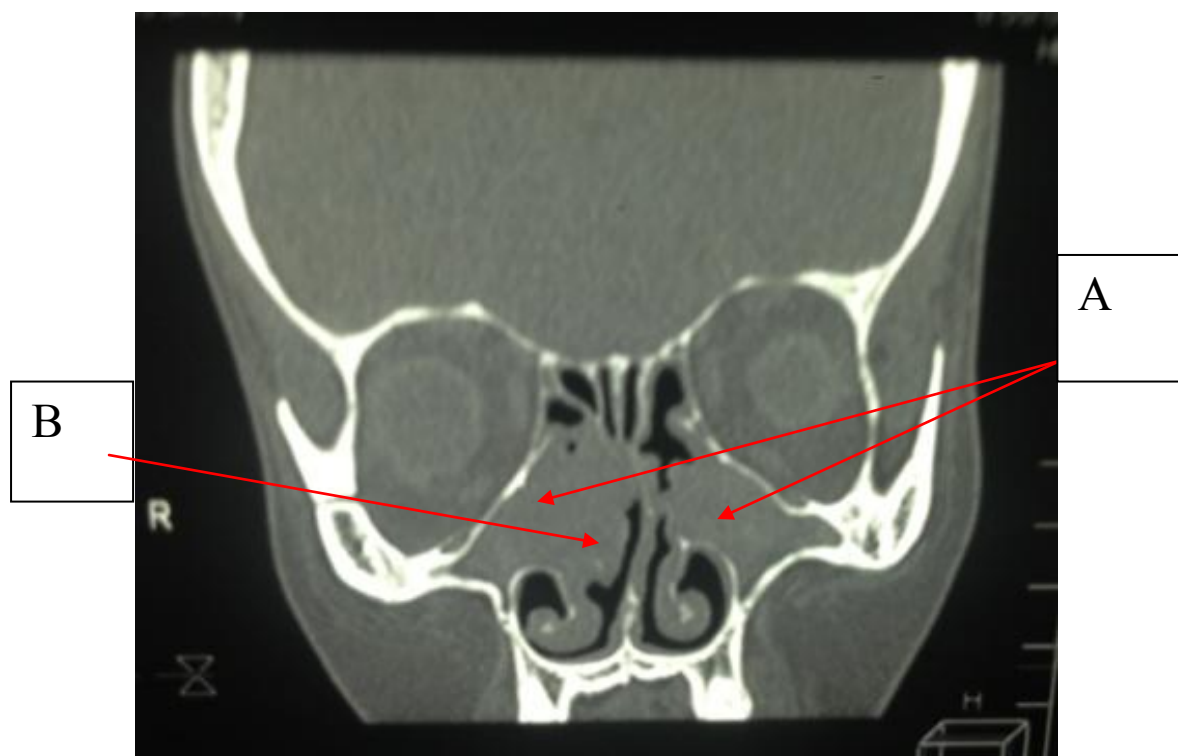


Рисунок 34. КТ пазух носа пациентки Г., Тотальное затенение верхнечелюстных пазух (А). Полипы в полости носа, медиальный пролапс латеральной стенки правой верхнечелюстной пазухи (В).

Пациентка получила курс левофлоксацина 1000 мг/сутки 10 дней и далее курс меропенема 6 г/сутки внутривенно капельно 10 дней, продолжала базисную терапию основного заболевания. По завершении курса меропенема начала применение мометазона интраназально в суточной дозе 400 мкг/сутки в течение 6 месяцев и ингаляционную терапию в полость носа через компрессорный ингалятор PARI SINUS™: пульмозим 2,5 мг/сутки и 3% натрия хлорид 3 мл/сутки постоянно 12 месяцев, флуимуцил антибиотик ИТ 1 грамм в сутки курсами по 28 дней с перерывами 28 дней в течение 12 месяцев. В течение 6 месяцев пациентка отметила постепенное уменьшение гнойного отделяемого из носа и постназального зстека, небольшое улучшение носового дыхания (6 из 10 баллов) и обоняния (6 из 10 баллов). В целом сохранялись прежние жалобы (78 баллов по SNOT-20). Спустя 6 месяцев от начала лечения сатурация гемоглобина кислородом сохранилась на уровне 98%, полипы носа сохранились в прежнем размере, гиперемия и отек слизистой в полости носа

уменьшились. При контрольном КТ пазух носа картина без динамики, степень затенения ОНП по Lund-Mackay 19 баллов, размеры воздушной кисты в правой передней черепной ямке без динамики. При культуральном исследовании мокроты вновь были выделены *S.aureus*  $10^5$ , *V.seracía complex*  $10^5$ , из содержимого правой верхнечелюстной пазухи (полученном при диагностической пункции) - *V.seracía complex*  $10^3$  *S.aureus*  $10^3$ . Объективно функция носового дыхания не изменилась (СОП 165 см<sup>3</sup>/с, ССВП 0,85 Па х с/см<sup>3</sup>. За год с начала лечения хронического риносинусита было зарегистрировано 6 обострений риносинусита и 6 обострений легочной патологии. Антропометрические данные без динамики.

#### **4.4.Алгоритм ведения взрослых больных муковисцидозом с хроническим риносинуситом**

Нами разработан алгоритм клинико-диагностических этапов ведения взрослых больных муковисцидозом оториноларингологом.

При постановке диагноза «муковисцидоз» во взрослом возрасте или по достижении 18 лет пациент после обследования лечащим врачом пульмонологом должен быть направлен к отоларингологу. Первично выполняется инструментальный осмотр ЛОР-органов; тщательный сбор анамнеза, жалоб на патологию ВОДП (с использованием анкет SNOT или RSOM, визуально-аналоговых шкал), эндоскопия полости носа и носоглотки, тимпанометрия и аудиометрия. Пациент направляется на КТ околоносовых пазух (МСКТ или КЛКТ). По результатам обследования определяется степень распространения хронического полипозно-гнойного процесса в пазухах носа – от полисинусита до пансинусита, а также размеры полипов 0-3 степени.

После оценки КТ ОНП с согласия пациента с целью забора содержимого для микробиологического исследования необходимо проведение диагностической пункции верхнечелюстной пазухи (или обеих пазух), материал должен быть исследован культуральным методом с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальной терапии. При выраженной блокаде среднего носового хода полипами (полипы носа II и III степени) забор материала из пазух носа может быть выполнен интраоперационно. На следующем визите пациенту назначаются ИГКС в виде назального спрея длительным курсом (максимум 6 месяцев), проводится подготовка к санирующей эндоскопической операции на околоносовых пазухах. При наличии противопоказаний к операции (тяжелое состояние больного, беременность, коагулопатия, др.) возможно проведение консервативного лечения ХРС по указанной выше схеме с дальнейшим выполнением полисинусотомии при отсутствии противопоказаний.

Перед полисинусотомией пациент должен получить курс внутривенной антибактериальной терапии в условиях пульмонологического стационара с проведением полного объема лечебно-диагностических мероприятий по поводу легочной патологии. После подготовки к операции пациент госпитализируется в отоларингологический стационар, где ему выполняются расширенная эндоскопическая полисинусотомия (септопластика – по показаниям). В послеоперационном периоде пациент с первых суток получает базисную ингаляционную терапию по поводу легочной патологии, внутривенно 10 суток – антибактериальную терапию широкого спектра действия в повышенных дозировках (цефтазидим 9 г в сутки или меропенем 6 г в сутки). В течение раннего послеоперационного периода проводится промывания полости носа и околоносовых пазух физиологическим раствором с удалением содержимого. После выписки из стационара пациент с 14-х суток после операции начинает применение ИГКС (в виде назального

спрея) и муколитической и антибактериальной терапии через небулайзер в полость носа и ОНП. Контрольная КТ ОНП, повторная диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи с забором содержимого для культурального исследования проводится через 6 месяцев после операции, далее – через год. На основании полученных данных проводится коррекция индивидуальной схемы лечения. Алгоритм представлен на рисунке 35.

### Алгоритм ведения взрослых больных муковисцидозом с хроническим риносинуситом.

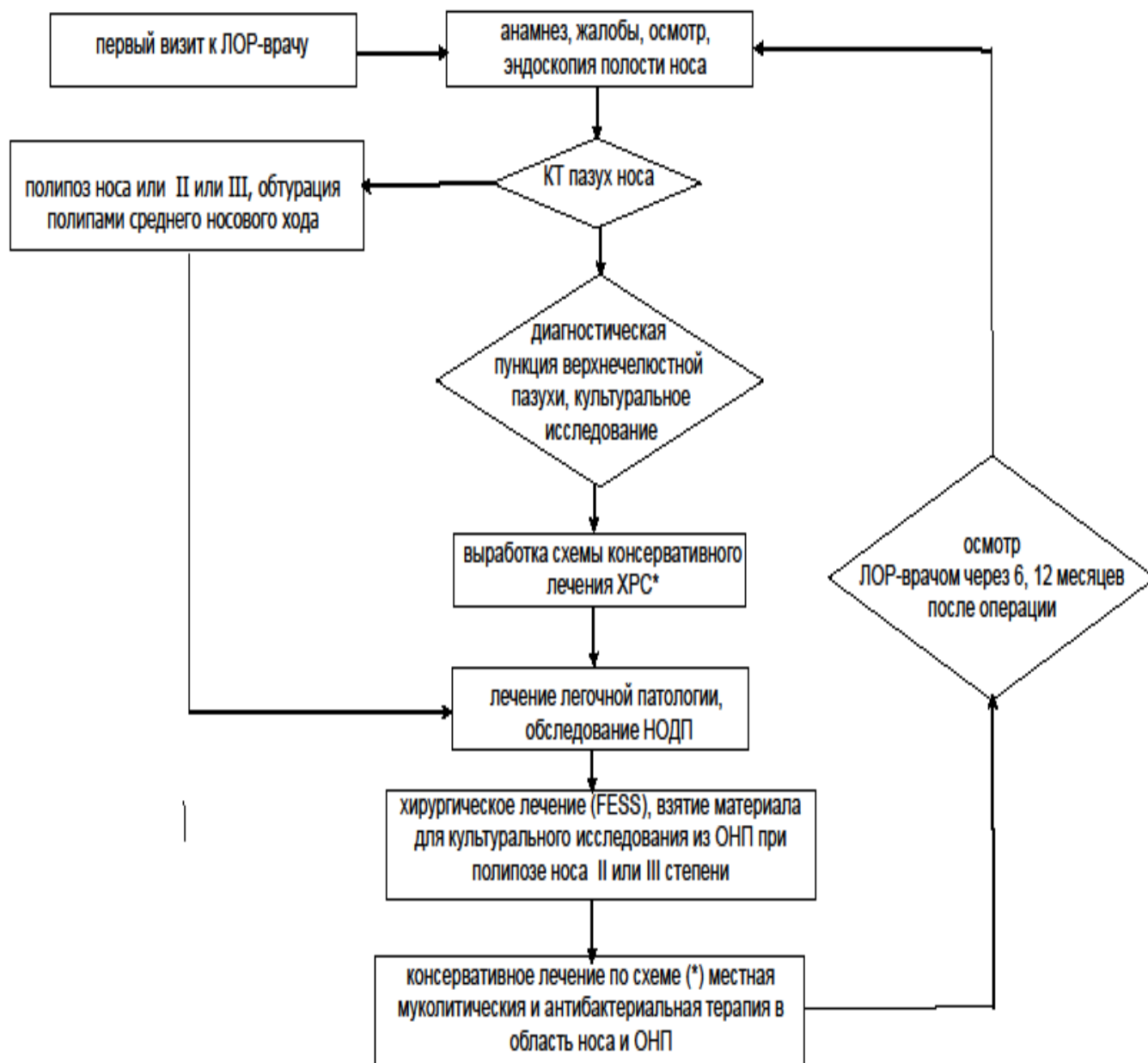


Рисунок 35. Алгоритм ведения взрослых больных муковисцидозом с хроническим риносинуситом

## ВЫВОДЫ

1) Хронический риносинусит является наиболее характерной патологией полости носа и околоносовых пазух для взрослых больных муковисцидозом, встречающейся у 100% больных.

2) При тяжелом течении хронического риносинусита с 3 –мя и более обострениями в год у взрослых больных муковисцидозом в мокроте в 69,3% обнаруживается грамотрицательная микрофлора, из них хронический риносинусит с полипами встречался у 38,1% пациентов.

3) Микробный пейзаж мокроты и околоносовых пазух различается по составу в 46,4% и по чувствительности к антибактериальным препаратам в 100% случаев. В случаях определения *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex* из содержимого пазух носа, эти же микроорганизмы всегда высевались и из мокроты нижних отделов дыхательных путей. Для таких бактерий, как *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* в большинстве случаев характерно представительство в одном из отделов дыхательных путей- либо в пазухах носа, либо в нижних отделах дыхательных путей.

4) Комбинированная схема лечения взрослых больных муковисцидозом и хроническим риносинуситом, включающая расширенную эндоскопическую полисинусотомию с последующим проведением местной муколитической, антибактериальной, кортикостероидной терапии в полость носа и околоносовые пазухи, является эффективным и безопасным методом, позволяющим улучшить клиническое течение хронического риносинусита в частности и муковисцидоза в целом, включая уменьшение плотности обсеменения патогенной микрофлорой околоносовых пазух, увеличение



сатурации гемоглобина кислородом и уменьшение количества обострений легочной патологии.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1) Необходимо систематическое наблюдение ЛОР-специалистом взрослых пациентов с муковисцидозом, включая проведение эндоскопического осмотра полости носа, компьютерной томографии околоносовых пазух не реже 1 раза в 2 года. При наличии тяжелой формы хронического риносинусита с обострениями 3 и более раз в год – рекомендуется осмотр оториноларингологом не реже 1 раз в 3 месяца и проведением компьютерной томографии пазух носа не реже 1 раза в год (более частая КТ- диагностика – по показаниям);

2) применение методики расширенной FESS как эффективного и безопасного метода хирургического лечения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом;

3) использование для лечения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом топической муколитической терапии с применением компрессорных ингаляционных систем непрерывным курсом;

4) использование в лечении хронического риносинусита взрослых больных муковисцидозом топических антибактериальных препаратов с учетом чувствительности микрофлоры пазух носа длительными курсами по 28 дней с перерывами 28 дней.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АБТ – антибактериальная терапия

ВАШ - визуально-аналоговая шкала

ВОДП - верхние отделы дыхательных путей

ВЧП – верхнечелюстная пазуха

ГКС - глюкокортикостероиды

ИГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

КО – крючковидный отросток

МВ – муковисцидоз

МКР-межквартильный размах

МЦК- мукоцилиарный клиренс

НОДП – нижние отделы дыхательных путей

ННР – нижние носовые раковины

ОНП – околоносовые пазухи

ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПАРМ – передняя активная риноманометрия

РВ – решетчатая воронка

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СОП – суммарный объемный поток

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССВП – суммарное сопротивление воздушному потоку

ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких

ХРС с/без ПН - хронический риносинусит с/без полипов носа

CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

IG - Иммуноглобулин

FESS - Functional Endoscopic Sinus Surgery

NTM – Nontuberculosis Micobacteria

SpO<sub>2</sub> - сатурация гемоглобина кислородом

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Амелина Е.Л. Муковисцидоз. Определение продолжительности жизни/ Е.Л. Амелина, А.В. Черняк, А.Л. Черняев // Пульмонология. – 2001. – № 3. – С. 61-65.
2. Винникова Н.В. Опыт применения макролидов при обострении хронических полипозных риносинуситов / Н.В. Винникова, С.Л. Трофименко // X Всероссийский конгресс оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». Матер.научно-практ.конф. – М., 2011г. – С. 138–139.
3. Гуськова А.А. Жизнь и смерть белка CFTR / А.А. Гуськова, Ю.Ю. Скоблов, А.В. Баранова // Медицинская генетика. – 2007. – Т.6. – № 2 (56). – С.3-9.
4. Зубков М.Н. Микробиологические аспекты эпидемиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых / М.Н. Зубков, В.А. Самойленко, М.Н. Гугуцидзе, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2001. – №3. – С.38-41.
5. Капранов Н.И. Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2014. – 672с.
6. Капранов Н.И. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, Н.В. Петрова // Медицинская генетика. – 2004. – №9. – С. 398 - 412.
7. Кондратьева Е.Л. Национальный консенсус: «муковисцидоз, определение, диагностические критерии, терапия» / Е.Л. Кондратьева, Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов – М.: ООО «Компания БОРГЕС». 2016. – 205 с.
8. Красовский С.А. Тактика ведения взрослых больных муковисцидозом / С.А. Красовский, Е.Л. Амелина // Клиницист. – 2001. – № 1. – С.32-37.
9. Красовский С.А. Динамика некоторых показателей здоровья взрослых больных муковисцидозом, наблюдаемых в НИИ Пульмонологии, за

2013-2018гг./С.А. Красовский, Е.Л. Амелина, Ю.В. Горинова и др. // Клиническая практика. – 2018. – Т. 9 – №4. – С.25-31.

10. Красовский С.А. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области / С.А. Красовский, В.С. Никонова, Н.Ю. Каширская // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 24-30.

11. Красовский С.А. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации, 2016г. / С.А. Красовский, А.В. Черняк, А.Ю. Воронкова и др. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». – 2018. – 64 с.

12. Мартынова И.В. Особенности поражения ЛОР-органов у детей с муковисцидозом / И.В.Мартынова, Е.П. Карпова, Н.И. Капранов // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.10. – № 5. – С.49– 53.

13. Мартынова И.В. Особенности течения хронического риносинусита и его клиническое значение в патологии нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом. автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 и 14.01.03/ Мартынова Ирина Валерьевна. – Москва, 2012. – С. 3-14.

14. Морозова С.В. Использование топических деконгестантов в лечении ринита / С.В. Морозова // Практика педиатра. – 2010. – № 12. – С. 24-29.

15. Муминов А. И. Полипозные риносинуситы / А.И. Муминов, М.С. Плужников, С.В. Рязанцев. – Ташкент, 1990. – С. 131-152.

16. Пискунов Г.З. Полипоз носа и околоносовых пазух и его лечение / Г.З.Пискунов // Российская ринология. – 2003. – № 2. – С. 10–13.

17. Пискунов Г.З. Заболевания носа и околоносовых пазух. Эндомикрохирургия / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов, В.С.Козлов, А.С.Лопатин. – М.: Коллекция «Совершенно секретно», 2003. – 203с.

18. Пискунов И.С. Клиническая анатомия решетчатой и клиновидной костей и формирующихся в них пазух / И.С.Пискунов, В.С.Пискунов. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2011. – С. 22-41.

19. Полипозный риносинусит. КР-316. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация оториноларингологов. – Москва, 2016. – 12 с. // [Электронный ресурс]. URL: <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii>.
20. Рязанцев С. В. Многофакторная теория этиологии и патогенеза полипоза носа и околоносовых пазух / С.В.Рязанцев // Российская ринология. – 2002. – № 3. – С.18-23.
21. Рязанцев С. В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / С.В.Рязанцев. – СПб: Полифорум Групп, – 2014.- 40 с.
22. Сагателян М.О. Патология околоносовых пазух при муковисцидозе у детей. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.03 / Сагателян Маргарита Ованесовна. – Москва, 2010. – 132 с.
23. Свистушкин В.М. Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Д.М. Пшонкина. URL: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436816>.
24. С.К. Терновой. Диагностика заболеваний полости носа, придаточных пазух и верхней челюсти при помощи компьютерной и магнитнорезонансной томографии / Терновой С.К., Араблинский А.В., М.В. Арцыбашева М.В. // Радиология практика. – 2007. – № 4. – с.4-12.
25. Толстова В.Д. Массовый скрининг новорожденных на муковисцидоз в России / В.Д. Толстова, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов // Фарматека. – 2008. – № 1. – С.1-5.
26. 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.
27. Чернуха М.Ю. Исследование вирулентных свойств госпитальных штаммов бактерий комплекса *Burkholderia* серасиа, выделенных в стационарах города Москвы / М.Ю.Чернуха, Г.В.Алексеева, И.А.Шагинян и

др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 6. – С.46-51.

28. 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. // ЖМЭИ. – 2010. – № 1. – С.15-20.

29. Шагинян И.А. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности / И.А.Шагинян, М.Ю.Чернуха // Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. – 2005. – № 7 (3). – С. 271-285.

30. Шахова Е.Г. Современный взгляд на проблему ринита // Российский медицинский журнал «Медицинское обозрение». – 2018. – № 5. – С. 3-6.

31. Aanaes K. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis / K. Aanaes, C. on Buchwald, T. Hjulur // American Journal Rhinology and Allergy. – 2013. – Т. 27. – № 1. – С.1–4.[ doi: 10.2500/ajra.2013.27.3829]

32. Aitken M. Sensation of smell does not determine nutritional status in patients with cystic fibrosis / M.L. Aitken, S. Martinez, G.J. McDonald et al. // Pediatric Pulmonology. – 1997. – Т. 30. – № 6. – С. 481–489.

33. Albritton F.D. Endoscopic Sinus Surgery in Patients with Cystic Fibrosis: an Analysis of Complications / F.D. Albritton, T.T. Kingdom // American Journal Rhinology and Allergy. –2000. – Т. 14. – № 6. – С. 379-385. [ISSN 1050-6586]

34. Alobid I. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis / I.Alobid, P.Benítez, S.Cardelús et al. // Laryngoscope. – 2014. – Т. 124. – № 1. – С. 50–56. [doi: 10.1002/lary.24330]

35. Alvarez R.J. Pediatric Ethmoid Mucoceles in Cystic Fibrosis: Long-term Follow-up of Reported Cases / R.J.Alvarez, N.J.Liu, G. Isaacson // *Ear Nose and Throat Journal*. – 1997.T. – 76. № – 8. C. –538-539, 543-546.
36. 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. – C.334-399.
37. April M.M. Computed Tomography (CT) Scan Findings of the Paranasal Sinuses in Cystic Fibrosis / M.M. April, D.E. Tunkel, J. De Celie-Germana // *American Journal of Rhinology*. – 1995. – T. 9. – №(5). – C. 277–280.
38. Babinski D. Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: not a simple story / D. Babinski, M.Trawinska-Bartnicka // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2008. T. – 72. № –5. – C. – 619-624. [doi: 10.1016/j.ijporl.2008.01.010].
39. Bastasakis J.G. Cystic fibrosis and the sinonasal tract / J.G.Bastasakis, A.K. El-Naggar // *Annual Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. – 1996. – № 105. – C. 329-330.
40. Bateman N.D. Nasal polyps: still more questions than answers/ N.D. Bateman, C.Fahy, T.J. Woolford // *The Journal of laryngology and otology*. – 2003. – T. 117.– № 1. – C. 1-9. [ISSN: 0022-2151].
41. Beck J.M. The microbiome of the lung / J.M.Beck, V.B.Young, G.B. Huffnagle // *Translational Research*. – 2012. – T.160. – C. 258–266. [doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.005]
42. Berger H.A. Regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl<sup>-</sup> channel by specific protein kinases and protein phosphatases / H.A.Berger, S.M.Travis, M.J.Welsh // *Journal Biology and Chemistry*. –1993. – T. 268. – C. 2037-2047.
43. Berlana D. Outpatient treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial colonization with long-term inhaled colistin, tobramycin, or both in adults without cystic fibrosis / D. Berlana, J.M. Llop, F. Manresa et al. // *Pharmacotherapy*.



– 2011. – T. 31– C. 146–57. [ISSN: 1875-9114]

44. 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. – № 13. – C.442-448. [ISSN: 1873-5010]

45. Berkhout M.C. Sinonasal pathology in Cystic Fibrosis / M.C. Berkhout. –Amsterdam: DR&DV Media Services. – 2016. – C.11-27. [ ISBN/EAN 978-90-9030027-6].

46. Berkhout M.C. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis / M. C. Berkhout, E. Rijntjes, L. El Bouazzaoui et al.// *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2013. № – 12. C. – 525-529. [doi: 10.1016/j.jcf.2013.01.002].

47. Berkhout M. C. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis / M.C.Berkhout, F. Klerx-Melis, W. Fokkens et al.// *Journal Cystic Fibrosis*. – 2016. – T. 15. – C. 816–824. [doi: 10.1016/j.jcf.2016.03.004].

48. Berkhout M.C. Systemic absorption of nasally administered tobramycin and colistin in patients with cystic fibrosis / M.C. Berkhout, A. J. van Velzen, D.J. Tou// *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2014. – T. 69. – C.3112 –3115. [doi: 10.1093/jac/dku239]

49. Bock J. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients / Bock J., Schien M., Fischer C., et al. // *Pediatric Pulmonology*. – 2017. – T. 39. – № 5. – C. 312-316. [doi: 10.1002/ppul.23613]

50. Boek W.M. Physiologic and hypertonic saline solutions impair ciliary activity in vitro / W.M. Boek, N. Keles, K. Graamans, E.H. Huizing // *Laryngoscope*. –1999. – T. 109. –№ 3. –C. 396–399.

51. Boeck K. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms / K. De Boeck, M.Wilschanski, C. Castellani et al. // *Thorax*. –2006. – T. 61.– №7.– C. 627-635. [10.1136/thx.2005.043539]

52. Bousquet J. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD) / J. Bousquet, C. Bachert, G. W. Canonica // *Journal Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – T. 124. – № 3 – C. 428–433. [doi: 10.1159/000495305]
53. Brihaye P. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis) / P. Brihaye, M. Jorissen, P. A. Clement // *Acta Otorhinolaryngologica Belgica*. – 1997. – T. 51. – № 4. – C. 323–337.
54. Burns J.L. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis / J.L. Burns, R.L. Gibson, S. McNamara et al. // *Journal of Infectious Diseases*. – 2001. T. –183. – C.444–452. [pmid:11133376]
55. Castellani C. ECFS Best Practice Guidelines: The 2018 Revision/ C. Castellani, A. Duff, S. C. Bell // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2018. – T. 17. – № 2. – C.153-178. [doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006].
56. Di Cicco M. Efficacy and tolerability of a new nasal spray formulation containing hyaluronate and tobramycin in cystic fibrosis patients with bacterial rhinosinusitis / M. Di Cicco, G. Alicandro, L. Claut et al. // *Journal Cystic Fibrosis*. – 2014. – T. 13. – № 4. – C.455-460. [doi: 10.1016/j.jcf.2014.02.006]
57. 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 and allied sciences*. – 2003. – T. 28. – №2. – C. 125–132. [ISSN: 0307-7772]
58. Ciofu O. Respiratory bacterial infections in cystic fibrosis / O. Ciofu, C.R. Hansen, N. Hoiby // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2013. – T. 19. – C.251–258. [Doi:10.1097/MCP.0b013e32835f1afc]
59. Cipolli M. Ear Disease Is Not a Common Complication in Cystic Fibrosis / M. Cipolli, M. Canciani, M. Cavazzani et al. // *European Journal of Pediatrics*. – 1993. – T. 152. – № 3. – C. 265-266.
60. Charlson E.S. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract / E.S. Charlson, K. Bittinger, A.R. Haas et al. //

American journal of respiratory and critical care medicine. – 2011. – T. 184. – C. 957–963. [doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC]

61. Costantini D. Nasal polyposis in cystic fibrosis treated by beclomethasone dipropionate / D. Costantini, M. Di Cicco, A. Giunt et al. // *Acta Universitatis Carolinae. Medica. (Praha)*. – 1990. – T. 36. – № 4. – C. 220–221.

62. Cox M. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients / M.J. Cox, M. Allgaier, B. Taylor et al. // *PLoS ONE*. – 2010. – T.5. –№ 6. – C. 1044. [doi: 10.1371/journal.pone.0011044]

63. Cheng K. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis / K. Cheng, D. Ashby, R.L. Smyth. // *Cochrane Database Systemic Review 2013*. –T. 6. – CD000407–CD000407. [doi.: 10.1002/14651858.CD000407.pub3]

64. Crockett D.M. Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis / D.M. Crockett, T.J. McGill, G.B. Healy et al. // *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. –1987. – T. 96. – № 4. – C. 367–372.

65. Davidson T.M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis / T.M. Davidson, C. Murphy, M. Mitchell et al. // *Laryngoscope*. – 1995. –T. 105. – № 4. –C. 354–358. David T.G. Nasal polyposis, opaque paranasal sinuses and usually normal hearing: the otorhinolaryngological features of cystic fibrosis / T.G. David. // *Journal of the Royal Society of Medicine Supplement*. –1986. – T.79. – № 12. – C. 23-26.

66. Desrosiers M. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis / M. Desrosiers, E. D.Wright, L. Macias-Valle // *International Forum of Allergy and Rhinology*. – 2016. – № 2. – C. 221. [doi: 10.1002/alr.21695].

67. Donlan R.M. Biofilms and device-associated infection / R.M. Donlan // *Emerging infectious Diseases*. – 2001. –N 7. – C.277-281. [ISSN: 1080-6040]

68. Donlan R.M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R.M. Donlan, J.W.Costerton // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2002. – T. 15. – C.167-193. [ISSN: 0893-8512]

69. Duplechain J.K. Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease / J.K. Duplechain, J.A. White, R.H. Miller. // *Archive of Otolaryngology and Head Neck Surgery*. – 1991. – T. 117. № – 4. – С. 422-426. [doi:10.1001/archotol.1991.01870160076013]
70. Eggesbo HB. CT Characterization of Inflammatory Paranasal Sinus Disease in Cystic Fibrosis / H.B. Eggesbo, S. Sovik, S. Dolvik, F. Kolmannskog // *Acta Radiologica*. – 2002. – T. 43. – № 1. – С. 21-28. [ISSN: 0284-1851]
71. Erikson D.L. Quorum Sensing and Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* during Lung Infection of Cystic Fibrosis Patients / D.L. Erikson, R. Endersby, A. Kirkham et al. // *Infection and Immunity*. – 2002. – T. 70. – № 4. – С. 1783-1790. [doi.org/10.1128/iai.70.4.1783-1790.2002]
72. ECFC Patient Registry Annual Data Report 2013 data. // [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecfc.eu/-standards-care-introductijn>.
73. Fanconi G. Das coeliakie syndrome bei angeboreneustischer pancreasfibromatose und bronchiektasien / G. Fanconi, E. Uehlinger, C. Knauer // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 1936. – T. 86. – С. 334-399.
74. Farber S. The relation of pancreatic achulato mecinium ileus / S.Farber // *Journal of Pediatrics*. – 1946. – № 24 – С. 387-392.
75. 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. – T. 50. – № 1. – С. 1–12. [doi.org/10.4193/Rhino50E]
76. Folkesson A. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective / A.Folkesson, L. Jelsbak, L. Yang et al. // *Nature Reviews Microbiology*. – 2012. – № 10. – С. 841–851. [doi: 10.1038/nrmicro2907. pmid:23147702]
77. Gentile VG. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis / V.G. Gentile, G. Isaacson // *Laryngoscope*. – 1996. – T. 106. – № 8. – С. 1005-1009.

78. Godoy J.M. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis / J.M. Godoy, A.N. Godoy, G. Ribalta et al. // *Otolaryngology – Head Neck Surgery*. – 2011. – T. 145. – № 4. – С. 673-676. [doi: 10.1177/0194599811407279].

80. Graham S.M. Utility of the nasal model in gene transfer studies in cystic fibrosis / S.M. Graham, J.L. Launspach // *Rhinology*. – 1997. – T. 35. – № 4. – С. 149–153.

81. Gysin C. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management / C. Gysin, G.A. Alothman, B.C. Papsin et al. // *Pediatric Pulmonology*. – 2000. – T. 30. – №6. – С. 481–489.

82. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients/ D.L. Hamilos // In: C. Bachert, A. Bourdin, P. Chanez, eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. – Sheffield: European Respiratory Society, 2017. – С. 48–66 [doi: 10.1183/2312508X.10009616].

83. Hadfield P.J. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis / P.J. Hadfield, J.M. Rowe-Jones JM, I.S. Mackay // *Rhinology* . – 2000. – T. 38. – С. 63-65.

84. 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. – №6. – С. 31–45. [doi: 10.1038/ismej.2011.83. pmid:21716309]

85. Harvey R. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis / R. Harvey, S.A. Hannan, L. Badia et al. // *Cochrane Database Systemic Review*. – 2016– T. 25. – №4:CD006394. [DOI: 10.1002/14651858.CD006394.pub3]

86. Hauser A.R. Microbes and outcomes in cystic fibrosis / A.R. Hauser, M. Jain, M. Bar-Meir, S.A. McColley // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2011. – T. 24. – С. 1–70. [doi: 10.1128/CMR.00036-10]

87. Hayes D. Improvement of sinus disease in cystic fibrosis with ivacaftor therapy / D. Hayes, K.S. McCoy, S.I. Sheikh // *American Journal of*

*respiratory and critical care medicine* 2014. – T. 190. – №4. – C. 468. [doi: 10.1164/rccm.201403-0595IM.]

88. *Hellings P.W.* Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / *P.W. Hellings, L. Klimek, C. Cingi et al.* // *Allergy*. – 2017. – T. 72. – № 11. – C. 1657–1665. [doi: 10.1111/all.13200]

89. *Henriksson G.* Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis / *G. Henriksson, K.M. Westrin, F. Karpati* // *Chest*. – 2002. – T. 121. – №1. – C. 40–47. [doi: 10.1007/978-3-642-11412-0\_17]

90. *Herrmann G.* Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa* / *G. Herrmann, L. Yang, H. Wu et al.* // *Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – T. 202. – C. 1585–1592. [doi:10.1086/656788]

91. *Jelsbak, L.* Molecular Epidemiology and Dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* Populations in Lungs of Cystic Fibrosis Patients / *L. Jelsbak, H.K. Johansen, A.-L. Frost* // *Infection and Immunity*. – 2007. – T. 75. – C. 2214–2224. [doi: 10.1016/S1569-1993(06)80116-5]

92. *Jentsch T.* Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function / *T. Jentsch, T. Maritzen, A. Zidebic* // *Journal of Clinical Investigations*. – 2005. – T. 115. – C. 2039-2046. [ISSN: 0021-9738]

93. *Johansen L.V.* The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps / *L.V. Johansen, P. Ilium, S. Kristensen* // *Clinical Otolaryngology*. 1993. – T. 18. – 524-527.

94. *Johansen H.K.* Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response / *H.K. Johansen, K. Aanaes, T. Pressler, et al.* // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2012. – T. 11. – № 6. – C. 525–531. [doi.org/10.1016/j.jcf.2012.04.011]

95. *Kang, S.H.* Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment / *S.H. Kang, P. de T. Dalcin,*

O.B. Piltcher // *Journal of Brazilian Pneumology*. – 2015. – T.41. – № 1. – C. 65–76. [doi: 10.1590/S1806-37132015000100009]

96. Kang, S.H. Sinonasal characteristics and quality of life by SNOT-22 in adult patients with cystic fibrosis. / S.H. Kang, C. Meotti, K. Bombardelli et al. // *Archiv für Klinische und Experimentelle Ohren Nasen und Kehlkopfheilkunde*. – 2016. – T. 274. – № 4. –C. 1-10 . [doi: 10.1007/s00405-016-4426-2]

98. Kerem, B.S. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis / B.S. Kerem, J.M. Rommens, J.A. Buchanan et al. // *Science*. – 1989. – T. 245. – C.1073-1080.

99. Kerrebijn, J.D.F. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients / J.D.F. Kerrebijn, R.M.L. Poublon, S.E. Overbeek // *European Respiratory Journal*. – 1992. – № 5. – C. 1239-1242.

100. Kim, H.J. Paranasal Sinus Development in Chronic Sinusitis, Cystic Fibrosis, and Normal Comparison Population: a Computerized Tomography Correlation Study / Kim HJ, Friedman EM, Sulek M et al. // *American Journal of Rhinology*. – 1997. – T. 11. – № 4. – C. 275-281.

101. Kingdom, T.T. Clinical Characteristics and Genotype Analysis of Patients with Cystic Fibrosis and Nasal Polyposis Requiring Surgery / T.T. Kingdom, K.C. Lee, S.C. Firsimmons, G.J. Cropp // *Archives of Otolaryngology Otol & Head and Neck Surgery*. – 1996. – T. 122. – № 11. – C.1209-1213.

102. Kobayashi, T. Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis / Kobayashi T, Baba S. // *Rhinol Suppl.* . – 1992. – T. 14. – C. 77-81.

103. 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. – T. 15. – № 3. – C. 207-210. [doi: 10.2500/105065801779954175]

104. Lavin, J. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis / Lavin J., Bhushan B., Schroeder J. // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2013. – T. 77. – C. 686–689. [doi: 10.1016/j.ijporl.2013.01.018].

105. Lewiston, V. King, D. Umetsu et al // Transplantation Proceedings Part 2. – 1991. – T. 23. – № 1. – C. 1207–1208.
106. Lieser, J.D. Pediatric Sinusitis: When Do we Operate? / J.D. Lieser, J.D. Derkay // Current Opinion Otolaryngology and Head Neck Surgery. – 2005. – T. 13. – № 1. – C. 60-66. [doi: 10.1097/00020840-200502000-00014]
107. Lim, M. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review / M. Lim, M.J. Citardi, J.L. Leong. // American Journal of Rhinology. – 2008. – T. 22. – № 4. C. 381–389. [doi: 10.2500/ajra.2012.26.3710]
108. Lindig, J. Smell in cystic fibrosis / J. Lindig, C. Steger, N. Beiersdorf et al. // European Archiv of Otorhinolaryngology. – 2013. – T. 270. – C. 915-921. [doi: 10.1007/S00405-0122124-2]
109. Lindstrom, D.R. Ibuprofen therapy and nasal polyposis in cystic fibrosis patients / D.R. Lindstrom, S.F. Conley, M.L. Splaingard, W.M. Gershan // Journal of Otolaryngology. – 2007. – T. 36. – C. 309-314. [doi: 10.2310/7070.2007.0049]
110. Lewiston, N. Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus antrostomy and repeated sinus lavage / N. Lewiston, V.King, V.Starmes, D.Umetsu // Transplantation Proceedings. –1991. – T. 23 (Ч. 2) – № 1207. – C. 8.
111. Loubieres Y. Assotiation between genetically determined pancreatic status and lung disease in adult cystic fibrosis patients / Y. Loubieres, D. Grenet, B. Simon-Bouy at al. // CHEST. – 2002. – T.121. – №1. – C.73-80. [doi: 10.1378/chest.121.1.73]
112. Macdonald, K.I. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function / Macdonald KI, Gipsman A, Magit A et al. // Rhinology. – 2012. – T. 50. – № 4. – C. 360–369. [ISSN: 0300-0729]



113. Mainz, J.G. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis / J.G. Mainz, A. Koitschev // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2012. – T. 12. – № 2. – С. 163–174. [doi.org/10.1007/s11882-012-0250-y]

114. Mainz, J.G. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis / J.G. Mainz, L. Naehrlich, M. Schien et al. // *Thorax*. – 2009. – T. 64. – С. 535–40. [doi: 10.1136/thx.2008.104711]

115. Mainz, J.G. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled crossover trial / J.G. Mainz, C. Schien, I. Schiller // *Journal Cystic Fibrosis*. – 2014. – T.13. – С. 461-470. [doi: 10.2147/DDDT.S54064]

116. Mainz, J.G. Sinonasal persistence of *Pseudomonas aeruginosa* after lung transplantation / J. G Mainz, J. Hentschel, C. Schien // *Journal of cystic fibrosis*. – 2011. – T. 11. – № 2. – С. 158-61. [doi: 10.1016/j.jcf.2011.10.009]  
Вместо Nunley

117. Mak, G.K. Sinus disease in cystic fibrosis / G.K. Mak, N.R. Henig // *Clinical Review of Allergy and Immunology*. – 2001. – T.21. – № 1. – С. 51-63. [doi: 1080-0549/00/51–64]

118. Marshak, T. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients / T. Marshak, Y. Rivlin, L. Bentur et al. // *European Archive of Otorhinolaryngology*. – 2011. – T.268. – № 4. – С. 519–524. [doi: 10.1007/s00405-010-1382-0]

119. Marks, S.C. Management of Sinusitis in Adult Cystic Fibrosis / S.C. Marks, D.G. Kissner // *American Journal of Rhinology*. – 1997. – T.11. – № 1. – С. 11-14.

120. Maughan, H. Pulmonary bacterial communities in surgically resected noncystic fibrosis bronchiectasis lungs are similar to those in cystic fibrosis / H. Maughan, K.S. Cunningham, P.W. Wang et al. // *Pulmonary medicine* – 2012. – № 8. – С. 1-9. [doi:10.1155/2012/746358]

121. McKone, E. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis / E. McKone, C. Goss, M. Aitken // *Chest.* – 2006. – T. 130. – №. 5. – C. 1441-1447. [doi: 10.1378/chest.130.5.1441]
122. McShane, D. Normal nasal mucociliary clearance in CF children: evidence against a CFTR-related defect/ D. McShane, J.C. Davies, T. Wodehouse et al. // *European Respiratory Journal.* – 2004. – T. 24. – №. 1. – C. 95-100. [doi: 10.1183/09031936.04.00097503]
123. Mishra, A. The relevance of sweat testing for the diagnosis of Cystic fibrosis in the genomic era / A. Mishra, R. Greaves, G. Massie // *Clinical Biochemistry Review* – 2005. – T. 26. – C. 135-153. [doi: 10.1007/BF00705070]
124. Modiano, G. Cystic fibrosis and lactase persistence: a possible correlation / G. Modiano, B. Ciminelli, P. Pignatti // *European Journal of Human Genetics* – 2007. – T.15 – C. 255-259. [doi: 10.1038/sj.ejhg.5201749]
125. Moss R.B. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. / R.B. Moss, V.V. King // *Archives Otolaryngology and Head and Neck Surgery.* – 1995. – T. 121. – №. 5. – C. 566–572.
126. Muhlebach, M.S. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? / Muhlebach MS, Miller MB, Moore C, et al. // *Pediatric Pulmonology.* – 2006. – T. 41. – № 5. – C. 445-51 [doi.org/10.1002/ppul.20396]
127. Nick, J.A. Manifestations of Cystic Fibrosis Diagnosed in Adulthood / J.A. Nick, D.M. Rodman // *Current Opinion Pulmonology Medicine.* – 2005. – T. 11. – № 6. – C. 513-518. [doi.:10.1097/01.mcp.0000183052.56728.76]
128. Nishioka, G. J. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis / G.J. Nishioka; P.R. Cook // *Otolaryngologic clinics of North America.* – 1996. – T. 29. – C. 193-205. [ISSN: 0030-6665]
129. Oomen, K.P. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis / K.P. Oomen, M.M. April // *International Journal of Otolaryngology.* – 2012. – 7 c. – Article ID 789572. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/789572>.

130. *Papadopoulos, N. G.* Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report / *N. G. Papadopoulos, J. A. Bernstein, P. Demoly* // *Allergy*. – 2015. – T. 70. – C. 474–494. [doi: 10.1111/all.12573]
131. *Pearson, H.* One gene, twenty years/ *H. Pearson* // *Nature*. – 2009. – T. 460. – № 9. – C. 164-169. [doi:10.1038/460164a]
132. *Piltcher, O.B.* Sinusopatia na fibrose cística / *O.B. Piltcher, A.E. Zucatto, D.D. Rosa et.al.* // *Review Braseria Otorrinolaringologia*. – 1997. –T. 63. – № 5. – C. 469-478.
133. *Poddighe, D.* Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management / *D. Poddighe, M. Gelardi, A. Licari et al.* // *World Journal Methodological*. – 2016. – T. 6. – № 4. – C. 200–213. [doi: 10.5662/wjm.v6.i4.200]
134. *Ramsey, B. W.* Impact of sinusitis in cystic fibrosis / *B. W. Ramsey, M.A. Richardson* // *Journal Allergy and Clinical Immunology Part 2*. – 1992. – T. 90. – № 3. – C. 547–552.
135. *Ramsey, B.W.* The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis / *B.W. Ramsey, E.J. Gore, A.L. Smith et al.* // *American Journal Diseases in Children*. . – 1989. – T. 143. – № 6. – C. 662–668.
136. *Ratjen F.A.* Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies / *F.A. Ratjen* // *Respiratory Care*. – 2009. – T. 54. – № 5. – C. 595-605.
137. *Ratjen F.A.* Cystic Fibrosis / *F.A.Ratjen, G. Döring* // *Lancet*. – 2003. – T. 361. – C. 681-689. [doi:10.1016/S0140-6736(03)12567-6]
138. *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, J.P. Bent III* // *Archive of Otolaryngology and Head Neck Surgery*. – 2000. – T. 126. – C. 581-583. [doi:10.1001/archotol.126.5.581]

139. Reilly, J.S. Nasal surgery in children with cystic fibrosis: complications and risk management / J.S. Reilly, M.A. Kenna, S.E. Stool, C.B. Bluestone // *Laryngoscope* . – 1985. – T. 95. – C. 1491-1493.

140. Rickert, S. Cystic fibrosis and endoscopic sinus surgery: Relationship between nasal polyposis and likelihood of revision endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis / S. Rickert, V.E. Banuchi, J.D. Germana et al. // *Archive of Otolaryngology*. – 2010. – T. 136. – C. 988- 992. [doi:10.1001/archoto.2010.162]

141. Robertson, J.M. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis / J.M. Robertson, E.M. Friedman, B.K. Rubin // *Paediatric Respiratory Review*. – 2008. – T. 9. – № 3. – C. 213–219. [doi: 10.1016/j.prrv.2008.04.003]

142. Rogers, G. Use of 16S rRNA gene profiling by terminal restriction fragment length polymorphism analysis to compare bacterial communities in sputum and mouthwash samples from patients with cystic fibrosis / G. Rogers, M. Carroll, D. Serisier et al. // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2006. – T. 44. – C. 2601–2604. [doi: 10.1128/JCM.02282-05]

143. Rosenstein, B.J. Cystic Fibrosis / B.J. Rosenstein // In: G.M. Loughlin, H. Eigen. *Respiratory disease in children: diagnosis and management*. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. – C. 263-289.

144. Rosbe, K.W. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? / K.W. Rosbe, D.T. Jones, R. Rahbar et al. // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2001. – T. 61. – № 2. – C. 113–119. [doi: 10.1155/2012/789572]

145. Rosenstein, B.J. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement / B.J. Rosenstein, G.R. Cutting // *Journal of Pediatrics*. – 1998. – T. 132. – C. 589-95.

146. Rowe-Jones, J.M. Endoscopic Sinus Surgery in the Treatment of Cystic Fibrosis with Nasal Polyposis / J.M. Rowe-Jones, I.S. Mackay // *Laryngoscope*. – 1996. – T. 106. – № 12. – C.1540-1544.

147. Rudkjobing, V.B. An exploratory study of microbial diversity in sinus infections of cystic fibrosis patients by molecular methods / V.B. Rudkjobing, K. Aanaes, T.Y. Wolff et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2014. – T. 13. – № 6. – C. 645-52. [doi: 10.1016/j.jcf.2014.02.008]

148. Sibley, C.D. Culture Enriched Molecular Profiling of the Cystic Fibrosis Airway Microbiome / C.D. Sibley, M.E. Grinwis ME, T.R. Field // *Public Library of Science*. 2011. – № 6. – e 22702. [doi: 10.1371/journal.pone.0022702]

149. Schmitt, E.J. Prevalence of cystic fibrosis in children who present with nasal polyposis / E.J. Schmitt, W. Neaville, T. Pougdee // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2005. – T. 115. – № 2. – C. 516. [doi: 10.1590/S0034-72992008000100003]

150. Schmitt-Grohé, S. Anti-inflammatory effects of montelukast in mild cystic fibrosis / S. Schmitt-Grohé, O. Eickmeier, R. Schubert et al. // *Annals Allergy, Asthma and Immunology*. – 2002. – T. 89. – № 6. – C. 599–605. [doi: 10.1016/S1081-1206(10)62108-4]

151. Schwachman, H. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis / H. Schwachman, L.L. Kulczycki, H.L. Mueller, C.J. Flake // *Pediatrics*. – 1962. – T. 30. – C. 389-401.

152. Shapiro, E.D. Bacteriology of the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis / E.D. Shapiro, G.J. Milmo, E.R. Wald et al. // *Journal of Infectious Diseases* – 1982. – T. 146. – C. 589-93.

153. Schulte, D.L. Safety of Paranasal Sinus Surgery in Patients with Cystic Fibrosis / D.L. Schulte, J.L. Kasperbauer // *Laryngoscope*. – 1998. – T. 108. – № 12. – C. 1813-1815.

154. Sih, T. Cystic Fibrosis: Brazilian ENT Experience. / T.Sih, R. Godinho, L. Paiva Franco, O. Piltcher // *International Journal of Otolaryngology*. – 2014 – T.16. – C.705-710. [doi: 10.1155/2012/204696] BMECTO Boari L.

155. Da Silva Franche, G. Bacteriology of the middle meatus aspirate in patients with cystic fibrosis / G. Da Silva Franche, F. Silva; C. de Souza Saleh //

Review of Brazilian Otorrinolaringology . – 2007. – T. 73. – № 4. – C 494-499.  
[doi: 10.1016/s1808-8694(15)30100-2]

156. Slieker, M. G. Children with cystic fibrosis: who should visit the otorhinolaryngologist? / M.G. Slieker, A.G. Schilder // Archive Otolaryngology and Head and Neck Surgery. – 2002. – T. 128. – № 11. – C. 1245–1248. [doi:10.1001/archotol.128.11.1245]

157. Smyth, A. R. European cystic fibrosis society standarts of care working group. Best practice guidelines / A. R. Smyth, S. Bell, S. Bojcin at al. // Journal of Cystic Fibrosis. – 2014. – T. 13 – № 1. – C. 23-42. [doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010]

158. Sobin, L. Microbiology of the Upper and Lower Airways in Pediatric Cystic Fibrosis Patients / L. Sobin, K. Kawai, A. Irace L. et al. // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2017. – T. 157. – № 2. – C. 302–308. [doi: 10.1177/0194599817702332]

159. Sobol, S.E. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis / S. E. Sobol, P. Christodoulopoulos // Archive Otolaryngology and Head and Neck Surgery. – 2002. – T. 128. – № 11. – C. 1295–1298. [doi: 10.1001/archotol.128.11.1295]

160. Sorensen H., Mygind N. Histology of nasal polyps of different etiology // Rhinology. – 1977. – T. 15. – № 3. – C. 121–128.

161. De Sousa, M.C. Reproducibility of the three dimensional endoscopic staging system for nasal polyposis / M.C. De Sousa, H.M. Becker, C.G. Becker // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. – 2009. – T. 75. – № 6. – C. 814-820. [doi.org/10.1590/S1808-86942009000600007]

162. 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 Otology, Rhinology and Laryngology. – 2012. – T. 121 – № 9. – C. 579–586. [doi: 10.1177/000348941212100904]

163. Tandon, R. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis / R. Tandon, C. Derkay // Current Opinion of Otolaryngology and Head

and Neck Surgery. – 2003. – T. 11. – № 1. – C. 41–44. [doi: 10.1097/00020840-200302000-00009]

164. Thomé, D.C. Manifestações nasossinusais em pacientes com fibrose cística (FC) / D.C. Thomé, S.O. Tomikowa, F. Romano et al. // *Journal Brazilian Pneumology*. – 2006. – T. 32. – № 1. – C. 5. [doi: 0021921-14.2009.403.6100]

165. Toole, O. G. Biofilm formation a microbial development / Toole O. G., Kaplan H.B., Kolter R. // *Annual Review Microbiology*. – 2000. – T. 54. – C. 49-79. [doi: 10.1146/annurev.micro.54.1.49]

166. Tos, M. Nasal polyps in cystic fibrosis / M. Tos, C. Mogensen, J. Thomsen // *Journal of Laryngology ant Otology*. – 1977. – T. 91. – № 10. – C. 827–835.

167. Tunney, M. Use of culture and molecular analysis to determine the effect of antibiotic treatment on microbial community diversity and abundance during exacerbation in patients with cystic fibrosis / M. Tunney, E. Klem, A. Fodor et al. // *Thorax*. – 2011. – T. 66. – № 7. – C. 579-84. Epub 2011 Jan 26. [doi: 10.1136/thx.2010.137281]

168. Umetsu, D.T. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation / D.T. Umetsu, R.B. Moss, V.V. King, N.J. Lewiston // *Lancet*. – 1990. – T. 335. – C. 1077 - 1078.

169. Vaidyanathan, S. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial / S. Vaidyanathan, M. Barnes, P. Williamson et al. // *Annals of International Medicine*. – 2011. – T. 154. – № 5. – C. 293–302. [doi: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00003]

170. Wagner, J.A. Maxillary sinusitis as a surrogate model for CF gene therapy clinical trials in patients with antrostomies / J.A. Wagner, I.B. Nepomuceno, N. Shah et al. // *Journal of Gene Medicine*. – 1999. – T. 1. – № 1. – C. 13–21.

171. Wang, X. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. / X. Wang, B.

Moylan, D. Leopold et al. // *Journal of the American Medical Association*. – 2000. – T. 284. – № 14. – C. 1814-1819. [doi: 10.1001/jama.284.14.1814]

172. Weber, S.A.T. Eosinophilic Cationic Protein as a Marker of Nasal Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis / S.A.T. Weber, J. Kiefer J, S. Peters // *Laryngoscope*. – 1999. – T. 109. – № 10. – C. 1696-1702. [doi: 10.15789/1563-0625-2007-4-5-467-472]

173. Weber, S.A.T. Nasal polyposis in cystic fibrosis: follow-up of children and adolescents for a 3-year period / S.A.T. Weber, R.M. Iyomasa, C. de Castro Corrêa // *Brazillian journal of otorhinolaryngology* – 2017. – T. 83. – № 6. – C. 677-682. [doi: 10.1016/j.bjorl.2016.09.005]

174. Wentzel, J.L. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review / J.L. Wentzel, Z.M. Soler ZM, K. DeYoung et al.// *American Journal of Rhinology and Allergy*. – 2013. – T. 27. – № 6. – C. 482–489. [doi: 10.2500/ajra.2013.27.3976]

175. Wise, S.K. Presence of Fungus in Sinus Cultures of Cystic Fibrosis / S.K. Wise, T.T. Kingdom, L. McKean et al. // *American Journal of Rhinology*. – 2005. – T. 19. – № 1. – C. 47-51. [doi: 10.1177/194589240501900108]

176. Woodworth, B.A. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development / B.A. Woodworth, C. Ahn, P.A. Flume, R.J. Schlosser // *American Journal of Rhinology*. – 2007. – T. 21. – № 1. – C. 122 - 127. [doi: 10.2500/ajr.2007.21.2905]

177. Wormald, P.J. The axillary flap approach to the frontal recess / P.J. Wormald // *Laryngoscope*. – 2002. – T. 113. – C. 494 - 499. [doi.org/10.1097/00005537-200203000-00016]

178. Yung, M.W. Nasal Polyposis in Children with Cystic Fibrosis: a Long-term Follow-up Study / M.W. Yung, J. Gould, G.J. Upton et al. // *The Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. – 2002. – T. 111. – № 12 (1). – C. 1081 - 1086. [doi: 10.1590/S1808-86942009000600006]

179. Zelenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis / J. Zelenski // *Respiration*. – 2000. – T. 67. – № 2. – C. 117-133. [doi: 10.1159/000029497]



180. Zhao, J. Airway infection and the microbiome / J. Zhao, J.S. Elbor, J.J. LiPuma // In: M. Mall, J.S. Elborn, eds. *European Respiratory Monograph: European Respiratory Society*. – 2014. – C. 32–64.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Индивидуальная анкета (регистрационная карта)

показатель	исходное значение	через 3 месяца после начала лечения	через 6 месяцев после начала лечения	через 12 месяцев после начала лечения
имя, пол, возраст				
контактный телефон				
рост, вес, ИМТ				
мутации и генотип				
лейкоциты крови (%гранулоцитов)		_____		_____
СОЭ		_____		_____
С-реактивный белок		_____		_____
МЦК (сахариновый тест)				_____
бактериальный посев из носа (основной возбудитель)		_____		_____
бактериальный посев мокроты (основной возбудитель)		_____		_____
ФЖЕЛ (%)		_____		_____
ОФВ1 (%)		_____		_____
основные КТ-изменения в баллах по шкале Lund- Maskaу score (справа+слева) *см.ниже		_____		_____
полипы в полости носа				

эндоскопическая картина (критерий включения- ПРС с полипами носа 2 степени с обеих сторон), по 10 балльной шкале – 0-минимум, 10-максимум	количество выделений				—
	цвет выделений				—
	степень гиперемии СО				—
	степень отека СО			—	—
риноманометрия (ПАРМ)- суммарный объемный поток (см <sup>3</sup> /с)			—		—
риноманометрия (ПАРМ)- суммарное сопротивление воздушному потоку (с х Па/см <sup>3</sup> )					
количество обострений за год			—	—	
Данные анкетирования пациента: SNOT-20 (симптомы)					
ВАШ дыхание					
ВАШ обоняние					
Примечания:					

## Приложение 2. Lund-Mackay score для оценки КТ ОНП в баллах

пазухи	справа	слева
верхнечелюстная (0,1,2)		
передние решетчатые клетки (0,1,2)		
задние решетчатые клетки (0,1,2)		
клиновидная (0,1,2)		
фронтальная (0,1,2)		
остиомеатальный комплекс (**0,2)		
<b>общий показатель</b>		
примечание	0-норма, 1-частичное затенение, 2- полное затенение  **0-без обструкции, 2-с обструкцией	