

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Свистушкин Валерий Михайлович

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Амелина Елена Львовна

Официальные оппоненты:

Егоров Виктор Иванович – доктор медицинских наук, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», отдел головы и шеи, главный научный сотрудник отдела; факультет усовершенствования врачей, кафедра оториноларингологии, заведующий кафедрой

Мирошниченко Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра оториноларингологии, профессор кафедры

Ведущая организация – ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический Институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Защита состоится «17» сентября 2020 года в 13.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.001.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Муковисцидоз (МВ) – 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 [Капранов Н.И. с соавт., 2014]. Медиана выживаемости пациентов с МВ в мире по данным Annual Data Report USA (2014) равняется 40,5 годам [Berkhout M.C., 2016], в России она составляет в среднем 39,6 лет [Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации, 2017 год]. В последние годы, благодаря прогрессу в диагностике и лечении МВ, отмечена трансформация его из фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых, что вызывает необходимость искать подходы к лечению обусловленных МВ поражений органов и систем. Хронический риносинусит (ХРС), являясь доминирующей ЛОР-патологией у больных муковисцидозом [Hamilos D.L., 2017], во всем мире и в нашей стране не имеет единой схемы ведения, что приводит к гиподиагностике и отсутствию регулярного наблюдения и, зачастую, лечения ЛОР-врачом данного контингента больных. Проблема стоит остро, поскольку от эффективности терапии зависит длительность жизни большой группы пациентов. Связь между типом мутации CFTR (тяжелый/мягкий генотип) и тяжестью проявлений риносинусита находится в стадии изучения и вызывает большой интерес среди ученых разных стран. Роль верхних отделов дыхательных путей (ВОДП) в усугублении легочной патологии изучена недостаточно. Наличие инфекционного очага в области ВОДП может негативно влиять на течение болезни легких. Данные мировой литературы свидетельствуют о том, что ХРС с/без полипов полости носа (ХРС с/без ПН) встречается у 90-100% больных МВ [Berkhout M.C. et al. 2013, Babinski D. et al., 2008]. По данным Berkhout с соавт. (2014г.), распространенность ХРС у взрослых пациентов с МВ составляет 63% и среди них назальный полипоз встречается в 25% случаев. После 20 лет полипы полости носа у больных МВ встречаются реже [Albritton F.D. et al., 2000]. ЛОР-врачи должны уделять особое внимание диагностике ХРС, потому что наличие назального полипоза предоставляет возможность на ранних этапах прогнозировать особенности течения болезни [Schmitt E.J. et al., 2005]. Зарубежные авторы отмечают следующие рентгенологические изменения, встречающиеся у пациентов с МВ, начиная с 8-летнего возраста: гипоплазию или аплазию лобных и клиновидных пазух, гипоплазию верхнечелюстных пазух, субтотальное или тотальное затемнение пазух носа [Hamilos D.L., 2017, Woodworth B., 2007, April M., 1995]. По данным, полученным Godoy J. соавт. в 2011г. и Berkhout M. с соавт. в 2013г., синегнойная

палочка высевается из отделяемого ВОДП в 48-57% случаев. Другие бактерии, колонизирующие околоносовые пазухи пациентов с МВ: *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter xylosoxidans* и *Stenotrophomonas maltophilia* [Boutin S. et al., 2015, Rudkjobing V.B. et al., 2014]. Бактериальная колонизация околоносовых пазух является общим признаком для пациентов с МВ [Lavin J. et al., 2013]. В мировом научном сообществе ведутся споры о наличии однородности микробиома верхних и нижних отделов дыхательных путей. В настоящее время Boutin S. с соавт. (2015), Lavin J. с соавт. (2014), Sobin L. с соавт. (2017) получены данные об отличиях между составом микрофлоры мокроты, отделяемого полости носа и содержимого околоносовых пазух (для взрослых пациентов). Несмотря на имеющиеся данные относительно клиники, диагностики ХРС у взрослых больных МВ, в мире не существует общепринятого подхода и единого лечебно-диагностического алгоритма этого заболевания.

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 клинико-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), 41st 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), 42nd European Cystic Fibrosis Conference (2019г. – Liverpool, Grait 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); опубликована глава «Патология верхних дыхательных путей при муковисцидозе» в рамках II Национального консенсуса по муковисцидозу (2019г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 7 ноября 2019 года.

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 страниц 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру специальности: 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа; формуле специальности: болезни уха, горла и носа – область науки, занимающаяся методами диагностики, терапевтического и хирургического лечения заболеваний уха, горла и носа. Совершенствование методов ранней диагностики, профилактики и лечения ЛОР – заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения; область исследований согласно пунктам 1,2,3; область науки: медицинские науки.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и дизайн исследования

В первый, одномоментный этап исследования вошли 348 больных, получающих лечение на базе отделения пульмонологии (центра муковисцидоза) ГКБ им. Д.Д. Плетнева г.Москвы (см. таблицу 1). Исследование проводилось на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России с 2015 по 2019 год. Второй этап одномоментного исследования проводился по результатам оценки компьютерных томограмм околоносовых пазух 97 пациентов.

Для проведения третьего, проспективного, этапа исследования из указанной группы пациентов 348 пациентов были выделены все пациенты с диагнозом «хронический риносинусит с полипами полости носа II степени с обеих сторон», из них случайным образом сформированы 2 группы по 14 человек.

Таблица 1– Организация исследования

	дизайн исследования	задачи исследования	количество пациентов (м/ж)	возраст
	одномоментное	определение распространенности ХРС с/без полипов полости носа, вариантов патологии полости носа	348 (158/190)	25,8 ±6,3
	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
	проспективное, открытое, рандомизированное 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±3,9

Критериями включения в исследование явились: наличие диагноза «муковисцидоз» у пациента (на основании клинической картины, положительного результата потового теста, а также наличия двух характерных мутаций в гене, кодирующем CFTR); 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); возраст пациентов старше 18 лет; возможность проводить исследование в стационарных условиях; наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, комплаентность пациентов.

Критериями невключения в исследование явились: возраст пациентов младше 18 лет; наличие доброкачественных и злокачественных новообразований в области носа и околоносовых пазух; врожденные пороки развития и острые воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей; 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.); наличие в анамнезе психических заболеваний, алкоголизма, значимого снижения интеллекта, которые могут ограничивать законность информированного согласия или искажать интерпретацию результатов исследования; участие в каком-либо другом клиническом исследовании за предыдущие 3 месяца; беременность, период лактации.

Критериями исключения из исследования явились: появление в процессе лечения критериев исключения; индивидуальная непереносимость проводимого лечения; проведение трансплантации легких пациенту; резкое прогрессирование легочной патологии пациента или развитие осложнений со стороны легких, сопровождающихся легочным кровотечением, ателектазом и выраженной дыхательной недостаточностью; решение пациента прекратить участие в исследовании.

Все больные получали лечение легочной патологии и заболеваний пищеварительной системы (при легочно-кишечной форме МВ) 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 определением чувствительности к антибиотикам. Пациенты получали и также ингаляционные глюкокортикостероиды, топические муколитики в нижние отделы дыхательных путей, панкреатические ферменты, гепатопротекторы, поливитамины.

Выборка больных для оценки распространенности патологии носа и околоносовых пазух составила 348 человек из 43 регионов Российской Федерации, получающих лечение в лаборатории муковисцидоза и отделении пульмонологии № 2 ГКБ им. Д.Д. Плетнева г. Москвы (см. таблицу 1), и не зависела от пола, возраста, формы основного заболевания (МВ) и его тяжести течения, наличия или отсутствия жалоб на ЛОР-патологию.

97 пациентов из данной выборки, не имевшие в анамнезе синусотомии и отобранные случайным методом, выполнившие компьютерную томографию околоносовых пазух, были выделены в отдельную группу, где проводилось одномоментное исследование оценки характерных КТ-признаков ХРС взрослых больных МВ. 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%)). В мокроте грамположительная флора и MRSA определялись у 38 (39,2%) от общего количества пациентов, грамотрицательная неферментирующая микрофлора – у 72 (74,2%), В.серасiа – у 12 (10,2%). В 26 (13,4%) случаях инфекция являлась смешанной.

Из 348 обследованных пациентов 86 человек (24,7 %) имели ХРС с полипами полости носа II степени (согласно классификации Johansen L.V. (1993г.) – полипы в среднем и верхней части общего носового хода, расположенные не ниже нижнего края нижней носовой раковины). Из этой группы случайным образом была сформирована выборка числом 28 пациентов, которые затем были рандомизированы на 2 равные группы по 14 человек. Первой группе после проведенного обследования (см. материалы и методы) была выполнена полипотомия носа и расширенная полисинусотомия (FESS), второй группе хирургическое лечение не проводилось. Далее пациенты обеих групп получали консервативное лечение хронического риносинусита по одинаковой схеме. В течение периода наблюдения все пациенты продолжали получать базисную терапию патологии легких (системные и топические антибиотики, муколитики в область нижних отделов дыхательных путей через небулайзер). Все пациенты обеих групп с легочно-кишечной формой заболевания (N=26), так же постоянно получали базисное лечение патологии желудочно-кишечного тракта: урсодезоксихолиевую кислоту 1000 мг в сутки и панкреатические ферменты 120000 ЕД в сутки. По показаниям пациенты получали так же гепатопротекторы, препараты кальция и поливитамины.

Забор материала из верхнечелюстных пазух для микробиологического исследования проводился до начала лечения хронического риносинусита методом пункции пазух (пациентам группы № 2) или в ходе полисинусотомии (пациентам группы № 1). Хирургическое лечение пациентам группы №1 (n=14) (расширенная FESS) проводилось в условиях стационара Клиники болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Операция выполнялась в условиях общего обезболивания (эндотрахеальный наркоз у 3 (21,4%) пациентов), или местной анестезии с контролируемой седацией в 11 (78,6%). В ходе операций осложнений не наблюдалось. В раннем послеоперационном периоде пациентам

группы №1, а так же пациентам группы №2 после забора материала из верхнечелюстных пазух для культурального исследования, был проведен курс системной антибактериальной терапии: меропенем 6г внутривенно в течение 10 дней. По завершении курса антибиотикотерапии пациенты обеих групп в течение 12 месяцев получали консервативное лечение ХРС по схеме: мометазона фуроат в терапевтической дозировке 400 мкг/сутки в полость носа в течение 6 месяцев, ингаляции топических препаратов в область полости носа и околоносовых пазух при помощи компрессорной ингаляционной системы с пульсирующей подачей аэрозоля (режим для пазух носа) ежедневно в течение года. Кратность введения препаратов через компрессорную ингаляционную систему: дорназа а 2,5 мг 1 раз в сутки постоянно, раствор натрия хлорида 3% 3 мл 1 раз в сутки постоянно, антибактериальная терапия (см. таблицу 2 «Подбор топической антибактериальной терапии для верхних отделов дыхательных путей») с учетом состава микрофлоры околоносовых пазух курсами по 28 дней с перерывами 28 дней в течение года.

Таблица 2 – Подбор топической антибактериальной терапии для верхних отделов дыхательных путей

представители микробной флоры	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%	3 мл/сутки
<i>P.aeruginosa</i>	колистиметат натрия	2 млн. ЕД/сутки (по ½ дозы 2 раза в сутки)
<i>B.cepacia complex</i> , <i>Achromobacter spp.</i> , <i>S.aureus</i>	тиамфеникол	500 мг/сутки (по ½ дозы 2 раза в сутки)

В дальнейшем через 3 и 6 месяцев 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.

Материалы и методы исследования

Пациенты, вошедшие в одномоментное исследование, были осмотрены эндоскопически, по показаниям выполнена компьютерная томография пазух носа. Всем пациентам поставлен отоларингологический диагноз, оценен респираторный, генетический статус, выполнено культуральное исследование мокроты. На КТ околоносовых пазух изучались характерные для МВ рентгенологические признаки хронического риносинусита и патологии полости носа,

степень затемнения ОНП (оценивалась по шкале Lund-Mackay), а так же взаимосвязь этих признаков с частотой обострений ХРС, наличием грамотрицательной микрофлоры в легких, тяжестью мутаций МВ.

На старте проспективного этапа исследования по сравнению эффективности двух методов лечения хронического риносинусита были зарегистрированы следующие данные пациентов из историй болезни отделения пульмонологии № 2 ГБ им. Д.Д.Плетнева: возраст, пол, возраст постановки диагноза «муковисцидоз», форма МВ, индекс массы тела (ИМТ), 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), лабораторные показатели: общий иммуноглобулин Е, скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка периферической крови.

Пациентам обеих групп (n=28) было проведено обследование:

1) сбор анамнеза и жалоб (при помощи визуально-аналоговых шкал (ВАШ) «дыхание, обоняние» от 0 до 10 баллов, а так же опросника Sino Nasal Outcome Test-20);

2) эндоскопия полости носа (использовался ригидный эндоскоп Karl Storz 0 и 45 град.), оценивались признаки «гиперемия и отек слизистой, количество и цвет выделений в полости носа» в баллах от 0 (минимум) до 10 (максимальная выраженность признака);

3) передняя активная риноманометрия (определены показатели: суммарный объемный воздушный поток - СОВП и суммарное сопротивление воздушному потоку - ССВП);

4) компьютерная томография околоносовых пазух с оценкой степени их затенения в баллах по Lund-Mackay;

5) культуральное исследование мокроты и содержимого верхнечелюстных пазух проводилось в одной из лабораторий: 1) лаборатория микробиологии ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ»; 2) лаборатория молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Забор отделяемого из верхнечелюстных пазух проводился методом пункции пазух и промывания их стерильным физиологическим раствором, у пациентов первой группы первый образец из верхнечелюстной пазухи получали интраоперационно.

6) исследование мукоцилиарного клиренса (сахариновый тест [С.З.Пискунов, 1996г.]);

7) определение уровня сатурации гемоглобина кислородом (метод пульсоксиметрии).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи с помощью 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 различий данных 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). Применялся двусторонний корреляционный анализ по Пирсону для определения взаимосвязи двух признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика исследуемой группы

Общая характеристика 348 пациентов возрастом 18-69 лет представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Основные характеристики исследуемой группы из 348 пациентов

показатель	всего	мужчины	женщины
количество	348	158	190
возраст (годы)	$25,8 \pm 6,3$	$26,0 \pm 6,3$	$25,7 \pm 6,5$
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)	$70,6 \pm 24,8$	$70,7 \pm 24,9$	$70,6 \pm 24,7$
ОФВ1(% от должного)	$54,9 \pm 24,1$	$55,1 \pm 25,8$	$54,7 \pm 22,7$

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

Результаты исследования распространенности патологии носа и околоносовых пазух

У пациентов исследуемой группы хронический риносинусит с/без полипов полости носа имелся в 100% случаев, структура данной патологии представлена в таблице 4. Основными жалобами были: заложенность носа (66%), густое отделяемое из носа (75%, в их числе 50% пациентов отмечали постназальный затек), локальная головная боль в проекции пазух носа (39,6%), нарушение обоняния (26%).

Таблица 4 – Распределение пациентов с МВ в зависимости от степени распространенности полипозного процесса

форма ХРС	частота обострений ХРС (в среднем)	количество человек	% от общего количества
без полипов носа (ПН)	1-2 раз год или реже	53	15,2
	3 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, хронический риносинусит с полипами полости носа был обнаружен у 119 (34,1%) пациентов обследованной группы. ХРС с ПН всегда протекал с тремя или более обострениями в год, имел тяжелое течение. Назальный полипоз различной степени встречался с одинаковой частотой как у мужчин (n=60 (50,4%)), так и у женщин (n=59 (49,6%)).

По данным анамнеза, регулярное лечение ХРС пациентам не проводилось, симптоматическое лечение получали 118 (33,9%) обследованных больных, хирургическое лечение выполнено было в детском возрасте 65 (18,6%) пациентов (из них FESS 0,6%), во взрослом возрасте – 13 (3,7%) (из них FESS – 2(0,6%)). Без лечения ХРС оставались 144 (41,3%) человек.

Проведено сравнение групп, разделенных по тяжести мутаций МВ – «тяжелый» и «мягкий» генотип, по показателям: тяжесть проявлений ХРС, патогенность микрофлоры легких, значения ФЖЕЛ и ОФВ1. Не было выявлено достоверного различия между группами ни по одному из перечисленных показателей ($p>0,05$).

Варианты патологии полости носа в изученной группе 348 пациентов представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Патология полости носа и околоносовых пазух в изученной группе взрослых больных МВ (N=348)

патология	количество человек	% от общего количества
ХРС	348	100
смешанный (медикаментозный и инфекционный) ринит	139	40,0
искривление перегородки носа	83	23,9
атрофические изменения слизистой носа	64	18,4

Среди изученной выборки пациентов N=348 основной формой ХРС, присутствующей у 100% пациентов, явились полипозно-гнойный полисинусит и пансинусит. Степень распространенности полипозного процесса была разной (см. таблицу 4): полипоз, ограниченный только пазухами носа, определялся у 229 (65,9%); у остальных пациентов имелись полипы в полости носа и пазух. Полипоз носа I степени был отмечен у 28 (8%) пациентов, II степени – у 86 (24,7%), III степени – у 5 (1,4;%). 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 околоносовые пазухи.

Результаты изучения основных признаков хронического риносинусита при муковисцидозе на компьютерных томограммах околоносовых пазух

Среди изученных компьютерных томограмм околоносовых пазух 97 взрослых больных МВ (194 половин носа) были отмечены патологические особенности, широко распространенные среди изученной выборки:

- 1) гипоплазия верхнечелюстных пазух (170 (87,6%) пазух);
- 2) нарушение развития лобных пазух (аплазия 65 (33,5%) пазух, гипоплазия 94 (48,5% пазух);
- 3) морфологические признаки, связанные с хроническим воспалительным процессом в околоносовых пазухах: полипозная гипертрофия крючковидного отростка в 170 (87,6%) половин носа, расширение решетчатой воронки в – 179 (92,3%), медиальный пролапс латеральной стенки полости носа в – 156 (79,2%);
- 4) затемнение в области верхнечелюстных пазух и/или решетчатых клеток отмечено на всех изученных КТ.

При проведении корреляционного анализа по Пирсону между количеством обострений ХРС за год и клинико-функциональными параметрами, характеризующими основное заболевание (тяжесть генотипа, наличие грамотрицательной микрофлоры в мокроте, показатели спирометрии), определена корреляционная связь между тяжестью течения ХРС (количеством обострений за год) и наличием в мокроте грамотрицательной микрофлоры ($r=0,323$, $p=0,001$).

Результаты проспективного исследования сравнения комбинированного (хирургического и консервативного) и консервативного методов лечения хронического риносинусита

1. Общая характеристика групп

Достоверных различий между двумя группами по 14 человек по возрасту пациентов, значениям ИМТ, уровням иммуноглобулина Е, С-реактивного белка, лейкоцитов в крови, скорости оседания эритроцитов, основных показателей спирометрии – ФЖЕЛ и ОФВ-1 не выявлено. Средние показатели сатурации гемоглобина кислородом и количества обострений легочной патологии за год (количества госпитализаций в пульмонологический стационар и курсового применения системных антибактериальных препаратов на дому) в обеих группах достоверно не отличались. Средние значения ИМТ в обеих группах значительно снижены (среднее $17,35 \pm 2,3$ кг/м²).

Показатели спирометрии – ФЖЕЛ, ОФВ1 также значительно понижены в обеих группах и в среднем составили $76,3 \pm 22,95$ (% ФЖЕЛ) и $55,1 \pm 26$ (% ОФВ1), данные показатели говорят о наличии бронхообструктивного синдрома у большинства пациентов. Преобладание тяжелого

генотипа наблюдалось в обеих группах: в группе №1 - 64,3%, в группе №2 – 57,1%. Легочно-кишечная форма и тяжелое течение МВ имела у 26 пациентов, у 2 пациентов из группы № 1 имела легочная форма и среднетяжелое течение МВ. В обеих группах наиболее распространенными были: патология бронхолегочной системы (100%), заболевания поджелудочной железы (64,3%), хронический риносинусит (100%).

2. Результаты инструментальных методов исследования верхних отделов дыхательных путей до начала лечения ХРС

Не было выявлено достоверного различия ($p > 0,05$) между обеими группами по эндоскопическим признакам, количеству затемненных пазух по данным КТ, скорости МЦК, показателям ПАРМ, оценки пациентами своего носового дыхания (по данным визуально-аналоговой шкалы - 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 выборок.

3. Микробный пейзаж дыхательных путей до начала лечения ХРС.

Микробный пейзаж мокроты пациентов характеризовался наличием *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. Инфекция, вызванная *S. aureus* и *Klebsiella* spp., в группе №1 имела у 4 (28,6%) пациентов, в группе №2 не была представлена.

Микробный пейзаж околоносовых пазух в группе №1: 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%) и *S. maltophilia* + *P.aeruginosa*+ *Candida* spp. в 1 (7,1%) случае.

Микробный пейзаж околоносовых пазух в группе №2: среди образцов монокультура *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, и *P.aeruginosa* .+ *S. aureus* в 2 (14,2%) случаях.

При проведении сравнительного анализа микрофлоры мокроты и аспирата из ОНП были отмечены различия по видовому составу в 13 (46,4%) случаях (из них у 5 (17,9%) пациентов из группы №1 и у 8 (28,6%) пациентов из группы №2). Таким образом, можно сделать вывод о возможности отличий микробного пейзажа верхних и нижних отделов дыхательных путей, по

нашим данным, в 46,6%. Отмечено, что при наличии в мокроте пациентов *P.aeruginosa* и *B.ceracia complex* они встречались и в околоносовых пазухах. Таких микроорганизмы, как *S. aureus*, *MRSA*, *Achromobacter spp.*, *S.maltophilia* в большинстве случаев определялись либо в околоносовых пазухах, либо в нижних отделах дыхательных путей.

4. Результаты проспективного исследования после проведенного лечения ХРС

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, 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.

4.1.Размер полипов носа

В группе №1 отмечается практически полное отсутствие роста полипов носа в течение 6 месяцев (в одном случае рецидив в виде полипоза носа I степени с одной стороны). В группе №2 спустя 3 месяца размер полипов носа значимо не изменился, однако спустя 6 месяцев от начала консервативного лечения различие было значимым по обеим сторонам ($p=0,04$). (См. рисунок 1).

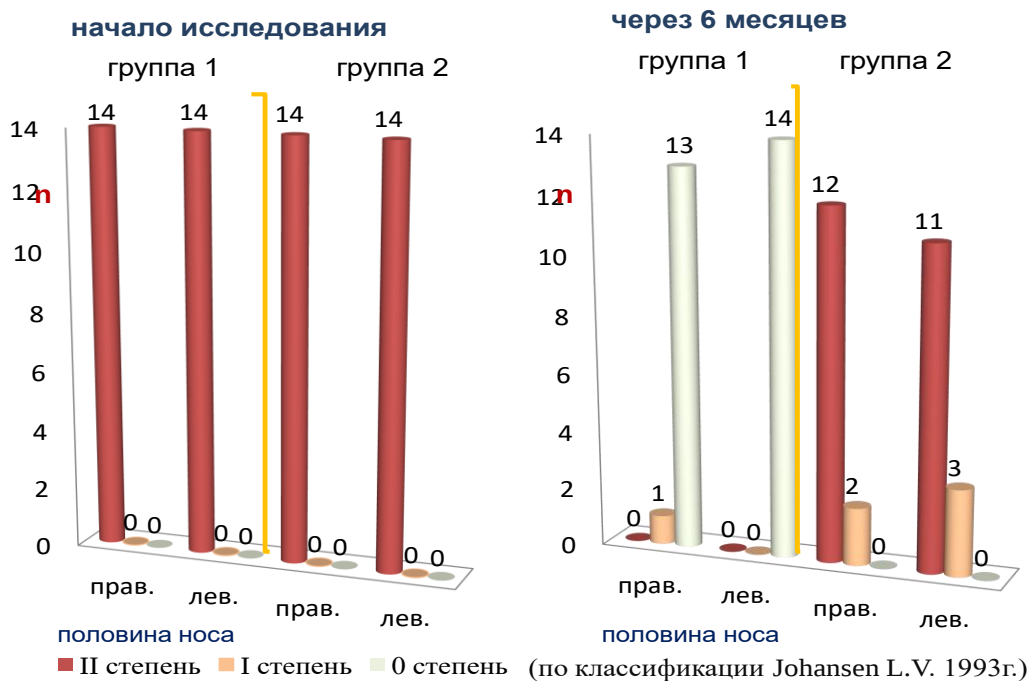


Рисунок 1. Степень распространенности полипоза носа у больных обеих групп до и после лечения ХРС в течение 6 месяцев

4.2. Данные эндоскопического осмотра полости носа

Признаки воспаления (отек и гиперемия слизистой носа, количество и цвет выделений), диагностируемые при эндоскопическом осмотре полости носа, значительно уменьшились в группе №1 через 3 и 6 месяцев лечения (по всем признакам $p < 0,001$). В группе № 2 через 6 месяцев лечения отмечается достоверно значимое уменьшение воспалительных признаков в полости носа (по всем признакам $p < 0,05$), выраженное значительно меньше, чем в группе №1. Наиболее выраженная положительная динамика выявлена во группе №2 по признакам «цвет выделений» и «гиперемия слизистой носа» ($p < 0,001$). Наименее всего выражено уменьшение количества отделяемого в группе №2 ($p = 0,008$).

4.3. Данные компьютерной томографии околоносовых пазух

Значимо уменьшилось затемнение пазух носа в группе №1 (оценка КТ по шкале Lund-Mackay) ($p < 0,001$) после операции и оставалось таковым после 6 месяцев лечения. В группе №2 так же отмечалось достоверное уменьшение степени затемнения пазух носа ($p = 0,01$).

4.4. Исследование мукоцилиарного клиренса

Ускорение мукоцилиарного клиренса после проведения муколитической терапии через небулайзер было значимым в обеих группах ($p < 0,001$). Способность биения ресничек респираторного эпителия при МВ потенциально сохранена, но блокирована у взрослых больных вследствие сгущения слизи, покрывающей дыхательный эпителий. Таким образом, уменьшение вязкости экссудата верхних отделов дыхательных путей восстанавливает функцию ресничек и мукоцилиарный клиренс.

4.5. Данные передней активной риноманометрии

Показатели передней активной риноманометрии (суммарный объемный поток (СОВП) (см³/с) и суммарное сопротивление воздушному потоку (ССВП) (с х Па/см³)) сохраняли значимое улучшение через 6 месяцев после FESS при проведении медикаментозного лечения ($p < 0,001$) в группе №1. В группе №2 на фоне консервативной терапии мы наблюдали так же положительную динамику показателей, менее выраженную, чем в группе №1 (СОВП увеличилось ($p = 0,004$), ССВП уменьшилось ($p = 0,003$)).

4.6. Оценка жалоб больных при помощи ВАШ «дыхание», «обоняние» и опросника SNOT-20

Результаты анкетирования пациентов при помощи ВАШ «дыхание», «обоняние» в группе №1 показали значимое улучшение при $p < 0,001$ через 6 месяцев. В группе №2 результат оценки дыхания так же достоверно улучшился при $p = 0,03$, не отмечено достоверного улучшения результата оценки обоняния ($p = 0,12$).

При сравнении значений результатов анкетирования при помощи опросника SNOT-20 в обеих группах выявлено значимое уменьшение степени выраженности симптомов,

связанных с локальным и общим статусом после проведенного лечения ХРС ($p < 0,001$). Количественно показатели результата лечения ХРС между двумя группами различаются с высокой степенью достоверности: в группе №1 среднее значение SNOT после лечения составило $22 \pm 6,24$, тогда как в группе №2 – $65,71 \pm 7,1$.

4.7. Оценка изменения микробного пейзажа дыхательных путей

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 через 6 месяцев лечения ХРС 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. – в одном (3,6%) случае.

В случае смешанной инфекции *Achromobacter* spp. 10^2 и *S.aureus* 10^4 имело место отсутствие определения *Achromobacter* spp. в посеве 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 было достигнуто уменьшение количественного определения одного или нескольких возбудителей или отсутствие определения в посеве патогенного микроорганизма.

В группе №2 через 6 месяцев консервативного лечения ХРС 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 высевания патогенных микроорганизмов не было получено. В случае смешанной инфекции *S.aureus* 10^6 и *P.aeruginosa* 10^5 после лечения отмечено понижение плотности определения *S.aureus* в содержимом из ОНП до 10^2 . В случае смешанной инфекции *S.aureus* 10^3 и *S. maltophilia* 10^4 отмечено отсутствие определения *S. maltophilia* в посевах.

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.

4.7. Оценка показателей спирометрии, сатурации гемоглобина кислородом и воспалительных маркеров крови

В результате сравнения значений показателей спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1), воспалительных маркеров крови (СОЭ, уровня С-реактивного белка и лейкоцитоза крови), зарегистрированных в начале исследования и через 6 месяцев наблюдения, не выявлено достоверных различий между группами №1 и №2 до и после лечения (по всем показателям $p>0,05$).

В группе №1 отмечается значимое повышение значения сатурации гемоглобина кислородом после комбинированного лечения ХРС: среднее значение SpO_2 составило на старте исследования $92,3\pm2,3(\%)$ и $95,9\pm1,9(\%)$ через 6 месяцев ($p<0,001$). В группе №2 после консервативного лечения ХРС в течение 6 месяцев показатель SpO_2 не изменился, составив в среднем в группе в начале исследования $92,0\pm6,8(\%)$ и через полгода $92,1\pm3,7(\%)$.

4.8. Оценка количества обострений хронического риносинусита.

При оценке количества обострений ХРС в течение года до начала лечения и в течение года после начала лечения 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 исходного значения $5,36\pm0,92$ в течение года перед проведением полисинусотомии до $1,64\pm1,0$ спустя год ингаляционной терапии после

операции. В группе №2 так же отмечено снижение частоты обострений ХРС от $5,14 \pm 0,94$ до $3,5 \pm 1,16$ в течение года консервативного лечения.

4.9. Оценка количества обострений легочной патологии за год.

Достоверно снизилось количество обострений легочной патологии за год на фоне лечения ХРС в группе №1 ($p < 0,001$) – (от $6,1 \pm 1,9$ до $3,6 \pm 1,1$). В группе №2 данный показатель остался на прежнем уровне ($p = 0,87$): $6,1 \pm 0,4$ и $5,6 \pm 0,8$ через год лечения ХРС.

Алгоритм ведения взрослых больных муковисцидозом с хроническим риносинуситом

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

При постановке диагноза «муковисцидоз» во взрослом возрасте или по достижении 18 лет пациент должен быть направлен к отоларингологу. Первично выполняется инструментальный осмотр ЛОР-органов; тщательный сбор анамнеза, жалоб на патологию ВОДП, эндоскопия полости носа и носоглотки, тимпанометрия и аудиометрия, КТ околоносовых пазух (МСКТ или КЛКТ). 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 микроорганизмов к антибиотикам. На следующем визите пациенту назначаются ИГКС в виде назального спрея длительным курсом (максимум 6 месяцев), проводится подготовка к санирующей эндоскопической операции на околоносовых пазухах.

Перед полисинусотомией пациент должен получить курс антибактериальной терапии под наблюдением пульмонолога с проведением оценки легочного статуса. После подготовки к операции пациент госпитализируется в отоларингологический стационар, где ему выполняется расширенная эндоскопическая полисинусотомия (и 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 2.

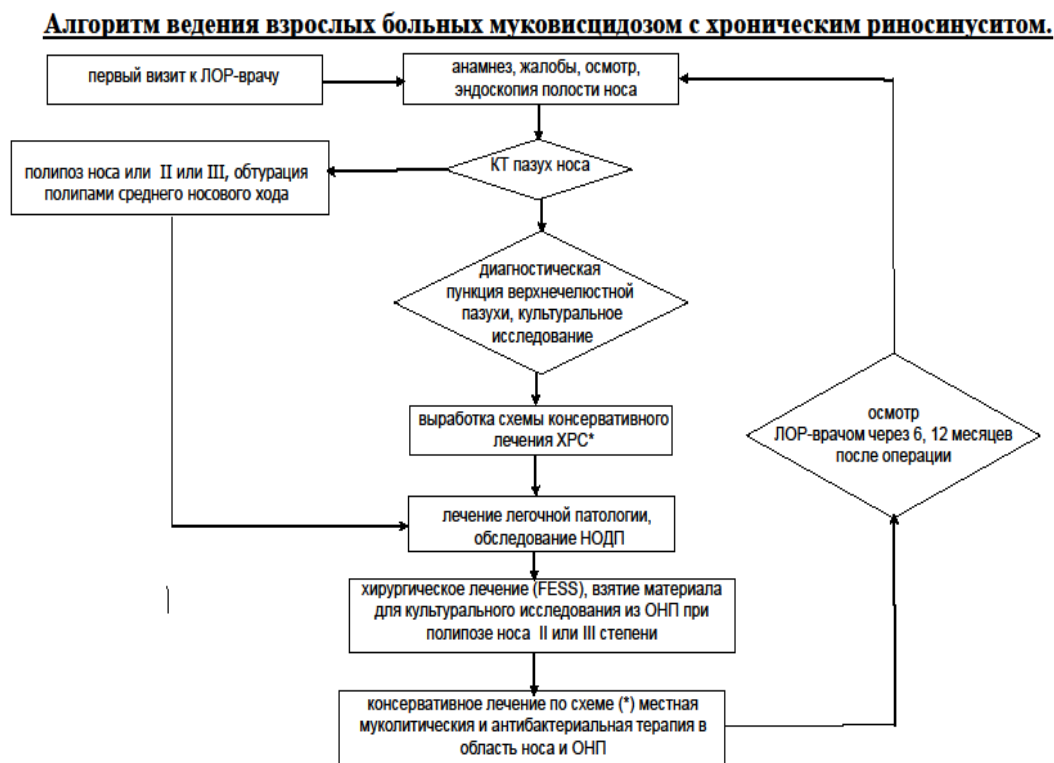


Рисунок 2. Алгоритм ведения взрослых больных муковисцидозом с хроническим риносинуситом

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 тремя и более обострениями в год у взрослых больных муковисцидозом в мокроте в 69,3% обнаруживалась 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* в содержимом 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Шумкова Г.Л.**, Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Синьков Э.В., Свистушкин В.М., Чучалин А.Г. «Особенности поражения верхних дыхательных путей у взрослых больных муковисцидозом.» Сборник тезисов XIII Национального конгресса по муковисцидозу, апрель 2017г., г.Сергиев-Посад.

2. O.Voronina, N.Ryzhova, M.Kunda, N.Sharapova, E.Aksenova, E.Amelina, **G.Shumkova**. Abstract: Changes in airways bacterial community with cystic fbrosis patients' age and lung function decline. 41st European Cystic Fibrosis Conference, 2018.

3. Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Кунда М.С., Шарапова Н.Е., Аксенова Е.И., Амелина Е.Л., **Шумкова Г.Л.**, Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л.. Сопоставление микробиома назальных

пазух и легких у пациентов с муковисцидозом. Сборник научных трудов V международной конференции “Постгеном’2018”, с.204. ISBN 978-5-0013-065-6.

4. Свистушкин В.М., Амелина Е.Л., **Шумкова Г.Л.**, Красовский С.А., Синьков Э.В. «Ведение взрослых больных муковисцидозом с полипозным риносинуситом» (обзор) // **Российская оториноларингология**, №6 (97) 2018г., Санкт-Петербург, С. 56-63

5. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Горинова Ю.В., Черняк А.В., Афанасьева М.В., Крылова Н.А., **Шумкова Г.Л.**, Зоненко О.Г., Татарский А.Р. Динамика некоторых показателей здоровья взрослых больных муковисцидозом, наблюдаемых в НИИ Пульмонологии за 2003–2018 гг. // **Клиническая практика**, 2018г., том 9, №4.г. Москва, С. 25-32

6. **Шумкова Г.Л.**, Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Синьков Э.В. Особенности заболеваний верхних дыхательных путей при муковисцидозе, методы лечения (обзор) // **Пульмонология**, Москва, ТОМ 28, №6/2018г., С.754-761

7. **Шумкова Г.Л.**, Свистушкин В.М., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Синьков Э.В. «Распространенность полипозно-гнойного риносинусита у взрослых больных муковисцидозом.» Сборник тезисов, XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 16-19 октября 2018г..

8. **Шумкова Г.Л.**, Свистушкин В.М., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Синьков Э.В. «Заболевания органа слуха у больных муковисцидозом.» Сборник тезисов, XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 16-19 октября 2018г.

9. Свистушкин В.М., Синьков Э.В., **Шумкова Г.Л.**, Амелина Е.Л., Красовский С.А.. Особенности поражения ЛОР-органов у взрослых больных муковисцидозом (обзор) // **Медицинский совет**, 2019, №8. С.48-54.

10. O.Voronina, N.Ryzhova, M.Kunda, N.Sharapova, E.Aksenova, E.Amelina, **G.Shumkova**, A. Chuchalin, A.Gintsburg. Abstract: Nasal sinuses and lung microbiome in cystic fibrosis patients. 42nd European Cystic Fibrosis Conference, 2019, 598p.

11. **G.Shumkova**, E.Amelina, V.Svistushkin, S.Krasovskiy, E.Sinkov. Abstract: ENT Disorders in Adult Cystic Fibrosis (CF) Patients. 42nd European Cystic Fibrosis Conference, 2019, 544p.

12. **Амелина Е.Л.**, Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. // **Пульмонология**. 2019; 29 (2): С. 235–238.

13. **Шумкова Г.Л.**, Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Синьков Э.В., Красовский С.А., Афанасьева М.В., Поликарпова С.В., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. Хронический риносинусит у взрослых больных муковисцидозом: клинические проявления и подходы к лечению. // **Пульмонология**, Москва, 2019; 29 (3): С. 311-320.