

Ю.Ю. Русецкий, О.И. Симонова, Т.А. Полунина, У.С. Малявина,
Е.Н. Латышева, Л.С. Намазова-Баранова

СОСТОЯНИЕ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва, РФ

Пациенты с муковисцидозом (МВ) подвержены развитию раннего, устойчивого к лечению хронического риносинусита (ХРС). Значительную роль в развитии РС играют застой слизистого отделяемого и нарушение мукоцилиарного транспорта, что приводит к обструкции естественных соустьев околоносовых пазух, рецидивирующему полипозу и инфекционному синуситу. Проведен анализ публикаций результатов исследований по данной проблеме. Показано, что при МВ нарушается метаболизм арахидоновой кислоты, формируется патологическая про-

Контактная информация:

Русецкий Юрий Юрьевич – д.м.н., проф., зав. оториноларингологическим отделением ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ

Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр.1

Тел.: (909) 929-62-29, E-mail: rusetski@inbox.ru

Статья поступила 1.11.16, принята к печати 10.02.17.

Contact Information:

Rusetsky Yuri Yurievich – MD., prof., Head of Otorhinolaryngology Department, National Scientific-Practical Center of Children's Health

Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovskiy prospect, 2/1

Tel.: (909) 929-62-29, E-mail: rusetski@inbox.ru

Received on Nov. 1, 2016, submitted for publication on Feb. 10, 2017.

дукция слизи, нарушаются различные механизмы воспаления. Эндоскопическая синусотомия рассматривается как эффективный и безопасный метод лечения ХРС на фоне МВ, особенно в сочетании с ингаляционным введением препарата Дорназа Альфа.

Ключевые слова: муковисцидоз, хронический риносинусит, эндоскопическая синусотомия, Дорназа Альфа.

Цит.: Ю.Ю. Русецкий, О.И. Симонова, Т.А. Полунина, У.С. Малявина, Е.Н. Латышева, Л.С. Намазова-Баранова. Состояние околоносовых пазух у детей с муковисцидозом. *Педиатрия*. 2017; 96 (2): 144–150.

*Y.Y. Rusetsky, O.I. Simonova, T.A. Polunina, U.S. Malyavina,
E.N. Latysheva, L.S. Namazova-Baranova*

PARANASAL SINUSES STATE IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

National Scientific-Practical Center of Children's Health, Moscow, Russia

Patients with cystic fibrosis (CF) are prone to development of early chronic rhinosinusitis (CRS), resistant to treatment. A significant role in RS development belongs to mucus discharge stagnation and mucociliary transport disorder, which leads to natural sinus fistulas obstruction recurrent polyposis and infectious sinusitis. Authors perform analysis of research results on this problem. They found that CF causes arachidonic acid metabolism, mucus abnormal production and various inflammation mechanisms disorders. Endoscopic sinusotomy considered as an effective and safe method for CRS treatment along with CF, especially in combination with an inhaled drug Dornase Alfa.

Keywords: cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis, endoscopic sinusotomy, Dornase Alfa.

Quote: Y.Y. Rusetsky, O.I. Simonova, T.A. Polunina, U.S. Malyavina, E.N. Latysheva, L.S. Namazova-Baranova. *Paranasal sinuses state in children with cystic fibrosis. Pediatrics*. 2017; 96 (2): 144–150.

С тех пор, как R. Bulgarelliet et al. [1] описали патологию околоносовых пазух (ОНП) у пациентов с муковисцидозом (МВ), было общепризнано, что страдающие этим заболеванием подвержены развитию раннего и устойчивого к лечению хронического риносинусита (ХРС).

Мутация гена трансмембранного регулятора МВ в хромосоме 7 ведет к образованию дефектных хлоридных каналов эпителиальных клеток респираторного, желудочно-кишечного, гепатобилиарного и репродуктивного трактов. Это, в свою очередь, ведет к неправильному солевому балансу и густой вязкой секреции у пациентов с МВ.

Застой слизи и нарушенный мукоцилиарный транспорт играют значительную роль в развитии заболевания. Хроническая бактериальная инфекция и воспалительный ответ организма вызывают повреждение слизистой оболочки в пазухах, легких, а также считается, что высокая плотность слизи приводит к обструкции естественных соустьев ОНП, дисфункции цилиарного транспорта, рецидивирующему полипозу и инфекционному синуситу [1–3].

Гистопатологические исследования выявили несколько отличий выработки белков между пациентами с МВ и в контрольной группе, особенно белков, вовлеченных в различные этапы механизмов воспаления. Кроме того, исследования показали повреждение структуры желез в слизистой оболочке носа и ОНП при МВ. Существуют работы, в которых выявили анатомические различия у пациентов с МВ, такие как

гипоплазия или снижение аэрации ОНП. Также была изучена распространенность гетерозиготных носителей гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (*CFTR*) у пациентов с ХРС [2].

Бактериологический статус

Ассоциации патогенных бактерий, полученные из ОНП и бронхоальвеолярных промывных вод, сегодня являются объектом пристального изучения [2, 4]. У пациентов с МВ, подвергнутых синусохирургии, в образцах микрофлоры, полученных из бронхов и ОНП, чаще всего обнаруживают *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus viridans*. Статистический анализ выявил значимую связь между микрофлорой ОНП и бронхов для *P. aeruginosa* и *S. aureus*. В другом исследовании у 30 пациентов с МВ, перенесших эндоскопическую синусотомию, в пазухах были обнаружены грибковые штаммы [5].

У пациентов с МВ дыхательные пути чаще всего колонизированы оппортунистическим патогеном *Pseudomonas aeruginosa*. Существует исследование, в котором показано, что ОНП образуют перевалочный пункт для дальнейшей колонизации. Там происходят независимая эволюция и адаптация бактерий, развиваются отдельные микробные субпопуляции, которые мигрируют из пазух в нижележащие дыхательные пути, т.е. мутировавшие и антибиотикорезистентные бактериальные клоны легких являются частью популяции пазух [2].

Таким образом, ОНП потенциально создают защищенный от внешней среды резервуар для адаптации клонов *P. aeruginosa*, которые могут постоянно заселять нижележащие отделы дыхательных путей и поддерживать хроническую легочную инфекцию [6]. Представляется, что *P. aeruginosa* во время роста и развития в неоксигенированных ОНП может адаптироваться и акклиматизироваться к дальнейшему персистенции в бронхах и легких пациента [7].

Метаболизм арахидоновой кислоты

Известно, что при МВ наблюдается повышенная продукция провоспалительных цитокинов, лейкотриенов и простагландинов. Так, у пациентов с МВ и ХРС при окрашивании образцов эпителия и подслизистых желез выявлено статистически значимое повышение циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и 12-липооксигеназы (12-ЛОГ) по сравнению с больными ХРС без МВ [8].

В то же время между уровнями ЦОГ-1, 5-ЛОГ и 15-ЛОГ статистически значимой разницы выявлено не было. Также была изучена регуляция ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в носовых полипах у пациентов с МВ [9]. Уровень матричной РНК и выброса белков ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в слизистой оболочке носа у пациентов с МВ был исследован с использованием ПЦР в режиме реального времени. Уровни ЦОГ-1 и ЦОГ-2 оказались статистически значимо выше при МВ по сравнению с контрольной слизистой оболочкой, однако не было существенной разницы между носовыми полипами с МВ и без МВ.

Уровень белка ЦОГ-1 и ЦОГ-2 был существенно выше у пациентов с МВ по сравнению как со слизистой оболочкой контрольной группы, так и по сравнению с носовыми полипами у пациентов без МВ, указывая, что регуляция выброса ЦОГ-1 и ЦОГ-2 при МВ может быть связана с высокой продукцией простаноидов.

Продукция слизи и состояние желез

В сравнительном исследовании производилось гистологическое и иммуногистохимическое изучение образцов ткани, интраоперационно взятых из пазух детей с МВ и пациентов с ХРС без МВ, перенесших синусотомию [10]. У пациентов с МВ, по сравнению с контрольной группой, выявлялись расширение железистых протоков и преобладание слизистых желез со значительным повышением плазматических клеток, но не эозинофилов. В другом исследовании изучались гистологические и морфометрические характеристики слизистой оболочки ОНП у обычных детей с ХРС и у детей с МВ [11]. Было определено количество бокаловидных клеток (GCs), клеток, вырабатывающих слизь, и подслизистых желез, изучены клеточная локализация и экспрессия белков MUC5AC и MUC5B. У пациентов с сочетанием МВ и ХРС выявлено существенное увеличение количества подслизистых желез в ОНП по сравнению с контрольной группой. В группе

МВ не было обнаружено ни увеличения количества бокаловидных клеток (GCs), ни повышения выработки белка MUC5AC, однако обнаружено увеличение выработки белка MUC5B.

В работе Knipping et al. проведено сравнительное исследование ультраструктурных изменений слизистой оболочки у детей с МВ, образцов дуоденальной слизистой оболочки и, для контроля, слизистой оболочки пазух пациентов без хронического воспаления в пазухах [12]. В слизистой оболочке пациентов с МВ обнаружены ненормальные морфологические структуры с расширенными слизистыми клетками и кистозной дилатацией под толстым слоем респираторного эпителия с высокой долей бокаловидных клеток. Железистые клетки содержали неомогенные гетерогенные капельные включения в супрануклеарных отделах клеток. Ядра содержали дисперсный хроматин как признак повышенной активности, а также четко определялись структуры аппарата Гольджи. Также были изучены повреждения гена экспрессии сурфактанта (*SPA1*, *A2* и *D*) при различных формах ХРС, включая МВ [13]. У пациентов с МВ выявлено статистически значимое повышение *SPA1*, *SPA2* и РНК по сравнению с контрольной группой. Пациенты, страдающие ХРС с полипами, также демонстрировали повышенные уровни *SPA1*, *SPA2* и *SPD*, однако существенно меньше, чем больные МВ. И у больных с аллергическим грибковым синуситом авторы зарегистрировали повышенные показатели *SPA1*, *SPA2* и *SPD*, однако это увеличение было статистически незначимо по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы.

Медиаторы воспаления

Было изучено нарушение различных механизмов воспаления у пациентов с МВ. Авторы сравнили профиль воспалительных клеток и цитокинов у пациентов с ХРС и МВ, пациентов с ХРС без МВ и добровольцев без аллергических заболеваний и синуситов [14]. При иммуногистохимическом анализе у пациентов с МВ обнаружено повышенное количество нейтрофилов, макрофагов и клеток, вырабатывающих информационную РНК для интерферона γ и ИЛ8, по сравнению с другими группами. Количество эозинофилов и клеток экспрессии РНК для ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ10 у пациентов с ХРС было больше, чем у больных с МВ и здоровых лиц.

В другом исследовании был изучен профиль медиаторов воспаления в 4 подгруппах пациентов с ХРС. Слизистая оболочка пациентов с полипами носа, с ХРС без полипов, пациентов с МВ и носовыми полипами и здоровых лиц была исследована с определением уровней CD3, CD25, CD68, CD20, миелопероксидазы (МПО), CD138, эотаксинов, интерлейкинов ИЛ1 β , ИЛ2 α , ИЛ5, интерферона γ , ИЛ8, фактора роста β (ФР β), фактора некроза опухоли α (ФНО α). У пациентов с сочетанием полипоза и МВ выявлены увеличение количества и активация Т-клеток,

в то время как у пациентов только с носовыми полипами обнаружено повышение количества плазматических клеток. Пациенты с полипами носа также имели повышенный уровень эозинофильных маркеров (эозинофилов, эотаксина и эозинофильного катионного протеина) по сравнению со здоровыми добровольцами, пациентами с неполипозным ХРС и больными МВ. ХРС без полипов характеризовался поляризацией Т-клеток с высокими уровнями интерферона γ , ФР β , в то время как при полипозном синусите выявлена высокая концентрация ИЛ5 и IgE. У пациентов с ХРС на фоне МВ выявлено выраженное нейтрофильное воспаление. Кроме того, при полипозном синусите выявлено уменьшение количества клеток CD34, в то время как количество эозинофилов было высоким. Результаты исследования у пациентов с МВ были схожими с таковыми при обычном полипозном синусите. Антрохоанальные полипы характеризовались низким количеством тканевых эозинофилов.

Анатомические особенности

Особенности пневматизации височной кости и ОНП были в свое время изучены с помощью компьютерной томографии (КТ) [15]. Не было выявлено разницы в пневматизации височной кости между пациентами с МВ и контрольной группой. Однако ОНП у детей с МВ были развиты гораздо меньше, чем у пациентов с ХРС без МВ и у здоровых детей, между которыми, в свою очередь, статистической разницы не было.

Генетика

Несколько исследований было посвящено распространенности мутаций гена трансмембранного регулятора МВ среди пациентов с ХРС. При этом авторы пытались определить, влияет ли гетерозиготное носительство мутаций гена *CFTR* на предрасположенность пациентов к ХРС [16]. В одном исследовании изучалась ДНК пациентов с ХРС и в контрольной группе [17]. Больные ХРС с одной мутацией были оценены на предмет наличия МВ с помощью потового хлоридного теста, измерение разности назальных потенциалов и анализа ДНК для выявления дополнительных мутаций. При обследовании 147 пациентов с ХРС и 123 здоровых добровольцев у 11 пациентов с синуситом были выявлены муковисцидозные мутации (F508del, n=9; G542X, n=1; N1303K, n=1).

Диагностическое тестирование исключило МВ у 10 из этих больных, у одного пациента диагноз подтвердился. Доля пациентов, у которых были найдены мутации (7%), была достоверно выше, чем в контрольной группе (2%). 9 из 10 носителей МВ имели полиморфизм гена *CTFR* M470V. В другом исследовании в основную группу были включены 261 облигатных гетерозигот по гену *CFTR*. Контрольную группу составили 201 человек с сопряженными с МВ состояниями, такими как астма, бронхоэктазы, пневмоторакс, аллергический бронхопульмональный аспергил-

лез, синусит, полипоз носа, цирроз печени, диабет, панкреатит, переломы костей и гипертензия и отрицательным результатом по стандартной панели мутаций [18]. Авторами не выявлено статистических отличий между пациентами двух групп за исключением гипертензии (основная группа 28/261, группа контроля 7/201, p=0,004), а также у мужчин назального полипоза (основная группа 7/126, группа контроля 0/102, p=0,0178) и гипертензии (основная группа 17/126, группа контроля 5/102, p=0,0407). Характерные для МВ состояния были не более частыми у гетерозигот, чем у контрольных субъектов, за исключением высокого уровня гипертензии и высокого уровня полипоза у мужчин основной группы.

Исследование с использованием анализа сцепления изолированной популяции с общим образом жизни и одинаковыми средовыми условиями выявило генетические вариации предрасположенности к ХРС [19]. После врачебного обследования, сбора анамнеза и изучения медицинской документации из 291 человека были выделены 8 пациентов. Эти 8 человек были связаны между собой одной родословной, состоящей из 60 членов и 9 поколений. Для изучения влияния генотипа на развитие ХРС с использованием 1123 геномных маркеров было проведено генетическое исследование. Наибольший пик сцепления выявлен в хромосоме 7q31.1-7q32.1, 7q31, этот регион включал и *CFTR* locus, что еще раз показало, что мутация *CFTR* может быть маркером для ХРС.

У 58 детей белой расы с ХРС, ни один из которых не соответствовал диагностическим критериям МВ, был проведен потовый тест и генотипирование на предмет мутации гена *CFTR* [20]. Из тестированных пациентов 12,1% имели мутации *CFTR* вместо ожидаемых для этой этнической группы 3–4%. Мутации включали F508del, R117H и I148T. Только у одного ребенка из 58 получен пограничный результат потового теста. Синегнойная палочка выделена у двух пациентов, оба из которых были гетерозиготными по мутации F508del. Еще три ребенка без установленной мутации *CFTR* имели пограничное значение результатов потового теста.

Похожая работа была посвящена распространенности ХРС у носителей мутаций в гене *CFTR* [21]. Облигатные гетерозиготы (родители пациентов с МВ) были анкетированы на предмет заболеваний пазух, затем были обследованы в отношении симптомов и признаков ХРС. 36% из 147 участников исследования указали на наличие признаков ХРС. 23 гетерозиготных носителя мутаций (14 с ХРС и 9 без него, согласно анкете) были обследованы клинически, и у 7 из них диагностирован ХРС, в то время как у других 6 выявлены аллергический ринит или рецидивирующий острый синусит и еще у 10 на момент обследования не было признаков активной патологии пазух.

В другом исследовании приняли участие 126

пациентов с МВ: 90 с типичной клинической картиной и 36 с атипичным фенотипом [22]. Генетическое тестирование было проведено для определения *CFTR* генотипа. Затем у всех этих пациентов проведено цитологическое исследование слизистой оболочки полости носа. У 71,5% с МВ был выявлен неспецифический ХРС. Другие виды РС, такие как острый синусит, хронический аллергический синусит и неаллергический эозинофильный синусит, были обнаружены у 21,4% пациентов, у 7,1% пациентов не было выявлено никаких клинических симптомов синусита. Полипы носа были обнаружены у 18,3% пациентов с МВ: у 21 ребенка с типичной формой заболевания и у 2 – с атипичной. Полипы носа чаще встречались в группе, где генотип содержал обе «тяжелые» мутации, чем в группе с невыявленными или «мягкими» мутациями.

Таким образом, существуют доказательства II и III уровня, что у пациентов с ХРС, протекающим на фоне МВ, имеются выраженные иммунологические отличия от пациентов с ХРС без МВ [2].

У пациентов с МВ и ХРС отмечается активация ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что ведет к повышению уровней простагландинов. У этих больных (доказательность III уровня) увеличена пролиферация слизистых желез, активен ген экспрессии сурфактанта и выработки муцина, а также увеличен L-селектин рецепторов, включенных в локализацию и адгезию лимфоцитов.

Исследования II и III уровня доказательности показывают, что пациенты, являющиеся гетерозиготными носителями МВ мутаций, подвержены ХРС чаще, чем лица с нормальным геном *CFTR*. Работы с уровнем доказательности II и III показывают, что микрофлора бронхов у пациентов с МВ часто коррелирует с микрофлорой ОНП.

Консервативное лечение ХРС при МВ

Муколитики. Два исследования посвящены изучению применения дорназы альфа (муколитический препарат Пульмозим) при лечении пациентов с ХРС и МВ. Одно из этих исследований – двойное слепое, плацебо контролируемое, показывает эффективность дорназы альфа в качестве вспомогательного послеоперационного средства у 24 пациентов с ХРС и МВ [23]. Через месяц после эндоскопической синусотомии пациенты начинали получать ежедневные ингаляции дорназы альфа (2,5 мг) или 0,876% раствора NaCl в течение 12 месяцев. Первичная оценка проводилась до и после лечения по выраженности симптомов со стороны носа и эндоскопических признаков, кроме этого определяли секундный дыхательный объем, изучали изменения на КТ и оценивали результаты сахариного теста. В ходе лечения ближайшие результаты стали достоверно лучше в обеих группах. Отмечалось улучшение на 24-й и 48-й неделе лечения у пациентов, получающих дорназу альфа, и на 12-й неделе в группе пациентов, получающих плацебо. Через 12 месяцев показатели сахариного теста, секундного дыхательного объема и

результаты КТ были достоверно лучше в группе детей, получавших дорназу альфа.

В другом слепом плацебо контролируемом перекрестном исследовании оценивалась эффективность носовых ингаляций дорназы альфа у пациентов с МВ [24]. Результаты оценивались по шкале SNOT-20 и параметрам дыхательного объема, который измерялся с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Группы из 5 пациентов с МВ получали ингаляционно дорназу альфа или 0,9% раствора NaCl в течение 28 дней, затем лечение перекрестно менялось. Применение изотонического солевого раствора не приводило к значимым изменениям симптомов, в то время как при использовании дорназы альфа отмечалось статистически достоверное улучшение качества жизни по SNOT-20. МРТ симптомы при этом существенно не менялись.

Местная антимикробная терапия. Существует один систематический обзор, посвященный применению топической антимикробной терапии у пациентов с ХРС, включающий также данные об эффективности метода при МВ [25]. Поиск был проведен по базам MEDLINE, EMBASE и CINAHL, а также Кокрановскому регистру контролируемых исследований и Кокрановской базе системных обзоров. Всего найдено 7 контролируемых исследований, 5 из которых были двойные слепые и рандомизированные. Только одно из этих рандомизированных исследований показало положительные результаты лечения. В целом выявлен низкий уровень доказательности эффективности при использовании топических антибиотиков. Эффективность интраназальных промываний или небулайзерного введения была выше, чем применение антибиотиков в виде спрея. Наибольший уровень доказательности касался эффективности применения топических антибиотиков в послеоперационном периоде, как во время обострения, так и в спокойном периоде. Доказательства эффективности в подгруппе пациентов с МВ были не очень убедительными и показывают, что топические антибиотики не должны являться препаратом первой линии и могут быть полезны, когда не работают топические стероиды и системные антибиотики.

Генная терапия. Существует единственное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование применения таргетных векторов на основе аденоассоциированного вируса (Targeted Genetics' proprietary adeno-associated virus vector cystic fibrosis – tgAAVCF) [26]. TgAAVCF применяли у 23 пациентов с МВ в дозе 100,000 репликационных единиц в одну верхнечелюстную пазуху, в то время как в противоположную пазуху вводили препарат плацебо в качестве контроля.

Исследование показало хорошую переносимость и безопасность tgAAVCF, однако эффективность лечения была статистически значимой только в отношении уровня ИЛ10 в слизи из пазух. В отношении частоты рецидивов синуситов, гистопатологических критериев и уровней ИЛ18 значимых изменений не было.

То есть существуют доказательства IV уровня в отношении эффективности интраназальных ингаляций дорназы альфа у пациентов с ХРС на фоне МВ по сравнению с гипотоническим и изотоническим солевым раствором.

Эффективность у подобных пациентов топических антибиотиков, введенных через небулайзер или ирригационно, не столь очевидна (уровень доказательности II и III).

Применение tgAAVCF безопасно, но неэффективно при ХРС и МВ (уровень доказательности IV). Требуются дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования по применению системных и топических стероидов, а также системных и топических антибиотиков у пациентов с МВ и ХРС.

Хирургическое лечение детей с МВ и ХРС

Пациенты с МВ обычно имеют худшие результаты КТ и эндоскопическую картину, чем пациенты с синуситом без МВ, однако степень улучшения, по данным эндоскопии, и повышение качества жизни после синусотомии у пациентов этих групп сравнимы. Эндоскопическая синусотомия с послеоперационным промыванием пазух оказалась более эффективной, чем просто хирургическое лечение.

В исследовании A. Coste [27] показано, что вероятность полного возвращения симптомов или показаний для повторной операции составляет 50% при сроках наблюдения от 18 до 24 месяцев.

Duplechain et al. [28] в ретроспективном исследовании 32 историй болезни изучили роль эндоскопической синусотомии у детей с МВ и ХРС. Все дети были прооперированы одним или двумя хирургами. Распространенность полипоза в этой популяции оказалось значительной: у 86% пациентов (12 из 14) во время операции были обнаружены полипы, в то время как у пациентов с ХРС без МВ полипоз выявлялся только в 3 наблюдениях из 18 (16%).

В группе с МВ 89% (8 из 9) взятых интраоперационно микробиологических образцов были позитивными в отношении синегнойной палочки, в группе с обычным ХРС синегнойная палочка не была обнаружена ни в одном наблюдении. Эндоскопическая синусотомия оказалась безопасной, хорошо переносимой и эффективной для лечения ХРС как для пациентов с МВ, так и без него.

В другом ретроспективном исследовании оценена связь между МВ и эндоскопической синусотомией [29]. 16 детей и один взрослый с диагностированным ранее МВ и ХРС, который не поддавался консервативному лечению, подверглись эндоскопической синусотомии. Дети или их родители оценивали выраженность симптомов до и после операции. В результате количество госпитализаций этих пациентов не изменилось, однако отмечено существенное повышение их качества жизни, проявляющееся в облегчении назальной обструкции, уменьшении выделений из носа и постназального стекания,

а также высокой степени удовлетворенности пациентов и их родителей после операции.

Доказательность исследований о хирургическом лечении пациентов с ХРС на фоне МВ относится к III уровню. Доступные публикации поддерживают применение эндоскопической синусохирургии при ХРС, связанном с МВ, и при ретроспективной оценке показывают эффективность и безопасность метода. При этом количество осложнений синусотомии не превышает таковое у пациентов без МВ. При выраженном полипозе рецидив заболевания происходит чаще и повышается необходимость ревизионных вмешательств [2].

В литературе найдено два исследования II уровня доказательности. Одно из них проспективное с дизайном «случай–контроль» продемонстрировало, что, несмотря на худшие дооперационные показатели КТ и эндоскопии, у пациентов с МВ степень послеоперационного улучшения примерно одинакова с пациентами без МВ. Другое исследование II уровня показало, что эндоскопическая синусотомия в сочетании с активным послеоперационным промыванием пазух более эффективна по сравнению с только хирургическим лечением [2].

Рандомизированные контролируемые исследования об эффективности синусохирургии при ХРС и МВ отсутствуют.

Заключение

Особенности выработки белка CFTR у пациентов МВ могут приводить к развитию ХРС [2, 3]. Воспаление в полости носа и ОНП находят у большинства пациентов с МВ, носовые полипы выявляют у 1/3 из них. РС часто может быть презентующим симптомом так называемого атипичного МВ с нормальным или пограничным результатом потового теста, вызванного «мягкой» мутацией гена *CFTR* [2, 3]. У пациентов с МВ выявляется схожая флора в культурах из ОНП и полученных при бронхоальвеолярном промывании [2, 4].

У детей с МВ, подвергнувшихся синусотомии, может отмечаться улучшение параметров функции легких, однако не у всех [2, 3]. Серьезных проспективных исследований положительного влияния синусохирургии на функцию нижних дыхательных путей у пациентов с МВ пока не существует.

Применяемая местно в виде ингаляций или носовых душей дорназа альфа улучшает исходы лечения ХРС у пациентов с МВ, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с эндоскопической синусохирургией.

Синусотомия, в свою очередь, также улучшает результаты лечения ХРС у пациентов с МВ. В будущем необходимо проведение исследований для выяснения роли консервативного и хирургического лечения ХРС у пациентов с МВ.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Литература

1. *Bulgarelli R., De Maestri A., Vento R.* The bronchosinus syndrome in children. Chronic or recurrent sinusitis and bronchitis. Sinusitis and bronchial asthma. Kartagener's syndrome. Mounier-Kahn syndrome. The bronchosinus syndrome in pancreatic cystic fibrosis and in agammaglobulinemia. *Minerva Pediatr.* 1961; 13: 1163–1196.
2. *Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., et al.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol. Suppl.* 2012; 23: 3 p preceding table of contents, 1–298.
3. *Marshak T., Rivlin Y., Bentur L., Ronen O., Uri N.* Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *European archives of otorhinolaryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology. Head and Neck Surgery.* 2011; 268 (4): 519–524.
4. *Godoy JM, Godoy AN, Ribalta G, Largo I.* Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2011; 145 (4): 673–676.
5. *Wise SK, Kingdom TT, McKean L, DelGaudio JM, Venkatraman G.* Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. *American Journal of Rhinology.* 2005; 19 (1): 47–51.
6. *Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L, Yang L, et al.* Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *The ISME Journal.* 2012; 6 (1): 31–45.
7. *Aanaes K, Rickelt LF, Johansen HK, von Buchwald C, Pressler T, Hoiby N, et al.* Decreased mucosal oxygen tension in the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2011; 10 (2): 114–120.
8. *Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT.* Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in sinonasal mucosa of patients with cystic fibrosis. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2008; 134 (8): 825–831.
9. *Roca-Ferrer J, Pujols L, Gartner S, Moreno A, Pumarola F, Mullol J, et al.* Upregulation of COX-1 and COX-2 in nasal polyps in cystic fibrosis. *Thorax.* 2006; 61 (7): 592–596.
10. *Schraeven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumens-tock G, Koitschev A.* Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2011; 10 (3): 181–186.
11. *Wu X, Amorn MM, Aujla PK, Rice S, Mimms R, Watson AM, et al.* Histologic characteristics and mucin immunohistochemistry of cystic fibrosis sinus mucosa. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2011; 137 (4): 383–389.
12. *Knipping S, Holzhausen HJ, Riederer A, Bloching M.* Cystic fibrosis: ultrastructural changes of nasal mucosa. *European archives of otorhinolaryngology: official journal of the European Federation of OtoRhinoLaryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2007; 264 (12): 1413–1418.
13. *Woodworth BA, Wood R, Baatz JE, Schlosser RJ.* Sinonasal surfactant protein A1, A2, and D gene expression in cystic fibrosis: a preliminary report. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2007; 137 (1): 34–38.
14. *Sobol SE, Christodoulopoulos P, Manoukian JJ, Hauber HP, Frenkiel S, Desrosiers M, et al.* Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2002; 128 (11): 1295–1298.
15. *Seifert CM, Harvey RJ, Mathews JW, Meyer TA, Ahn C, Woodworth BA, et al.* Temporal bone pneumatization and its relationship to paranasal sinus development in cystic fibrosis. *Rhinology.* 2010; 48 (2): 233–238.
16. *Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, et al.* Nasal polyposis and cystic fibrosis (CF): review of the literature. *Rhinology.* 2011; 49 (3): 347–355.
17. *Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Toggias A, et al.* Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA.* 2000; 284 (14): 1814–1819.
18. *Castellani C, Quinzii C, Altieri S, Mastella G, Assael BM.* A pilot survey of cystic fibrosis clinical manifestations in CFTR mutation heterozygotes. *Genet Test.* 2005; 5 (3): 249–254.
19. *Pinto JM, Hayes MG, Schneider D, Naclerio RM, Ober C.* A genomewide screen for chronic rhinosinusitis genes identifies a locus on chromosome 7q. *The Laryngoscope.* 2008; 118 (11): 2067–2072.
20. *Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauser B, Chatila TA.* Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics.* 2002; 109 (1): 13.
21. *Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR.* Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2005; 131 (3): 237–240.
22. *Babinski D, Trawinska-Bartnicka M.* Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (5): 619–624.
23. *Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, Plantulli A, Sepe A, Esposito V, et al.* Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2005; 131 (12): 1097–1101.
24. *Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, Mentzel HJ, Riethmuller J, Koitschev A, et al.* Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: A double-blind placebo-controlled crossover pilot trial. *Auris Nasus Larynx.* 2011; 38 (2): 220–227.
25. *Lim M, Citardi MJ, Leong JL.* Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *American Journal of Rhinology.* 2008; 22 (4): 381–389.
26. *Wagner JA, Nepomuceno IB, Messner AH, Moran ML, Batson EP, Dimiceli S, et al.* A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of tgAAVCF using maxillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with antrostomies. *Hum. Gene Ther.* 2002; 13 (11): 1349–1359.
27. *Coste A, Idrissi F, Beautru R, Lenoir G, Reinert P, Manach Y, et al.* Endoscopic endonasal ethmoidectomy in severe sinusitis of cystic fibrosis. Mid-term results in 12 patients. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 1997; 114 (4): 99–104.
28. *Duplechain JK, White JA, Miller RH.* Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 1991; 117 (4): 422–426.
29. *Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP.* The results of functional endoscopic sinus (FES) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1993; 28 (1): 25–32.
30. *Kovell LC, Wang J, Ishman SL, Zeitlin PL, Boss EF.* Cystic fibrosis and sinusitis in children: outcomes and socioeconomic status. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2011; 145 (1): 146–153.