



УДК:616.216.1-002-053.2

## ЛЕЧЕНИЕ РИНОСИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

И. В. Мартынова<sup>1</sup>, Е. П. Карпова<sup>2</sup>, Н. И. Капранов<sup>3</sup>

## TREATMENT OF RHINOSINUSITIS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS (CF)

I. V. Martynova, E. P. Karpova, N. I. Kapranov

<sup>1</sup> ДГКБ №13 им. Н. Ф. Филатова, г. Москва

(Главный врач — канд. мед. наук К. В. Константинов)

<sup>2</sup> ФГУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

(Зав. каф. детской оториноларингологии. — проф. Е. П. Карпова)

<sup>3</sup> НИИ клинической генетики МГНЦ РАМН, Москва

(Директор — член-корр. РАМН Е. К. Гинтер)

Поражению верхних дыхательных путей при муковисцидозе не уделяется должного внимания, хотя они могут быть источником бактериальных инфекции нижних дыхательных путей, а также существенно ухудшают качество жизни больных. В исследовании изучена частота встречаемости хронических риносинуситов у детей с муковисцидозом, определена корреляция генотипа и степени поражения ЛОР-органов, а также доказана клиничко-функциональная эффективность рекомбинантной человеческой дорназы альфа при ингаляционном введении.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, хронические риносинуситы, околоносовые пазухи, полипоз носа, дорназа альфа.

**Библиография:** 22 источника.

*Upper airway (UAW) pathology in CF has been neglected and can be a source of bacterial infections of lower airway, and significantly decrease the quality of patients life.*

*In the research studied the frequency of chronic rhinosinusitis (CRS) in children with CF, correlation of genotype and ENT disorders and effectiveness of alpha Dornase (inhaled via a special nebulizer).*

**Key words:** cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis, paranasal sinuses, nasal polyps, dornase alpha.

**Bibliography:** 22 sources.

Муковисцидоз (МВ) — самая частая из моногенно наследуемых полиорганная патология, отличается выраженным клиническим разнообразием. Абсолютное большинство больных имеют бронхолегочные нарушения, которые неуклонно прогрессируют и в 90 % определяют неблагоприятный исход болезни. Поэтому поражению бронхолегочной системы уделяют большое внимание, направленное на раннее его выявление до развития необратимых морфофункциональных изменений. Внедрение современных диагностических, профилактических и лечебно-реабилитационных методов способствует как улучшению качества, так и увеличению продолжительности жизни больных данного контингента. Ранней диагностике как самой болезни, так и развитию патологических изменений в органах дыхания способствует массовый скрининг новорожденных, который внедрен в нашей стране с 2006 года. Наряду с этим достигнуты большие успехи в разработке новых лекарственных препаратов (муколитики, антибиотики, гепатотропные средства, заместительные ферменты и др.), во внедрении современных технологий (кинезотерапия, профилактическое назначение антибиотиков, их внутривенное введение в домашних условиях, активное диспансерное наблюдение).

Вышеизложенное постепенно переводит МВ из ранее абсолютно летального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых и привлекает к нему внимание широкого круга специалистов, так как с увеличением возраста у больных данного контингента диагностируются множественные клинические проявления и осложнения: ГЭР, цирроз печени, кровотечения, пневмоторакс, сахарный диабет, остеопороз, хронические риносинуситы (ХРС), полипоз носа и др.

Поражению верхних дыхательных путей при муковисцидозе не уделяется должного внимания, хотя патологические изменения, являющиеся последствием мутации гена МВТР,



в равной степени затрагивают и слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух (ОП), могут быть источником бактериальных инфекции нижних дыхательных путей, а также существенно ухудшать качество жизни больных. Мутация гена, кодирующего муковисцидозный регулятор трансмембранной проводимости (МВТР), приводит к поражению слизистой оболочки верхних и нижних отделов дыхательного тракта, а это значит, что патологический процесс практически всегда затрагивает и околоносовые пазухи [1–3]. Наиболее часто при МВ встречается ХРС и полипозное поражение околоносовых пазух, что значительно утяжеляет течение основного заболевания, приводит к снижению показателей легочной функции, возрастанию колонизации синегнойной палочкой и ее хронической инфекции. Разноречивы данные исследований зарубежных ученых относительно взаимосвязи частоты встречаемости полипоза у больных МВ с определенным генетическим профилем. Некоторые специалисты находят корреляцию между носительством наиболее частой и «тяжелой» мутации F508del и частым тяжелым течением ЛОР патологии, мотивируя это тем, что изменения в верхних дыхательных путях имеют единый генез с нарушениями в нижних дыхательных путях, являясь следствием мутации гена МВТР [13]. Ряд авторов полагает, что хронический синусит и полипы носа являются осложнениями МВ, именно эти формы ЛОР патологии при МВ наблюдаются чаще всего, составляя до 60-80%. Известны случаи, когда МВ был заподозрен у больных с длительным и тяжелым течением ХРС, не поддающегося консервативному и хирургическому лечению. В зарубежной литературе наличие поражения околоносовых пазух у пациентов с МВ впервые отметили P. di Sant Agnese в 1960 г. и J. Bachman в 1961 г., H. Shwachman в 1962 г. и A. Despous в 1964 выявили, что у 10% больных возникают полипы носа, требующие оперативного лечения [1]. M. Cimmino и соавт. в 2003 г. отрицали наличие каких-либо генетических особенностей патологии носа по сравнению с контрольной группой [3]. A. Krzeski с соавторами в 2002 г. отметили, что наибольшая частота ХРС со сравнительно тяжелым течением имеет место среди больных с мутацией delF508 [13]. G. Henriksson и соавторами (2002) подтверждают наличие более высокой частоты колонизации синегнойной палочкой в нижних дыхательных путях у больных МВ, сопровождающейся полипозом носа и ХРС. Однако, наличие ХРС, по мнению авторов, не может служить индикатором состояния респираторного тракта, особенно при отсутствии характерных симптомов: ринореи, назальной обструкции и гипосмии [11].

Патогенез полипозного риносинусита (ПРС) сложен и нет однозначно принятой теории возникновения и развития полипов. В назальном эпителии у больных МВ преобладают нейтрофилы, макрофаги, клетки, выделяющие интерферон гамма и интерлейкин 8, в то время как у больных ХРС, не страдающих МВ, преобладают эозинофилы, а также клетки, выделяющие ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ10 [16, 11, 18, 20, 21]. Одним из основных механизмов в патогенезе ПРС считается развитие хронического воспаления слизистой оболочки, которое в большинстве случаев (80%) носит аллергический (эозинофильный) характер и только в 20% случаев неаллергический (нейтрофильный) характер. Ключевую роль в патогенезе ПРС играют эозинофилы, однако пока точно не установлено, каким именно образом эозинофильное воспаление приводит к образованию и росту полипов. Предполагают, что активированные эозинофилы мигрируют в слизистую оболочку, чтобы уничтожить грибки или бактерии, которые попадают в полость носа и околоносовых пазух. В результате дегрануляции эозинофилов освобождается протеин, оказывающий повреждающее действие на слизистую оболочку, что вызывает в ней хронический воспалительный процесс и рост полипов. Выделяемые из гранул эозинофилов токсичные белки могут действовать и на электролитный обмен эпителиальных клеток, блокируя натриевые насосы и усиливая выход ионов хлора из клетки. В результате развивается интерстициальный отек, который также способствует росту полипов. Гистологически в полипе обнаруживается поврежденный метаплазированный эпителий, расположенный на базальной мембране. Строма полипа содержит небольшое количество желез и сосудов, клеточные элементы. Основными клетками являются эозинофилы, лимфоциты (нейтрофилы), плазматические клетки. Значительное место среди вероятных причин ПРС отводится грибковому инфицированию слизистой оболочки, в ответ на которое развивается иммунная реакция в виде эозинофильного воспаления. Среди причин, вызывающих эозинофильное воспаление слизистой оболочки носа и пазух с формированием полипов, называют и бактериальное инфи-



цирование, в частности поражение слизистой оболочки золотистым стафилококком. В ткани полипа присутствуют биологически активные вещества: гистамин, серотонин, лейкотриены, норэпинефрин, кинины, простагландины, все типы иммуноглобулинов. В 2002 г. были выделены критерии отбора в группу риска по развитию хронического полипозного риносинусита больных МВ: мужской пол; возраст старше 10 лет; наличие симптомов ринореи и назальной обструкции [19].

Клиника ХРС обычно представлена симптомокомплексом, выражающемся в длительном затруднении носового дыхания, нарушении обоняния, наличии слизисто-водянистого отделяемого из полости носа, периодических приступах чихания и зуда в носу. Установлено, что при деформациях перегородки носа на границе костного и хрящевого отделов воздушный поток отражается в остеомеатальный комплекс, что приводит к медленно развивающемуся хроническому воспалительному процессу слизистой оболочки, проявляющемуся формированием полипа в области переднего конца средней носовой раковины, по краю крючковидного отростка, в лобном кармане при отсутствии патологических изменений в околоносовых пазухах

Основные методы диагностики ХРС у больных МВ принципиально не отличаются от таковых у пациентов, не страдающих этим заболеванием. При передней риноскопии отмечается выраженный отек и синюшность слизистой оболочки, носовые ходы заполнены слизисто-водянистым отделяемым, просвет общего носового хода полностью или частично obturирован полипами. В некоторых случаях имеет место эозинофилия крови и носовой слизи. Зарубежные исследователи выделили ряд признаков ХРС, характерных для больных МВ и выявленных при рентгенологическом исследовании и компьютерной томографии околоносовых пазух: гипоплазия, а часто и отсутствие лобных пазух в сочетании с тотальным затемнением верхнечелюстных пазух у большинства пациентов с типичной формой МВ; деструктивные изменения в костях; расширение спинки носа [12, 13]. Н. Eggesto и соавторами выделили три варианта МР-картины околоносовых пазух при МВ: пазухи заполнены воздухом; пазухи заполнены гнойным содержимым; МР-картина в виде полос различной интенсивности. В первом случае картины при МРТ и КТ-исследовании полностью эквивалентны. Однако при МРТ-исследовании околоносовых пазух можно дифференцировать экссудат инфекционной природы от густой слизи, в то время как на КТ отмечается интенсивное затемнение в том и другом случае [5, 7]. По мнению большинства авторов, периодическое обследование больных ЛОР-врачом и своевременная полипотомия носа (при наличии назальной обструкции) предотвращают необходимость в более радикальной хирургии [14, 15]. Хирургическое лечение применяется, когда, несмотря на консервативную терапию, сохраняется выраженная симптоматика или перед трансплантацией легкого [22].

Таким образом, мнения о корреляции тяжести течения МВ и степени поражения ЛОР-органов противоречивы, но тем не менее все согласны, что наличие хронического синусита, а также полипоз носа утяжеляют клиническую симптоматику основного заболевания.

Лечение ПРС, как правило, включает хирургическое вмешательство, консервативную терапию или комбинацию методов. Системное изучение схем лечения РС при МВ не проводилось, и на сегодняшний день существует лишь незначительное количество режимов терапии. В последнем согласительном европейском документе по проблемам риносинусита (РС) и полипов носа (European consensus on rhinosinusitis and nasal polyps) приведен всесторонний обзор консервативных и оперативных методов лечения этих заболеваний [8]. Внедрение эндоскопической риносинусохирургии предполагало успех в лечении полипозного риносинусита, но это оказалось не совсем так. В некоторых случаях рецидивы полипоза прекратились после первой же эндоскопической операции, а в других быстро наступал рецидив. Изучение клинического материала дало возможность выявить определенную закономерность возникновения рецидива, что послужило основанием для выработки новой тактики в лечении полипозного риносинусита. Частота рецидивов достигает 60% в среднем через 2 года после операции. Количество рецидивов уменьшается, если полипотомию сочетать с радикальной операцией на верхнечелюстных пазухах и со вскрытием клеток решетчатого лабиринта [4, 6]. Консервативное лечение проводят на начальном этапе ХРС. В ряде исследований изучались различные консервативные методы лечения ХРС у больных без МВ, тогда как о лечении этой патологии при МВ сообщается в единичных работах [10]. Консервативные методы лечения включают: про-



мывание полости носа физиологическим раствором, сосудосуживающие препараты, топические глюкокортикостероиды, местные антибиотики, ингаляции дорназой-альфа. В результате распада нейтрофилов при МВ в секрете дыхательных путей значительно повышается содержание длинных цепей ДНК, за счет чего увеличивается вязкость секрета. Дорназа-альфа снижает вязкость и эластичность выделяемой слизи и способствует ее выведению за счет расщепления этой ДНК. Клинический эффект заключается в снижении риска обострений поражений легких, повышении ОФВ1 [9] и снижении скорости прогрессирования легочной дисфункции [17]. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по изучению ведения пациентов с ХРС на фоне МВ в послеоперационном периоде показали, что при введении дорназы-альфа с помощью обычного небулайзера она более эффективно устраняет симптомы поражения полости носа (существенное улучшение данных риноскопического исследования и ОФВ1), чем изотонический физиологический раствор [3].

**Цель исследования.** Повышение клинической эффективности лечения ХРС у детей с МВ. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: изучить частоту встречаемости ХРС у детей с МВ, определить корреляцию генотипа и степени поражения ЛОР-органов, а также изучить клинко-функциональную эффективность современного препарата — рекомбинантной человеческой дорназы альфа — при ингаляционном введении.

**Пациенты и методы.** В исследование было включено 103 больных МВ (48 мальчиков и 55 девочек) в возрасте от 1 года до 17 лет. Распределение пациентов по возрасту: с 1–3 лет — 5 пациентов (6%), с 3–7 лет — 16 пациентов (19%), с 7–12 лет — 30 пациентов (36%), старше 12 лет — 32 пациента (39%). Среди обследуемых были выделены основная и контрольная группы. В основную группу включено 14 детей, получавших в течение 1 года, помимо стандартной терапии ХРС рекомбинантную человеческую дорназу альфа через компрессорный ингалятор. Методы: клинко-анамнестические, функционально-диагностические (риноэндоскопия, рентгенография, компьютерная томография околоносовых пазух), лабораторные, микробиологические (посев мокроты дыхательных путей, мазок из носа).

**Результаты.** В результате обследования детей с муковисцидозом ХРС выявлен у 83 пациентов (82 % от общего числа), из них 56 пациентов (68%) — с полипозным риносинуситом. У больных с ХРС отмечены жалобы на длительное затруднение носового дыхания: 83 человека (100%), снижение обоняния у 19 детей (23%), постоянные выделения из носа у 53 детей (64%), головные боли у 15 детей (18%), эпизоды субфебрилитета и гноетечения из носа несколько раз в год у всех детей с риносинуситом. Диагноз ХРС был подтвержден компьютерной томографией околоносовых пазух у 65 пациентов (78%), при котором выявлялись характерные для МВ признаки: недоразвитие лобных пазух — у 56 пациентов (86%), утолщение слизистой оболочки пазух, наличие патологического содержимого различной плотности — у всех обследуемых (100%), полипы, пролабирующие в полость носа у 56 пациентов (86%). Следует подчеркнуть, что все дети, у которых не был выявлен ХРС (20 пациентов), принадлежали к младшей возрастной группе (до 3 лет). Была выявлена взаимосвязь степени полипоза носа с тяжестью течения основного заболевания. Тяжелое течение МВ наблюдалось у 36 из 103 пациентов (35%), все они страдали полипозом носа разной степени и были носителями мутаций del F508. На фоне лечения рекомбинантной человеческой дорназой альфа все пациенты отмечали значительное улучшение носового дыхания, частота обострений уменьшилась до 1–2 раз в год, при передней риноскопии отмечалось уменьшение отека слизистой оболочки, отсутствие гнойного отделяемого в среднем носовом ходе, сокращение полипов.

**Заключение.** В результате проведенного исследования можно сделать вывод о том, что при МВ в патологический процесс в 82% вовлечены околоносовые пазухи, что связано с единым механизмом нарушения функции дыхательных путей. Отсутствие изменений со стороны ЛОР-органов у описанных 20 пациентов, вероятно, обусловлено их ранним возрастом (до 3 лет). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что степень поражения околоносовых пазух коррелирует с тяжестью течения основного заболевания и возрастом пациентов. В результате динамического наблюдения больных, получавших дорназу альфа, была выявлена отчетливая положительная динамика со стороны ЛОР-органов: снижение частоты и тяжести обострений ХРС.





Малая осведомленность ЛОР врачей в поликлиниках и стационарах о патологии ЛОР органов при МВ приводит к несвоевременной диагностике, излишним манипуляциям, неэффективным методам лечения, в том числе и оперативным вмешательствам. Помимо этого, до настоящего времени не отработана тактика диагностики и лечения ЛОР-патологии у больных МВ, как консервативного, так и хирургического, мнения о корреляции тяжести течения МВ и степени поражения ЛОР-органов противоречивы, но тем не менее все согласны, что наличие хронического синусита, а также полипоз носа утяжеляют клиническую симптоматику основного заболевания. В течение последних двух десятилетий изучение проблемы МВ проводится на молекулярном уровне, разрабатываются методы лечения с более длительным эффектом, возникли новые проблемы при коррекции легочных и экстрапульмонарных проявлений заболевания в сочетании с санацией сопутствующих заболеваний ЛОР-органов. Все это диктует необходимость ранней скрининг-диагностики и разработки адекватных методов лечения ЛОР-осложнений МВ, как консервативных, так и хирургических, с отработкой четких показаний, а также противопоказаний к ним.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рачинский С. В., Таточенко В. К., Капранов Н. И. Муковисцидоз у детей. М: Медицина 1974.
2. Cimmino M., Cavaliere M. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis // Clin Otolaryngol. — 2003. — 28:2:125–132.
3. Cimmino M., Tardone M. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. — 2005. — 131:1097–101.
4. Cystic fibrosis-an otolaryngologic perspective / Cepero R. [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. — 1987. — 97:356–360.
5. Coste A., Gilain L. Endoscopic and CT-scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis // Rhinology. — 1995. — 33:152–6.
6. Crockett D. M., McGill T. J. Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis // Ann Otol Rhinol Laryngol. — 1987. — Jul-Aug; 96(4):367–72.
7. Complementary role of MR imaging of ethmoidmaxillary sinus disease depicted at CT in cystic fibrosis. / Eggesbo H. B [et al.] // Acta Radiol. — 2001. — 42:2:144–150.
8. EPOS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps / W. Fokkens [et al.] // Rhinology. — 2007. — 45:1–139.
9. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis / H. J. Fuchs [et al.] // N Engl J Med. — 1994. — 331:637–42.
10. Gysin C., Althman G. A. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management // Pediatr Pulmonol. — 2000. — 30:481–9.
11. Henriksson G., Westrin K. M. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis // Chest. — 2002. — 121:1:40–47.
12. Kapiszewska-Dzedzej D., Krzeski A. Paranasal sinuses CT scans analysis of patients with cystic fibrosis // Otolaryngol Pol. — 2001. — 55(4):383–8.
13. Krzeski A., Kapiszewska-Dzedzej D. Cystic fibrosis in rhinologic practice // Am J Rhinol. — 2002. May-Jun; 16(3):155–60.
14. Ramsey B., Richardson M. A. Impact of sinusitis in cystic fibrosis // Allergy Clin Immunol. — 1992. — 90:547–52.
15. Reilly J. S., Kenna M. A. Nasal surgery in children with cystic fibrosis: complications and risk management // Laryngoscope. — 1985. — Dec; 95(12):1491–3.
16. Rozsasi A., Keck T. [An update on cystic fibrosis for the ENT-specialist] // Laryngorhinootologie. — 2003. — Oct; 82(10): 715–25; 726–730.
17. Shah P. L., Conway S. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period // Respiration. — 2001. — 68:160–4.
18. Sorensen H., Mygind N. Histology of nasal polyps of different etiology // Rhinology. — 1977. — Sep; 15(3):121–8.
19. Sliker M. G., Schilder A. G. Children with cystic fibrosis: who should visit the otorhinolaryngologist? // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. — 2002 — Nov; 128(11): 1245–8.
20. Sobol S. E., Christodoulouopoulos P. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. — 2002. — Nov; 128(11): 1295–8.
21. Tos M., Mogensen C., Thomsen J. Nasal polyps in cystic fibrosis // J Laryngol Otol. — 1977. — Oct; 91(10): 827–35.
22. Watelet J. B., Van Cauwenberge P., Bachert C. Rhinological aspects of cystic fibrosis // Monaldi Arch Chest Dis. — 2000. — Dec; 55(6): 475–7.

**Мартьянова** Ирина Валерьевна — поликлиническое отделение ДГКБ №13 им. Н. Ф. Филатова Зоологическая, д. 15, Москва, 123056, ivmart@mail.ru; **Карпова** Елена Петровна — докт. мед. наук, профессор, зав. каф. детской оториноларингологии РМАПО, ДГКБ №7.125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, edoctor@mail.ru.; **Капранов** Николай Иванович — докт. мед. наук, профессор научно-клинического отдела муковисцидоза ГУ МГНЦ РАМН, ДГКБ №13 им. Н. Ф. Филатова, Russia-cf@mail.ru