

**МАРТЫНОВА ИРИНА ВАЛЕРЬЕВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА И  
ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОЛОГИИ НИЖНИХ  
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

14.01.08. - Педиатрия

14.01.03. - Болезни уха, горла и носа

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в Медико-Генетическом Научном Центре Российской Академии Медицинских Наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Капранов Николай Иванович

доктор медицинских наук, профессор Карпова Елена Петровна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор Делягин Василий Михайлович

доктор медицинских наук, профессор Свистушкин Валерий Михайлович

**Ведущая организация:** Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздравсоцразвития России.

Защита состоится «27» марта 2012 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Федерального научно-клинического центра «Детской гематологии, онкологии и иммунологии» Росздрава по адресу: г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального научно-клинического центра «Детской гематологии, онкологии и иммунологии» Росздрава и на сайте [www.niidg.ru](http://www.niidg.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2012г.

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н., профессор

Чернов В.М.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Муковисцидоз (МВ) – наиболее часто встречающееся моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора проводимости (МВТР), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. По данным Российского Центра муковисцидоза, данное заболевание в нашей стране встречается с частотой от 1:3800 до 1:12300 новорождённых. Ключевым фактором в развитии необратимых изменений в легких у больных МВ является закупорка дыхательных путей густой устойчивой слизью, что делает пациентов подверженным рецидивирующим инфекциям дыхательных путей, которые неуклонно прогрессируют и у более 90 % больных определяют неблагоприятный исход болезни (Капранов Н.И., 2005).

Поражению верхних дыхательных путей (ВДП) при МВ на настоящий момент не уделяется должного внимания, хотя патологические изменения, являющиеся последствием мутации гена МВТР, в равной степени затрагивают и слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух (Gysin C., Alothman GA., 2000). Несмотря на множество проведенных зарубежных исследований, до сих пор разнятся мнения о корреляции тяжести течения МВ, а также типа генетической мутации и степени поражения ЛОР органов, но тем не менее доказано, что наличие хронического синусита (ХРС) утяжеляет клиническую симптоматику основного заболевания (Krzeski A., Kapiszewska-Dzedzej D., 2002; Cimmino M., 2003).

ХРС и полипы носа существенно ухудшают качество жизни больных с МВ, являются источником бактериальной инфекции нижних дыхательных путей, что приводит к снижению показателей легочной функции, возрастанию колонизации синегнойной палочкой и ее хронической инфекции (Henriksson G., Westrin K., 2002; Cimmino M., Cavaliere M., 2003). По данным

ряда авторов, ХРС встречается в 33-100% случаев у больных МВ (Neely J., 1972; Cimmino M., Cavaliere M., 2003; Сагателян М.О., 2010).

В настоящее время, несмотря на возросший интерес к проблеме МВ и сопутствующей патологии, диагностика поражений околоносовых пазух остается недостаточной. Несмотря на то, что патологические изменения в околоносовых пазухах обширны, часто рецидивируют, приводят к деструктивным процессам в костных стенках пазух и перегородке носа, ХРС диагностируются поздно, часто приводя к необходимости радикальных методов лечения (Keck T., Rozsasi A., 2007).

До настоящего времени нет стандарта для лечения ХРС при МВ, который может обеспечить выздоровление и предотвратить рецидивирование полипозного риносинусита (ПРС) у детей. В последнем согласительном европейском документе по проблемам риносинусита и полипов носа (European consensus on rhinosinusitis and nasal polyps) приведен всесторонний обзор консервативных и оперативных методов лечения этих заболеваний (Fokkens W., Lund V., 2007). В ряде исследований изучались консервативные методы лечения ХРС у больных без МВ, тогда как о лечении этой патологии при МВ сообщается в единичных работах (Gysin C., Alothman G., 2000).

Таким образом, проблема поражения полости носа и околоносовых пазух при МВ у детей чрезвычайно актуальна, методы диагностики и лечения недостаточно эффективны, что диктует необходимость их дальнейшего изучения с разработкой диагностического и лечебного алгоритма при оказании медико-социальной помощи больным МВ.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Повысить эффективность диагностики и лечения ХРС у детей с МВ.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Изучить частоту и особенности течения ХРС у детей с МВ.
2. Определить взаимосвязь ХРС с тяжестью МВ и типом генетической мутации.

3. Изучить влияние патологии ВДП на течение хронического бронхолегочного процесса у детей с МВ.
4. Обосновать комплексное консервативное лечение ХРС у детей с МВ, включающее применение рекомбинантной человеческой ДН-азы при ингаляционном введении через компрессорный небулайзер.
5. Изучить клиническую эффективность длительного применения ингаляционных аминогликозидов на течение ХРС у детей с МВ.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Впервые изучена и доказана взаимосвязь характера и степени поражения ВДП с тяжестью течения МВ и типом генетической мутации, изучены особенности течения ХРС у больных разными формами МВ в различных возрастных группах.

Впервые в России определена частота встречаемости ХРС при МВ (81,3%) и разработан диагностический алгоритм, способствующий наиболее ранней диагностике поражения околоносовых пазух.

Впервые разработано комплексное лечение ХРС у детей с МВ, включающее введение рекомбинантной человеческой ДН-азы Пульмозим через компрессорный ингалятор PARI SINUS™.

Впервые изучена и доказана высокая клиническая эффективность длительных курсов ингаляционных аминогликозидов, применяемых в лечении хронической синегнойной инфекции у детей с МВ, на течение ХРС у детей.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Разработанный диагностический алгоритм, включающий анамнестические, клинические данные, тип генетической мутации, риноэндоскопию, данные КТ околоносовых пазух всем детям с МВ, позволил научно обосновать лечебную тактику и повысить клиническую эффективность лечения ХРС у детей с МВ. Доказана необходимость проведения КТ околоносовых пазух и эндоскопического обследования 1 раз в год всем детям с МВ старше 3-х лет. Учитывая высокую частоту МВ всем

детям с полипозом, а также ХРС с частыми обострениями в алгоритм диагностики необходимо включить потовую пробу.

При лечении ХРС у детей, больных МВ показано длительное применение Пульмозима через PARI SINUS. Учитывая особенности микробиологического пейзажа при МВ, рекомендовано включение в схему терапии длительных курсов ингаляционных аминогликозидов.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Детям с полипозом и ХРС с частыми обострениями необходимо проводить потовую пробу для исключения МВ.
2. Тяжесть течения ХРС в значительной мере зависит от типа генетической мутации и тяжести течения МВ: наиболее тяжелое течение ХРС отмечено у носителей мутации del F508.
3. Наличие патологических изменений в околоносовых пазухах в сочетании с колонизацией патогенной микрофлорой у детей с МВ требует назначения адекватной комплексной терапии, включающей ингаляции рекомбинантной человеческой ДН-азы Пульмозим через компрессорный небулайзер и применение ингаляционных аминогликозидов.

### **ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ**

Материалы исследований внедрены в работу Российского центра муковисцидоза ГУ МГНЦ РАМН, Российской Медицинской Академии Последипломного Образования, Российской Детской Клинической Больницы, Детской Городской Клинической Больницы №13 им. Н.Ф.Филатова.

### **АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация апробирована на научно-практической конференции МГНЦ, РДКБ, сотрудников кафедры детской оториноларингологии РМАПО, ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова, НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи 15 декабря 2011.

## **ПУБЛИКАЦИИ**

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе – 3 в центральной Российской, 1 – в зарубежной печати. Результаты проведенных исследований доложены на конгрессе «Школа по муковисцидозу» (Воронеж, 2010).

## **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ**

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста. Работа включает следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, глава собственных наблюдений, глава по результатам лечения, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 137 источников, из них 48 отечественных и 89 иностранных. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 15 рисунками, приведены 4 клинических примера.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа была выполнена в научно-клиническом отделе (НКО) муковисцидоза (руководитель заслуженный деятель науки, профессор, д.м.н. Капранов Н.И.) Медико-Генетического Научного Центра РАМН (директор – академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н. Гинтер Е.К.) в период с 2009-2011 гг.

Критериями включения в данное исследование являлись дети в возрасте от 1-17 лет, наблюдающиеся с диагнозом МВ. Критерии исключения: больные МВ до года; дети, страдающие острыми инфекционными заболеваниями носа; с медикаментозным ринитом; с аденоидными вегетациями 3 степени; с искривлениями носовой перегородки и выраженным затруднением носового дыхания; дети, перенесшие оперативные вмешательства на околоносовых пазухах.

Все дети были обследованы с целью выявления ХРС, который устанавливали, согласно Европейским рекомендациям (EPOS, 2007), на основании:

1. Данных анамнеза, при котором выясняли, когда впервые было отмечено затруднение носового дыхания, его продолжительность, методы диагностики и лечения, а также его эффективность. Учитывались также данные аллергологического анамнеза.
2. Жалоб пациентов на наличие двух или более симптомов, продолжительностью более 12 недель, один из которых представляет собой назальную обструкцию или выделения из носа (передние/задние), второй - давление/боль в области лица и/или снижение или потеря обоняния.
3. Осмотра, при котором оценивались: внешний вид пациента, отечность, расширение переносицы, степень затрудненности дыхания, состояние слизистой оболочки (отек, гиперемия, цианотичность), наличие отделяемого и его характер, наличие и степень полипоза, а также состояние перегородки носа и пальпация проекции околоносовых пазух.
4. Эндоскопических признаков: наличие полипов и/или слизистого отделяемого, преимущественно в среднем носовом ходе и/или отека/слизистой обструкции в среднем носовом ходе.
5. Изменений в околоносовых пазухах по результатам проведения компьютерной томографии (КТ).

Наблюдение за больными проводили регулярно и включало 4 осмотра: первичный осмотр с постановкой диагноза ХРС, далее через 1, 6, 12 мес. с момента назначения исследуемых препаратов и динамической оценкой показателей: функции внешнего дыхания (ФВД), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>), нутритивного статуса (масса тела, рост в % от должных величин), массоростового индекса (МРИ) в %, тяжести течения ХРС.

Оценку клинической эффективности лечения ХРС проводили на основании субъективных и объективных признаков Визуальной аналоговой шкалы (VAS), согласно которой состояние пациента оценивалось по 10-бальной шкале, где 0 – отсутствие жалоб и симптомов, 10 – их максимальная степень выраженности. Субъективными критериями были: оценка общего состояния детьми и их родителями, назальной обструкции, степени ринореи, снижения обоняния. Объективными критериями оценки были: данные осмотра, при котором оценивались: внешний вид пациента, отечность, расширение переносицы, степень затрудненности дыхания, состояние слизистой оболочки (отек, гиперемия, цианотичность), наличие отделяемого и его характер, наличие и степень полипоза, а также состояние перегородки носа и пальпация проекции околоносовых пазух; данные эндоскопии носа, при которой более детально оценивали состояние слизистой оболочки, наличие и характер выделений, а также наличие и степень полипоза, состояние носоглотки. В клинической картине заболевания выделяли легкое, среднее и тяжелое течение в зависимости от среднего балла визуальной аналоговой шкалы (VAS) (0-10): легкое течение (0-3 баллов), среднетяжелое течение (3-7 баллов), тяжелое течение (7-10 баллов).

### **Функционально-диагностические методы**

**Риноэндоскопия** проводилась все детям при диагностике ХРС. Исследование проводилось в положении пациента лежа жесткими эндоскопами KARL STORZ с 0° и 30° углами наблюдения диаметром 2,7 или 4 мм. с целью оценки состояния слизистой оболочки носа, остеомеатального комплекса, определения наличия выделений в средних носовых ходах, деформации носовой перегородки, деструкции костных стенок, а также количества и размеров полипов, также объективно оценивались размеры аденоидов, состояние устьев слуховых труб. В зависимости от степени распространенности, согласно классификации Johansen L. с соавторами в 1993 году, были выделены 3 степени полипоза: 1 степень - единичные мелкие

полипы в области среднего носового хода, не затрудняющие носовое дыхание; 2 степень – единичные полипы в среднем и общем носовом ходе, не обтурирующие полость носа и умеренно нарушающие функцию носового дыхания; 3 степень - крупные и многочисленные полипы, обтурирующие полость носа и значительно ухудшающие носовое дыхание.

**КТ околоносовых пазух** выполнялась в двух проекциях: коронарной и аксиальной. Основная проекция, в которой выполнялось исследование – коронарная, при которой изучалось состояние полости носа, остеомеатальный комплекс и синусы. Тем детям, у которых патологический процесс распространялся из околоносовых пазух в орбиту, головной мозг или в основание черепа, выполнялась дополнительно КТ в аксиальной проекции.

**Исследование функции внешнего дыхания** проводилось каждые 3 месяца все детям с МВ старше 5 лет. В нашем исследовании оценивались форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) в процентах от должных величин.

**Антропометрические методы.** Для оценки массы и роста мы использовали перцентильные графические стандарты, полученные Национальным Центром по Статистике здоровья (National Centre for Health Statistics – NCHS), и рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Все измерения (рост, масса тела) производили по общепринятой методике (Gibson R.S., 1990), определялся процент отклонения их от нормы с учетом возраста и пола детей с подсчетом массо-ростового индекса (МРИ), который рассчитывался по формуле:  $МРИ = \text{фактическая масса} \times 100\% / \text{идеальная масса по росту и полу}$ . За норму принимались показатели МРИ от 110 до 90% (Каширская Н.Ю., 1999). Обработка проводилась по стандартам Tanner-Whitehouse Standarts 1975 и центильным таблицам (Tanner J.M., 1976; Каширская Н.Ю., 1999).

## Лабораторные методы

**Генетическое тестирование** было проведено всем детям с МВ. Наблюдения больных с разными формами МВ, вовлечением различных органов и систем, наличием тех или иных осложнений, разными уровнями электролитов пота позволяют нам охарактеризовать мутацию delF508 как наиболее тяжелую.

**Потовая проба** – ключевой компонент протокола скрининга на МВ. У большинства здоровых детей концентрации натрия и хлора в секрете потовых желез не превышают 40 ммоль/л, а в некоторых случаях не достигают и 20 ммоль/л. Хотя у большинства детей, больных МВ, концентрация хлора оказывается выше 80 ммоль/л, диагностическими считаются значения, превышающие 60 ммоль/л. В случае пограничных результатов потового теста (40–60 ммоль/л – Гибсон–Кук и 60–80 ммоль/л – потовые анализаторы) потовую пробу повторяли 2–3 раза. Стандартная методика (метод по Гибсону-Куку) предусматривает использование ионофореза пилокарпина: с помощью слабого электрического тока препарат вводили в кожу и стимулировали потовые железы. Собранный пот взвешивался, затем определялась концентрация ионов натрия и хлора.

**Микробиологические методы.** Исследование проводилось в микробиологической лаборатории ДГКБ №13 им. Н.Ф.Филатова. Материалом для бактериологического исследования в нашей работе являлась мокрота (бронхиальный секрет), который получали при откашливании в стерильную посуду. При невозможности сбора мокроты исследовали мазки из глубоких отделов задней стенки глотки. После получения материала, проводилась микроскопия мазков, окрашенных по Граму и культуральное исследование.

В исследовании применялись **статистические методы** обработки данных. При обработке полученных результатов использовали критерий t-Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica for Windows (StatSoft Statistica v6.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование включено 80 детей со смешанной формой МВ, из них мальчиков – 41 (51%), девочек 39 (49%). По возрасту дети распределялись следующим образом: с 0-3 лет 15 (19%) больных, с 3-7 лет 12 (15%) больных, с 7-12 лет 22 (27%) больных, с 12-17 лет 31 (39%) больных. При обследовании у 65 (81,25%) детей выявлен ХРС, из них 34 (52%) мальчиков и 31 (48%) девочек. Средний возраст, в котором впервые установлен диагноз ХРС, составлял  $7,4 \pm 2,5$  г. На момент старта среди 65 пациентов с ХРС у 30 (46%) больных состояние оценивалось как тяжелое (VAS 7-10), у 29 (45%) больных как состояние средней тяжести (VAS 3-7), 6 (9%) пациентов имели легкое течение ХРС. Все дети были генетически обследованы. Генотип заболевания исследуемых пациентов представлен таким образом, что частота наиболее распространенной мутации F508del выявлена у 68 (85%) пациентов. Гомозиготное состояние del F508 имели 24 (37%) детей, из них 63% детей с тяжелым течением ХРС. Компаудное состояние del F508/non del F 508 выявлено у 31 (48%) детей, из них 48% со среднетяжелым течением ХРС и 42% с тяжелым течением. Таким образом, из 55 детей с мутацией del F508 21 (38%) и 28 (51%) имели соответственно среднетяжелое и тяжелое течение ХРС. Группа детей с отличными от del F508 мутациями составила 10 (15%) и имела преимущественно среднетяжелое течение ХРС (80%). Таким образом, тяжесть течения ХРС напрямую зависела от типа генетической мутации и тяжести течения МВ. Тяжелое течение ХРС выявлено у 46,1% детей, из них 93,3% - с «тяжелой» мутацией del F508 в гомозиготном или компаудном состоянии и 66,7% - с тяжелым течением МВ. Тяжесть течения МВ напрямую коррелировала с тяжестью течения ХРС: тяжелое течение ХРС имели 20 (67%) детей с тяжелым течением МВ, а среднетяжелое течение ХРС имели 19 (66%) детей со среднетяжелым течением МВ ( $p < 0,05$ ). Концентрация хлоридов пота не зависела от тяжести течения ХРС и составила в 86% наблюдений более 60 ммоль/л (Табл. 1).

Таблица 1.

**Клинико-лабораторная характеристика больных в зависимости от тяжести течения ХРС по VAS.**

| Генетические и клинико-лабораторные характеристики |                            | Тяжесть течения ХРС абс. (в %) |                              |                        |              |
|--|----------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------|
|  |                            | Легкое течение (n=6)           | Среднетяжелое течение (n=29) | Тяжелое течение (n=30) | Всего (n=65) |
| Тип мутации  | del F508/del F 508         | 3 (50)                         | 6 (21)                       | 15 (50)                | 24 (37)      |
|  | del F508/non del F 508     | 3 (50)                         | 15 (52)                      | 13 (43)                | 31 (48)      |
|  | non del F508/non del F 508 | 0                              | 8 (28)                       | 2 (7)                  | 10 (15)      |
| Течение МВ   | Легкое                     | 0                              | 0                            | 0                      | 0            |
|  | Среднетяжелое              | 5 (83)                         | 19 (66)                      | 10 (33)                | 34 (52)      |
|  | Тяжелое                    | 1 (17)                         | 10 (34)                      | 20 (67)                | 31 (48)      |
| Конц. хлоридов пота (по Гибсон-Куку, ммоль/л)      | >40                        | 0                              | 0                            | 0                      | 0            |
|  | 40-60                      | 0                              | 5 (17)                       | 4 (13)                 | 9 (14)       |
|  | > 60                       | 6 (100)                        | 24 (83)                      | 26 (87)                | 56 (86)      |

У 15 (18,7%) детей не выявлено патологии околоносовых пазух. Все они принадлежали к младшей возрастной группе (до 3-х лет), из них 7 мальчиков (47%) и 8 девочек (53%). В этой группе 12 (80%) детей имели среднетяжелое течение МВ и 3 (20%) тяжелое, при этом 13 (87%) имели мутацию del F508, в связи с чем можем сделать вывод, что отсутствие патологии околоносовых

пазух связано исключительно с ранним возрастом детей и не зависело от других факторов.

Течение ХРС у 48 (74%) детей усугублялось осложнениями и сопутствующей ЛОР патологией, среди которой аденоиды 1-2 степени выявлены у 18 (28%), аллергический ринит у 4 (6%), вазомоторный ринит у 6 (9%), искривление носовой перегородки без нарушения носового дыхания у 12 (18%), тугоухость в 3 (5%) случаях, гипертрофия небных миндалин у 11 детей (17%), хронический тонзиллит у 5 (8%). Полипоз носа выявлен у 55 (85%) детей с ХРС: 1 степени – у 21 (32%) ребенка, 2 степени у 18 (28%) детей, 3 степени у 16 (25%) детей. У этих детей полипы видны невооруженным глазом и выражены внешние проявления – открытый рот и гипертелоризм. (табл. 2).

**Таблица 2.**

**Распределение детей, больных МВ, по степени полипоза носа по международной классификации на основании данных КТ исследования.**

| Степень полипоза носа | Группы больных, абс. (в %) |                  |                   |              |
|-----------------------|----------------------------|------------------|-------------------|--------------|
|                       | I группа (n=20)            | II группа (n=22) | III группа (n=23) | Всего (n=65) |
| 0 степень             | 4 (20)                     | 2 (9)            | 4 (17)            | 10 (15)      |
| I степень             | 6 (30)                     | 8 (36)           | 7 (30)            | 21 (32)      |
| II степень            | 5 (25)                     | 7 (32)           | 6 (26)            | 18 (28)      |
| III степень           | 5 (25)                     | 5 (23)           | 6 (26)            | 16 (25)      |

В начале наблюдения нарушение общего состояния было у всех пациентов во всех исследуемых группах, что составляло в среднем  $7,2 \pm 2,26$  балла в группе I,  $7,18 \pm 1,44$  в группе II и  $7,22 \pm 2,24$  баллов в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). Назальная обструкция и симптомы ринореи также присутствовали у 100% детей во всех группах –  $7,95 \pm 2,28$  и  $7,0 \pm 1,89$  баллов в I группе,  $7,86 \pm 1,39$  и  $7,36 \pm 1,00$  баллов во II группе и  $7,61 \pm 2,1$  и  $7,21 \pm 1,78$

баллов в группе контроля соответственно. Снижение обоняния отмечено у 17 (85%) детей I группы -  $4,7 \pm 2,62$  баллов, у 17 (77%) детей II группы -  $4,32 \pm 2,71$  баллов и у 17 (74%) детей группы контроля -  $4,04 \pm 2,74$  баллов ( $p > 0,05$ ).

По данным эндоскопии отек слизистой в начале исследования наблюдался у 100% детей всех исследуемых групп –  $7,1 \pm 2,29$ ,  $7,05 \pm 2,24$  и  $6,91 \pm 2,07$  баллов в I, II и III группах соответственно ( $p > 0,05$ ). Выделения из носа также присутствовали у всех обследованных детей -  $5,8 \pm 1,85$ ,  $5,75 \pm 1,37$  и  $5,48 \pm 1,75$  баллов в I, II и III группах соответственно ( $p > 0,05$ ). Полипоз носа 2-3 степени был выявлен у 50% детей I группы, 55% детей II группы и у 52% детей в группе контроля.

Показатели ФВД в группах исследования распределялись следующим образом: ФЖЕЛ (% от должного):  $82,37 \pm 11,75$  в I группе,  $82,1 \pm 12,62$  во II группе,  $84,89 \pm 5,83$  в III группе; ОФВ1 (% от должного):  $83,0 \pm 20,54$  в I группе,  $81,1 \pm 18,73$  во II группе,  $83,25 \pm 14,02$  в III группе.

Нутритивный статус был представлен в этих же группах: масса (% от должного), рост (% от должного), МРИ (% от должного):  $97,85 \pm 10,97$ ,  $93,0 \pm 9,78$  и  $93,08 \pm 9,12$  соответственно.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Все дети наблюдались в течение 1 года и получали традиционную терапию ХРС, включающую: солевые души и орошения полости носа изотоническими растворами, топические кортикостероиды, муколитическую терапию, антигистаминные препараты при наличии атопии, ингаляции Пульмозимом через обычный небулайзер, сосудосуживающие препараты, курсы антимикробной терапии в случаях обострения. Обострение ХРС регистрировали на основании характерных жалоб на ухудшение носового дыхания, появление или усиление выделений из носа, появление или усиление болей, тяжести в проекции околоносовых пазух, ухудшение

обоняния, повышения температуры. Все дети с ХРС были разделены на следующие группы:

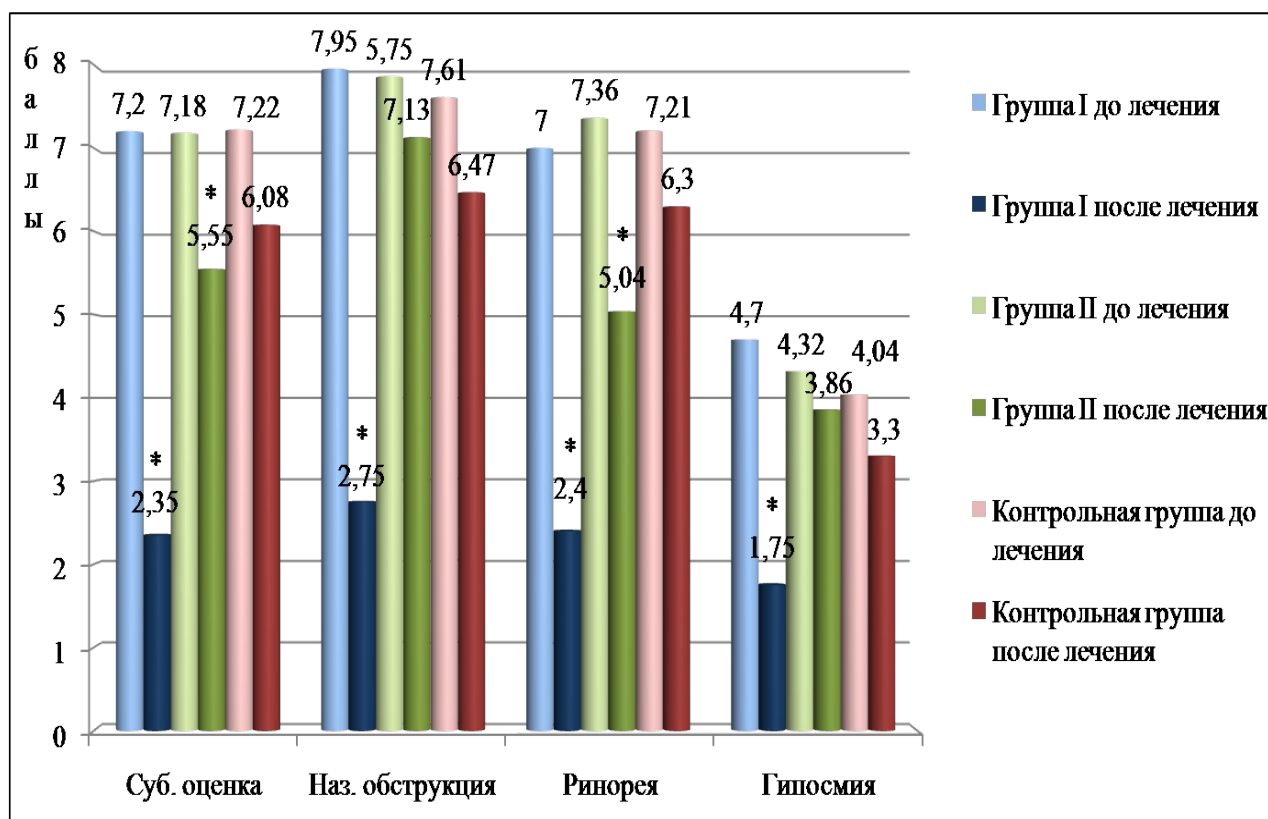
**I исследуемая группа** – 20 детей, получающие помимо традиционной терапии ХРС рекомбинантную человеческую ДН-азу Пульмозим через компрессорный ингалятор PARI SINUS. Компрессорный ингалятор PARI SINUS создает условия для поступления аэрозолей в полости околоносовых пазух за счет возникновения градиента давления и колебаний струи воздуха, обеспечивает пульсирующую подачу аэрозоля лекарственного препарата в околоносовые пазухи с частотой 44,5 Гц. Пульмозим применялся в одно и то же время, в дозе 2500 ед. (2,5 мг) ежедневно.

**II исследуемая группа** – 22 ребенка, которые получали помимо традиционной терапии ХРС ингаляционные антибиотики группы аминогликозидов (раствор тобрамицина 300мг/5мл, ингалировался 6 курсов по 28 дней, колистимитат натрия 1-2 млн. ЕД, ингалировался 2 раза в день постоянно) через обычный небулайзер для лечения хронического бронхолегочного процесса, связанного с *Ps.aeruginosae*.

**III группа** – Контрольная группа - 23 ребенка – дети, получающие традиционную терапию ХРС.

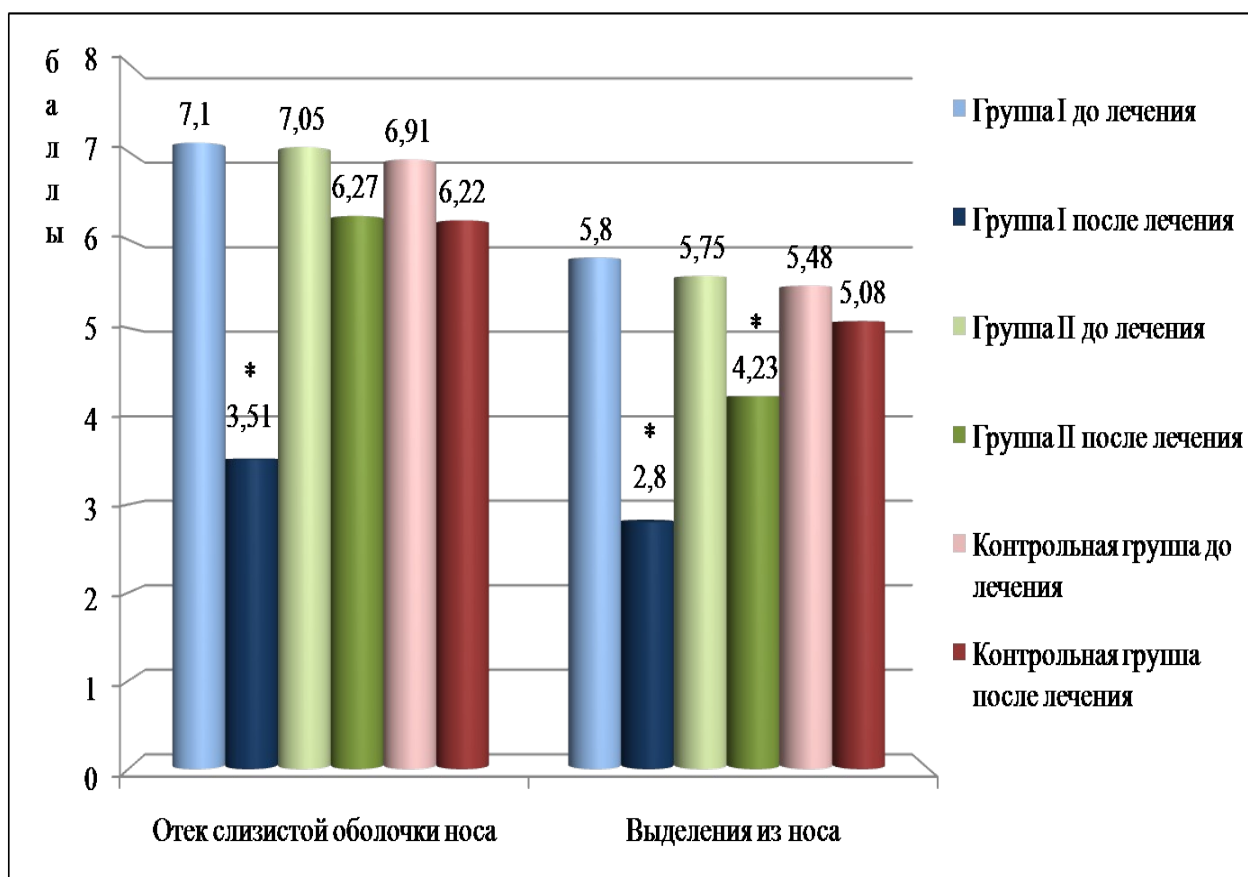
В I группе детей мы выявили отчетливую положительную динамику со стороны ЛОР органов: достоверное улучшение по бальной системе субъективных и объективных критериев, снижение частоты респираторных эпизодов, а также сокращение полипов. Через 12 мес. в группе I у 14 (70%) детей состояние соответствовало  $2,35 \pm 2,03$  баллам, в группе контроля  $6,08 \pm 1,99$  баллам ( $p < 0,05$ ). Назальная обструкция в начале исследования в I группе и в группе контроля составляли  $7,95 \pm 2,28$  баллов и  $7,61 \pm 2,1$  баллов соответственно ( $p > 0,05$ ). Через 12 мес. в I группе и группе контроля назальная обструкция составила  $2,75 \pm 2,07$  баллов у 14 (70%) детей и  $6,47 \pm 2,1$  баллов у 23 (100%) детей соответственно ( $p < 0,05$ ). В конце наблюдения симптомы ринореи уменьшились у 13 (65%) детей I группы и составили  $2,4 \pm 2,01$  балла, в группе контроля сохранялись у всех детей –  $6,3 \pm 1,36$  баллов

( $p < 0,05$ ). Обоняние полностью восстановилось у 30% детей I группы и составило  $1,75 \pm 1,68$  баллов, в группе контроля снижение обоняния сохранялось у всех детей и составило на конец исследования  $3,3 \pm 2,3$  баллов ( $p < 0,05$ ). Использование ингаляционных аминогликозидов в терапии детей II группы положительно отразилось на некоторых критериях субъективного состояния больных, таких как оценка общего состояния и степени ринореи. На начало исследования общее состояние во II группе и группе сравнения представлялась как  $7,18 \pm 1,44$  и  $7,22 \pm 2,24$  баллов соответственно, к концу наблюдения как  $5,55 \pm 1,34$  и  $6,08 \pm 1,99$  баллов соответственно ( $p < 0,05$ ). Ринорею (в баллах) на начало исследования оценивали на  $7,36 \pm 1,00$  во II группе и  $7,21 \pm 1,78$  в группе контроля, а концу наблюдения  $5,04 \pm 1,44$  и  $6,30 \pm 1,36$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Такие критерии, как назальная обструкция и снижение обоняния к концу исследования во II группе и в группе сравнения достоверно не изменились ( $p > 0,05$ ) (Рис. 1).



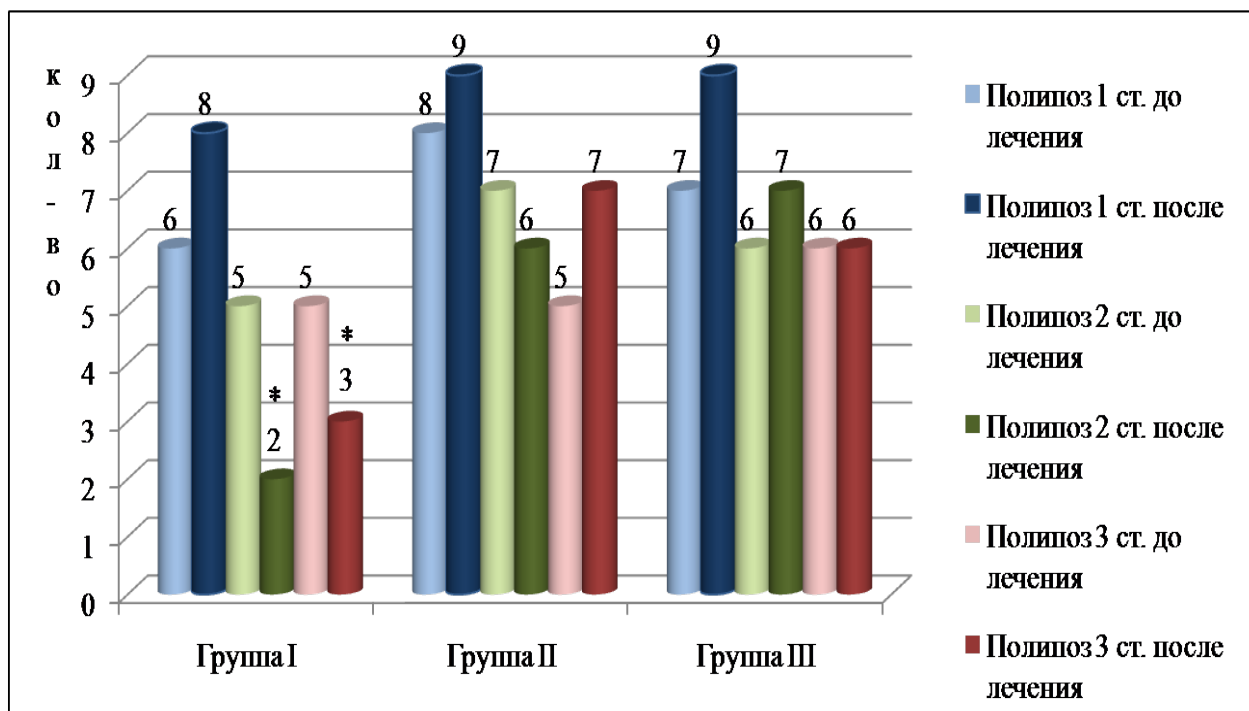
**Рисунок 1. Динамика субъективной оценки течения ХРС в баллах (по VAS) (\* $p < 0,05$ ).**

Положительные результаты субъективной оценки в I группе подтверждались и объективными методами исследования: уменьшением отека слизистой носа при эндоскопическом исследовании с  $7,1 \pm 2,29$  до  $3,51 \pm 1,54$  баллов по сравнению с группой контроля: с  $6,91 \pm 2,07$  до  $6,22 \pm 1,86$  ( $p < 0,05$ ), а также сокращение выделений в носовых ходах: с  $5,8 \pm 1,85$  до  $2,8 \pm 1,44$  балла в I группе и с  $5,48 \pm 1,75$  до  $5,08 \pm 1,95$  в группе контроля ( $p < 0,05$ ). При анализе объективных критериев во II группе отмечено, что степень ринореи достоверно уменьшилась с  $5,75 \pm 1,37$  до  $4,23 \pm 0,92$  баллов ( $p < 0,05$ ), а отек слизистой по сравнению с группой контроля к концу наблюдения достоверно не изменился:  $6,27 \pm 1,98$  и  $6,22 \pm 1,86$  баллов соответственно ( $p > 0,05$ ) (Рис. 2).



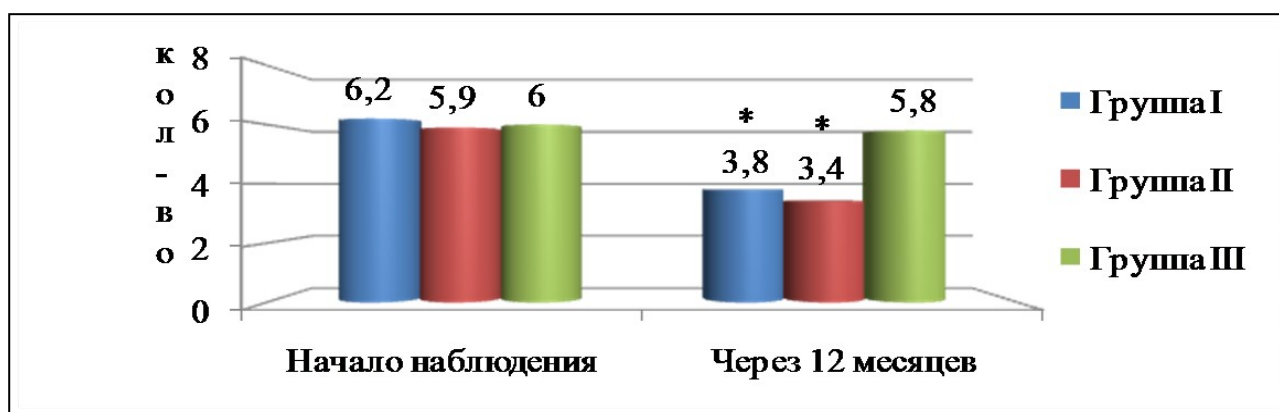
**Рисунок 2. Динамика объективной оценки тяжести течения ХРС в баллах (\* $p < 0,05$ ).**

Количество детей с полипозом 2-3 степени также достоверно уменьшилась к концу исследования у пациентов группы I ( $p < 0,05$ ): с 10 до 5 детей, количество детей с полипозом 1 степени в I группе увеличилось за счет перераспределения с 6 до 8 человек (Рис. 3).



**Рисунок 3. Частота полипоза носа в исследуемых группах в начале и в конце наблюдения (\* $p < 0,05$ )**

Отмечено также уменьшение частоты респираторных эпизодов в I и II группах с 6,2 до 3,8 и с 5,9 до 3,4 в год соответственно ( $p < 0,05$ ) (Рис. 4).



**Рисунок 4. Частота респираторных эпизодов обострений в год в начале и в конце наблюдения (\* $p < 0,05$ ).**

Анализируя показатели ФВД можем отметить, что в конце нашего исследования на фоне терапии наблюдается увеличение показателей ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> во II группе на 9,5% и 13,85% соответственно, которые к 12-му мес. наблюдения достигли достоверно более высоких значений:  $91,6 \pm 12,63\%$  и  $94,95 \pm 18,93\%$  ( $p < 0,05$ ) (Рис. 5, 6).

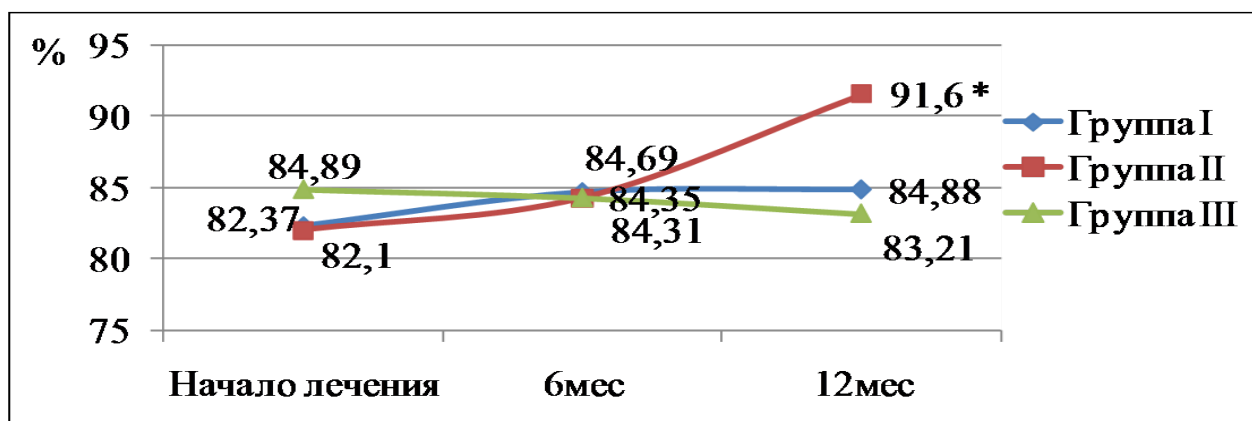


Рисунок 5. Сравнительная динамика ФЖЕЛ (%) в исследуемых группах (\* $p < 0,05$ ).

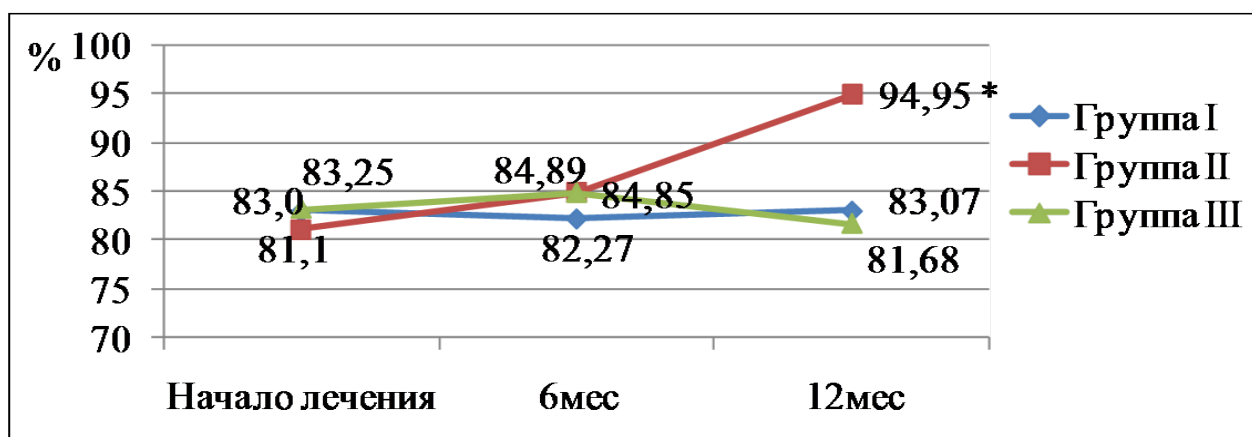
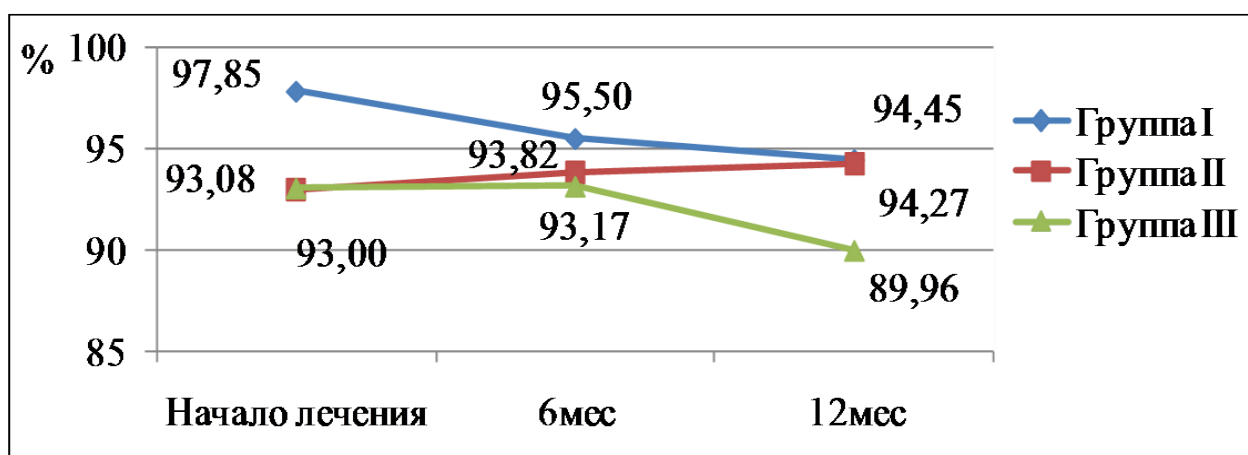


Рисунок 6. Сравнительная динамика ОФВ<sub>1</sub> (%) в исследуемых группах (\* $p < 0,05$ ).

По показателям ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> в группе I динамики практически не прослеживается: на начало исследования средний показатель колебался в пределах  $82,37 \pm 11,75\%$  и  $83,0 \pm 20,54\%$  соответственно, через 12 мес. приема Пульмозима через PARI SINUS составил  $84,88 \pm 13,54\%$  и  $83,07 \pm 21,55\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ). В группе контроля выявлено некоторое снижение

показателей ФВД. В начале исследования показатели ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> составляли 84,89±5,83% и 83,25±14,02% соответственно, а в конце наблюдения 83,21±12,02% и 81,68±14,55% соответственно (p>0,05) (Рис. 5, 6). Таким образом, мы выявили, что в группе больных, получавших Пульмозим через PARI SINUS, и в группе сравнения показатели ФВД достоверно не различались.

При наблюдении динамики антропометрических показателей отмечено, что во всех исследуемых группах в течение 12 мес. не наблюдалось значимого изменения массы, роста и МРИ, что на наш взгляд связано с непродолжительным периодом наблюдений. В I и в III группах нами была выявлена незначительная тенденция к снижению массы тела, роста и, соответственно, к уменьшению МРИ, однако к концу исследования показатели МРИ в I в группе и в группе контроля имели идентичные значения: 94,45±8,27% и 89,96±8,36% соответственно. В группе исследования II отмечается некоторая тенденция к увеличению МРИ, но к концу наблюдения показатель также достоверно не различался со значением в группе контроля: 94,27±7,16% и 89,96±8,36% (p>0,05) (Рис. 7).



**Рисунок 7 . Динамика показателей нутритивного статуса (МРИ %) в исследуемых группах**

Таким образом, в группе детей, ингалировавших Пульмозим через компрессорный небулайзер PARI SINUS мы выявили отчетливую

положительную динамику со стороны ЛОР органов: достоверное улучшение по бальной системе всех субъективных и объективных критериев, снижение частоты респираторных эпизодов, а также сокращение полипов, тогда как показатели ФВД и нутритивного статуса достоверно не изменились. В группе детей, получавших ингаляционные аминокликозиды как важную составляющую комплексного лечения хронического бронхолегочного процесса, также наблюдается достоверное улучшение, однако не на все критерии субъективной и объективной оценки, а только на критерии оценки состояния родителями и детьми и степень ринореи, а также достоверное сокращение частоты респираторных эпизодов. На частоту полипоза применение ингаляционных аминокликозидов влияния не оказывает. Однако в этой группе мы выявили положительную динамику в показателях ФВД, относительно показателей группы сравнения в течение 12 месяцев наблюдения. Достоверное улучшение показателей ФВД во II группе наблюдения не сопровождалось достоверным изменением показателей нутритивного статуса, МРИ как в процессе наблюдения, и относительно показателей МРИ в группе сравнения.

В конце наблюдения мы оценивали результаты не только по сравнению с группой контроля, но и в I и II группах между собой. Было выявлено достоверно значимое различие: по субъективным и объективным критериям оценки тяжести ХРС достоверно выше показатели в группе детей, ингалировавших Пульмозим через PARI SINUS по сравнению с группой детей, получавших ингаляционные аминокликозиды.

## **ВЫВОДЫ**

1. ХРС является частым проявлением МВ. По нашим данным его частота составляет 81,3%, из них ХРС сочетался в 85% с полипами носа.
2. Тяжесть течения ХРС зависит от типа генетической мутации и течения МВ. Тяжелое течение ХРС выявлено у 46,1% детей, из них 93,3% - с

«тяжелой» мутацией del F508 в гомозиготном или компаудном состоянии и 66,7% - с тяжелым течением МВ.

3. Среди наблюдаемых нами больных ХРС все дети имели среднетяжелое и тяжелое течение МВ и относились к старшей возрастной группе.
4. Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности Пульмозима при применении через компрессорный небулайзер как по данным ФВД, так и по данным эндоскопии.
5. Доказана высокая эффективность в лечении как основного бронхолегочного процесса, так и ХРС ингаляционных аминогликозидов, получаемых регулярно для лечения хронического бронхолегочного процесса с высевом *Ps.aeruginosae*.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В рамках активного диспансерного наблюдения (1 раз в 3 месяца у педиатра) показан осмотр ЛОР врача. Диагностика ХРС у детей, больных МВ, должна включать общепринятые оториноларингологические методики: КТ околоносовых пазух и эндоскопическое обследование 1 раз в год.
2. Всем детям с полипозом, а также ХРС с частыми обострениями в алгоритм диагностики целесообразно включить потовую пробу.
3. Детям с ХРС показано назначение рекомбинантной человеческой ДН-азы Пульмозим и ингаляционных аминогликозидов (тобрамицина, колестимитата натрия).
4. Рекомендовано ввести в курс последипломного образования обучение не только врачей-оториноларингологов, но и педиатров и генетиков с целью ранней диагностики и ознакомления с проблемой ХРС у детей с МВ.

## СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Капранов Н.И., Мартынова И.В., Мосина В.В., Каширская Н.Ю.: «Клиническое значение поражения ЛОР-органов у детей, больных муковисцидозом, и их лечение на современном этапе» // «Фарматека» / 2010/ №5/ Материалы к конгрессу «Человек и лекарство»/ стр. 56–62.
2. Мартынова И.В.: «Особенности поражения околоносовых пазух у детей с муковисцидозом и их лечение на современном этапе» //Материалы «Школы по муковисцидозу»/Воронеж /2010.
3. Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И.: "Современные возможности эффективного консервативного лечения хронических риносинуситов у детей с муковисцидозом" // "Педиатрия им. Г.Н. Сперанского"/2011/том 90/№5/стр. 96-101.
4. Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И.: "Особенности поражения ЛОР органов у детей с МВ" // "Вопросы современной педиатрии» /2011/том 10/№5, стр. 49-53/
5. Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И.: «Лечение риносинуситов у детей с муковисцидозом» // «Российская оториноларингология» //№3 (52)/ 2011/ стр. 90-94.
6. Martynova I., Karpova E., Kapranov N. «Upper airway pathology in children with cystic fibrosis (CF) » // Journal of cystic fibrosis. – Vol. 10. – Suppl. 1. – June 2011. - Abstracts of the 34st European Cystic fibrosis conference Hamburg, Germany, 8-11 June 2011. – S.98. – P.383.
7. Мартынова И.В., Карпова Е.П., Капранов Н.И.: «Поражение околоносовых пазух у детей с муковисцидозом» // Материалы X Юбилейного Национального конгресса по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых -2011» 1-2 июня 2011 года, г. Ярославль, под общей редакцией проф. Капранова Н.И., проф. Каширской Н.Ю., стр. 51-52.

## УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

|        |  |
|--------|--|
| ВДП    | Верхние дыхательные пути                             |
| ДН-аза | Дезоксирибонуклеаза                                  |
| КТ     | Компьютерная томография                              |
| МВ     | Муковисцидоз   |
| МВТР   | Трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза |
| МРИ    | Массо-ростовой индекс                                |
| ПРС    | Полипозный риносинусит                               |
| ФВД    | Функция внешнего дыхания                             |
| ФЖЕЛ   | Форсированная жизненная емкость легких               |
| ХРС    | Хронический риносинусит                              |
| VAS    | Визуальная аналоговая шкала                          |