

# Заболевания верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом

Э.В. Синьков 

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Среди заболеваний ЛОР-органов у пациентов с муковисцидозом ведущим является хронический риносинусит. Дыхательный эпителий, выстилающий поверхность верхних и нижних дыхательных путей (ДП), имеет одинаковое строение. И, как следствие, у пациентов с муковисцидозом наряду с бронхиальным деревом в воспалительный процесс вовлекаются верхние отделы ДП, при этом развивается хронический риносинусит. Нарушение дренажной функции приводит к застою инфицированной густой слизи. Необходимы своевременное обследование и лечение патологии верхних ДП у больных муковисцидозом. В хирургическом лечении методом выбора является расширенная эндоскопическая функциональная риносинусохирургия. Наблюдение ЛОР-врачом и консервативное лечение полипозного риносинусита должны проводиться в течение всей жизни пациента с муковисцидозом.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, хронический риносинусит

**Для цитирования:** Синьков Э.В. Заболевания верхних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 441–444. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201024

## REVIEW

# Upper respiratory tract diseases in patients with cystic fibrosis

Eduard V. Sinkov 

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Among ENT organ diseases in patients with cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis is leading. The respiratory epithelium lining the surface of the upper and lower respiratory tract has the same structure. And as a result, in patients with cystic fibrosis, along with the bronchial tree, the upper respiratory tract is involved in the inflammatory process, while chronic rhinosinusitis develops. Impaired drainage leads to stagnation of infected thick mucus. Timely examination and treatment of upper respiratory pathology in patients with cystic fibrosis is needed. In surgical treatment, the method of choice is extended FESS. Observation by an ENT physician and conservative treatment of polyposis rhinosinusitis should be carried out throughout the life of a patient with cystic fibrosis.

**Keywords:** cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis

**For citation:** Sinkov EV. Upper respiratory tract diseases in patients with cystic fibrosis. Consilium Medicum. 2021; 23 (9): 441–444. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.201024

Вовлечение в патологический процесс верхних отделов дыхательных путей (ДП) у больных муковисцидозом является важной и неотъемлемой частью этого заболевания. Последствия мутации гена муковисцидоза представляют собой патологические изменения, возникающие в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух и приводящие к выключению функции мукоцилиарного транспорта. Наряду с хроническим бронхолегочным процессом и синдромом мальабсорбции хронический риносинусит (ХРС) с его типичными проявлениями является важной составляющей частью данного заболевания [1]. Помимо того, что околоносовые пазухи – резервуар для накопления патогенов, врачам хорошо известен тот факт, что на фоне течения ХРС значительно снижается качество жизни пациентов. Достижения современной медицины в последние десятилетия значительно увеличили ожидаемую продолжительность жизни у больных муковисцидозом, и на этом фоне произошло усиление внимания к диагностике и лечению заболеваний полости носа и околоносовых пазух у данной группы пациентов [2]. До сих пор ведутся дискуссии о степени влияния ХРС на поддержание или усиление воспаления в нижележащих отделах ДП на фоне муковисцидоза [3].

Несмотря на то, что муковисцидоз фенотипически очень разнообразен, поражение бронхолегочной системы и верхних отделов ДП встречали у 90–100% больных [2, 4, 5]. Коэффициент встречаемости полипозной ткани в полости носа у пациентов с муковисцидозом, по всей видимости, зависит от возраста. Наиболее распространен полипоз носа у детей в возрастной группе от 4 до 12 лет. Частота встречаемости полипозной ткани в полости носа в детском возрасте, по данным разных авторов, составляет до 25% случаев [6–8].

В России, по данным регистра, полипозные изменения полости носа и околоносовых пазух в 2015 г. зарегистрированы у 19,6% пациентов с муковисцидозом, в 2016 г. – у 20,46%. Из них дети – это 18,8 и 18,95% (в 2015 и 2016 гг. соответственно). У взрослых в 2015 г. полипы носа выявлены в 23,9% случаев, в 2016 г. – в 28,8% [9].

Интересен тот факт, что при исследовании генотипа и фенотипа у больных полипозно-гноинным риносинуситом зафиксировали, что более тяжелое течение заболевания наблюдается у пациентов с I–III классами мутаций [10]. В европейских странах, по данным Европейского респираторного общества, в 2017 г. высокий риск развития поли-

## Информация об авторе / Information about the author

 Синьков Эдуард Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: 1178461@mail.ru

 Eduard V. Sinkov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: 1178461@mail.ru

позного риносинусита наблюдался у гомозигот по F508del и носителей других тяжелых мутаций [6].

Нарушение функции трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза с дефицитом катионов натрия в назальной слизи ведет к нарушению ее реологических свойств, происходит выраженное сгущение ее нижнего слоя (золя), в котором находятся реснички мерцательного эпителия, и в итоге выключается функция мукоцилиарного клиренса в полости носа и околоносовых пазухах. Затем застой слизи с бактериальной колонизацией и формированием биопленок инициирует процесс воспалительной реакции, который, в свою очередь, ведет к значительной перестройке слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. У пациентов с муковисцидозом при гистологическом исследовании слизистой оболочки полости носа обычно обнаруживаются потеря эпителиоцитами ресничек, увеличение в объеме слизистых желез, истончение базальной мембраны и формирование полипов в основном за счет утолщения слизистой оболочки. На этом фоне происходит массивный приток нейтрофилов и Th1-лимфоцитов с выделением цитокинов и других провоспалительных медиаторов: интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, 3, 6 и 8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , молекул межклеточной адгезии ICAM-1. Болезнетворные бактерии сенсибилизируют эпителий к фактору некроза опухоли  $\alpha$ , что ведет к его массивной деструкции собственными фагоцитами, что, в свою очередь, усугубляет воспалительный процесс [11, 12].

Изменения электролитного состава в синоназальной слизи приводят к изменению уровня кислотности, сдвигу в кислую сторону и в то же время к подавлению факторов неспецифической и специфической защиты. Происходит нарушение процессов аутофагии, снижение уровня в синоназальной слизи оксида азота (NO), обладающего прямым цитотоксическим действием на гноеродные бактерии. Все указанное ведет к инактивации мукоцилиарного клиренса.

Значительно снижается функция антимикробных пептидов слизи ДП. Происходит инактивация лизоцима, человеческого  $\beta$ -дефенсина-3 и кателицидин-связанного пептида LL-37, ведущего к дисфункции вырабатываемого макрофагами и гранулоцитами синоназального и бронхопальмонального протеина, обладающего противомикробными свойствами к *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) и *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*), а также к блокаде утечки ионов натрия с поверхности слизистой через эпителиальные натриевые каналы [6, 11]. Нарушение механизмов защиты эпителия слизистой оболочки при муковисцидозе ведет к ранней (сразу после рождения ребенка) и пожизненной колонизации ДП гноеродными бактериями. Воспалительный процесс затрагивает не только все отделы слизистой оболочки верхних ДП (ВДП), но и костные стенки околоносовых пазух и полости носа. Развивается асептический остеомиелит, что способствует персистенции ХРС [11, 13, 14]. Склонность к асептическому воспалению, усиление системного иммунного ответа и незавершенный фагоцитоз с распадом фагоцитов приводят к скоплению вязкого содержимого в просвете околоносовых пазух и полости носа. В результате происходит утолщение слизистой околоносовых пазух, сужение естественных соустьев и закупорка полипами и густым отделяемым с примесью гноя, что изолирует пазухи от внешней среды, позволяя интенсивно размножаться болезнетворным бактериям в течение всей жизни больного муковисцидозом и формируя отдельный микробиом.

В детской практике фактически с рождения при бактериологическом исследовании посевов и полости носа обнаруживается *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). В дальнейшем при появлении полипозно-гнойного риносинусита ведущими

возбудителями становятся *S. aureus* и *H. influenzae*. Начиная со школьного возраста, у детей возникает синегнойная инфекция [7]. Впоследствии при развитии полипозно-гнойного риносинусита у дошкольников основными возбудителями при посевах из пазух носа считаются *S. aureus* и *H. influenzae*. С 8-летнего возраста у детей происходит присоединение синегнойной инфекции [4, 15]. У больных муковисцидозом с возрастом микрофлора становится менее разнообразной, чаще с преобладанием *P. aeruginosa*. По литературным данным, синегнойная палочка высевается из секрета ВДП у взрослых в 48–57% случаев (наиболее часто высеваемый из ВДП микроорганизм) [16]. Четко установлено, что *P. aeruginosa* в 4% случаев продолжает высеваться из ВДП после успешной эрадикации ее из легких и требует контроля и последующего лечения [10, 16]. При более легком течении ХРС возможно некоторое разнообразие микробиоты (*S. aureus*, *Escherichia coli*, *H. influenzae*, *Micobacteriae nontuberculosis*, *Acinetobacter* spp.). При тяжелых и осложненных вариантах ХРС флора становится однородной за счет какого-либо из возбудителей: *B. cepacia* complex, *Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*) либо *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), чья резистентность к антибактериальной терапии возрастает с течением времени [6, 7].

В плане диагностики патогенов, вызывающих риносинусит у пациентов с муковисцидозом, обычно используют культуральные методы и полимеразную цепную реакцию. Материал для последующего бактериологического исследования, полученный в виде мазка со слизистой оболочки полости носа, бывает малоинформативным, поскольку микрофлора среднего носового хода и околоносовых пазух может существенно отличаться [6, 13]. Данные для дальнейшего бактериологического анализа рекомендуют получать непосредственно из околоносовых пазух путем промывания или активной аспирации во время проведения диагностической пункции верхнечелюстной пазухи, либо осуществлять забор биоматериала из пазух носа непосредственно в процессе операции. Допустимо получение материала со слизистой оболочки околоносовой пазухи во время хирургического вмешательства стерильным тампоном или путем сбора лаважной жидкости из пазухи.

Пациенты с муковисцидозом активно предъявляют жалобы, связанные с заболеванием верхних отделов ДП, всего лишь в 10–15% случаев. Количество полученных претензий во время осмотра не совпадает с результатами объективных методов обследования больных. В связи с этим возникает необходимость проведения объективного обследования всех пациентов с муковисцидозом. Наиболее часто при ХРС у больных муковисцидозом встречаются следующие жалобы: заложенность носа (80%), ринорея (50%), постназальный затек, кашель (60%), разлитая головная боль разной интенсивности (32%), боль и чувство тяжести в проекции околоносовых пазух – facial pain (50%), нарушения обоняния вплоть до anosмии (25%).

Врач-оториноларинголог применяет такие методы обследования, как наружный осмотр, при котором обычно выявляется деформация лицевого скелета (расширение корня носа, гипертелоризм, проптоз), передняя риноскопия; эндоскопическое исследование полости носа, позволяющее оценить степень отека и гиперемии слизистой оболочки, количество и характер отделяемого из носа (серозное, слизистое, гноевое, кровянистое), обнаружить место поступления патологического отделяемого в полость носа, при выявлении полипозной ткани определить ее характер и размер, зафиксировать медиальное выпячивание латеральной стенки полости носа. Также осуществляются другие методы эндоскопического исследования полости носа и носоглотки: назофарингоскопия, помогающая оценить наличие и размер аденоидных вегетаций, присутствие и характер патологического отделяемого в

носоглотке, и риноскопия, проводить которую необходимо абсолютно всем пациентам с установленным диагнозом муковисцидоза при отсутствии выраженной симптоматики не реже 1 раза в 6 мес в течение всей жизни, а при наличии подтвержденного ХРС требуется наблюдение врачом-оториноларингологом с осмотрами не реже 1 раза в 3 мес. Перед планируемым проведением трансплантации легких больному необходимо пройти обследование у оториноларинголога не более чем за 1 мес до операции. Методы объективной визуализации – мультиспиральная и конусно-лучевая компьютерные томографии – должны применяться у всех пациентов с заболеванием с 5-летнего возраста (по показаниям и раньше) 1 раз в год в течение всей жизни. Поражение околоносовых пазух у больных муковисцидозом определяется в очень раннем детском возрасте (как только начинают формироваться околоносовые пазухи) даже при бессимптомном течении заболевания [4, 15]. От 90 до 100% пациентов с муковисцидозом старше 8 мес уже имеют подтверждающие данное заболевание лучевые признаки, на серии компьютерных томографий обычно определяется тотальное заполнение околоносовых пазух [6, 17]. Данные изменения в околоносовых пазухах имеют большое диагностическое значение, поскольку их отсутствие является основанием усомниться в диагнозе муковисцидоза [18]. У взрослых пациентов с заболеванием могут встречаться такие характерные рентгенологические признаки, как гипоплазия либо аплазия лобных и клиновидных пазух, деминерализация и латерализация крючковидного отростка, медиальное выпячивание латеральной стенки полости носа.

Консервативные способы лечения включают в себя системную и топическую антибактериальную терапию с учетом чувствительности возбудителей. Активно используют муколитики (дорназа альфа, гипертонический 2–4% раствор по 3 мл 1 или 2 раза в сутки). Муколитические свойства препарата Пульмозим (дорназа альфа) доказали свою эффективность при местном применении, что отражено в работах отечественных и зарубежных ученых (уровень доказательности I, класс рекомендаций А) [6, 19, 20].

Топические глюкокортикостероиды входят во все стандартизированные схемы лечения ХРС как в России, так и за рубежом. Интраназальные глюкокортикостероиды повсеместно используют при лечении пациентов с полипозным риносинуситом на фоне муковисцидоза (уровень доказательности I, класс рекомендаций А). С юридической точки зрения лишь мометазона фураат можно рекомендовать взрослым больным для лечения ХРС наряду с рекомендациями его применения у детей и взрослых при лечении аллергического ринита [22]. Согласно клиническим рекомендациям при муковисцидозе показано применение мометазона 200 мкг/сут для детей с 2 лет курсом от нескольких недель и более, для взрослых – 400 мкг/сут интраназально курсом от 2 мес и более [6].

Для санации околоносовых пазух проводят хирургическое вмешательство с последующим консервативным лечением. Целью хирургического лечения помимо санации являются восстановление носового дыхания и создание условий для адекватного дренирования околоносовых пазух на максимально возможный срок. Эндоскопическая функциональная риносинусхирургия (FESS – functional endoscopic sinus surgery) – малоинвазивный, органосохраняющий, физиологичный метод хирургического лечения заболеваний носа и околоносовых пазух, который широко применяется в настоящее время во всем мире. Европейскими экспертами рекомендуется методика расширенной эндоскопической функциональной риносинусхирургии. Она подразумевает максимальное увеличение естественных сообщений околоносовых пазух для профилактики застоя слизи и ретенноза соустьев в послеоперационном периоде.

ХРС является неотъемлемой частью такого заболевания, как муковисцидоз, и требует постоянного (пожизненного) наблюдения и лечения. Проведение диагностических мероприятий в отношении риносинусита должно проводиться как можно раньше с целью своевременного лечения и, как следствие, снижения микробной обсемененности верхних отделов ДП.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

## Литература/References

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М.: Медпрактика, 2014 [Kapranov NI, Kashirskaya NYU. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika, 2014 (in Russian)].
- Mak GK, Henig NR. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2001;21(1):51-63. DOI:10.1385/craic:21:1:51
- Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-9. DOI:10.1164/rccm.201207-1160oe
- Oomen KP, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int J Otolaryngol.* 2012;2012:789572. DOI:10.1155/2012/789572
- Mainz JG, Schumacher U, Schädlich K, et al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis – Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):e57-e66. DOI:10.1016/j.jcf.2016.05.003
- Hamilos DL. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C, Bourdin A, Chanez P, et al. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph).* European Respiratory Society, 2017; p. 48-66. DOI:10.1183/2312508x.10009616
- Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ, et al. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):816-24. DOI:10.1016/j.jcf.2016.03.004
- Lavin J, Bhusan B, Schroeder JW Jr. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(5):686-9. DOI:10.1016/j.ijporl.2013.01.018
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 г. М.: Медпрактика-М, 2017; с. 41-7 [Registr bolnykh mukovistsidozom v Rossijskoj Federatsii. 2016 g. Moscow: Medpraktika-M, 2017; p. 41-7 (in Russian)].
- Berkhout MC, Rijntjes E, El Bouazzaoui LH, et al. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013;12(5):525-9. DOI:10.1016/j.jcf.2013.01.002
- Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита. *Лечащий врач.* 2017;10:34-8 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Pshonkina DM. Nekotorye aspekty problemy khronicheskogo rinosinusa. *Lechashchii vrach.* 2017;10:34-8 (in Russian)].
- Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Иванченко О.А., и др. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. Российское общество ринологов. М.: Практическая медицина, 2014 [Arefeva NA, Vishniakov VV, Ivanchenko OA, et al. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles. Clinical guidelines. Ed. AS Lopatin. Russian Society of Rhinologists. Moscow: Practical Medicine, 2014 (in Russian)].
- Полипозный риносинусит. КР 316. Клинические рекомендации. Национальная ассоциация оториноларингологов, 2016. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii>. Ссылка активна на 14.06.2021 [Polypoid rhinosinusitis. KR 316. Clinical guidelines. National Association of Otorhinolaryngologists, 2016. Available at: <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii>. Accessed: 14.06.2021 (in Russian)].
- Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е., и др. Лечение пациентов с риносинуситом: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет.* 2012;11:92-6 [Kriukov AI, Studeniy ME, Artemev ME, et al. Lechenie patients s rinosinuitami: vozmozhnosti konservativnogo i operativnogo vozdeistviya. *Meditsinskii sovet.* 2012;11:92-6 (in Russian)].
- Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., и др. Персистенция *Burchorderia cepacia* у больных муковисцидозом. *ЖМЭИ.* 2012;4:93-8 [Chernukha Mlu, Shaginian IA, Kapranov NI, et al. Persistentsiya *Burchorderia cepacia* u bolnykh mukovistsidozom. *ZhMEI.* 2012;4:93-8 (in Russian)].
- Godoy JM, Godoy A, Ribalta G, Largo I. Bacterial Pattern in Chronic Sinusitis and Cystic Fibrosis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2011;145(4):673-6. DOI:10.1177/0194599811407279
- Bonestroo HJ, de Winter-de Groot KM, van der Ent CK, Arets HG. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. *J Cyst Fibros.* 2010;9(2):130-4. DOI:10.1016/j.jcf.2010.01.001

18. Cipolli M, Canciani M, Cavazzani M, et al. Ear Disease Is Not a Common Complication in Cystic Fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1993;152(3):265-6. DOI:10.1007/BF01956160
19. Shwachman H, Kulczycki LL, Mueller HL, Flake CG. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1962;30:389-401.
20. Мартынова И.В. Особенности течения хронического риносинусита и его клиническое значение в патологии нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012 [Martynova IV. Features of the course of chronic rhinosinusitis and its clinical significance in the pathology of the lower respiratory tract in children with cystic fibrosis. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2012 (in Russian)].
21. Tandon R, Derkay C. Contemporary Management of Rhinosinusitis and Cystic Fibrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):41-4. DOI:10.1097/00020840-200302000-00009
22. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy And Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(Suppl. 1):S3-21. DOI:10.1002/alr.21694

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU