

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ НИИ Пульмонологии
ФМБА России, д. м. н., профессор,
Заслуженный врач РФ
А.В. Аверьянов

« _____ » _____ 2022 год

Заявитель

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПУЛЬМОНОЛОГИИ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА РОССИИ

Адрес: 105077, Москва, ул. 11-ая Парковая, 32.

Тел.: (495) 465-5384

Факс: (495) 465-5364

E-mail: galina2212@yandex.ru

МЕТОДИКА НЕБУЛАЙЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Ответственный исполнитель:

Научный сотрудник лаборатории муковисцидоза
ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России,
к.м.н., Г.Л.Шумкова

Москва, 2022

Аннотация:

В пособии подробно описана методика проведения небулайзерной терапии хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом, принцип работы доступной компрессорной ингаляционной системы с пульсирующей подачей аэрозоля в околоносовые пазухи. Указаны показания и противопоказания к небулайзерной терапии. Разработан алгоритм и принципы лечения хронического риносинусита (ХРС) у взрослых больных МВ.

Небулайзерная терапия ХРС у взрослых больных муковисцидозом позволяет достоверно улучшить показатели носового дыхания, сатурации гемоглобина кислородом, улучшить КТ-картину и микробный пейзаж околоносовых пазух, уменьшить симптоматику ХРС и объективно снизить воспалительные проявления в полости носа, что приводит к понижению количества обострений ХРС и патологии легких.

Информация, изложенная в этом пособии, поможет включить небулайзерную терапию ХРС у взрослых больных муковисцидозом в клиническую практику. Пособие предназначено для пульмонологов, физиотерапевтов, терапевтов, педиатров, врачей функциональной диагностики.

Организация-разработчик:

технология «Методика небулайзерной терапии хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом» составлено сотрудниками ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, г.Москва и ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Авторы:

1. Шумкова Галина Леонидовна, к.м.н., консультант – оториноларинголог и научный сотрудник лаборатории муковисцидоза НИИ пульмонологии ФМБА России
2. Амелина Елена Львовна, к.м.н., заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, пульмонолог ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗ г.Москвы
3. Свистушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, директор Клиники Болезней уха, горла и носа, заведующий кафедрой Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет, УКБ № 1), Главный внештатный оториноларинголог Центрального Федерального округа России

4. Красовский Станислав Александрович, к.м.н., врач ГКБ им.Д.Д.Плетнева ДЗ г.Москвы, старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России

5. Поляков Дмитрий Петрович, к.м.н., заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России

6. Синьков Эдуард Викторович, к.м.н., доцент кафедры Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет, УКБ № 1)

Рецензенты:

1. Авдеев Сергей Николаевич - д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор клиники пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой пульмонологии, руководитель клинического отдела ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог МЗ РФ

2. Кондратьева Елена Ивановна - д.м.н., профессор, руководитель Российского центра муковисцидоза, руководитель НКО муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ»

План

I. Введение

II. Основная часть

- 1. Показания к небулайзерной терапии ХРС**
- 2. Противопоказания к небулайзерной терапии ХРС**
- 3. Материально-техническое обеспечение**
- 4. Описание технологии:**
 - 4.1. Ингаляционная компрессорная система с режимом пульсирующей подачи аэрозоля для зоны околоносовых пазух**
 - 4.2. Подбор препаратов для ингаляции в зону околоносовых пазух (увлажнение, антибактериальная, муколитическая терапия)**
 - 4.3. Алгоритм лечения ХРС с применением компрессорных ингаляционных систем**
- 5. Оценка результатов лечения ХРС (жалобы пациентов, результаты КТ околоносовых пазух, микробный пейзаж околоносовых пазух, функция носового дыхания, показатель сатурации крови кислородом)**

III. Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Хронический риносинусит с/без полипов полости носа (ХРС с/без ПН) является доминирующей ЛОР-патологией у больных муковисцидозом (МВ) и, по данным различных авторов, встречается в среднем у 90 % больных МВ старше 18 лет [1,2]. Наличие инфекционного очага в области верхних отделов дыхательных путей (ВОДП) может негативно влиять на течение болезни легких. Нарушение физиологического механизма дренирования околоносовых пазух (ОНП), связанное с увеличением вязкости назального секрета, приводит к блокаде мукоцилиарного клиренса [3]. У таких пациентов с раннего детского возраста формируется хронический застой сгущенного слизистого секрета в ОНП и колонизация его различными видами патогенной микрофлоры. Микробный пейзаж ОНП пациентов с МВ во взрослом возрасте, как показано в нескольких исследованиях [4-6], может отличаться от такового в области нижних отделов дыхательных путей (НОДП) как по видовому составу, так и по проявлением лекарственной устойчивости к антибактериальной терапии. В ОНП, формирующих своеобразный термостат для роста бактерий, запускается воспалительный ответ по T1-механизму, что приводит к обильной нейтрофильной инфильтрации слизистого секрета. В условиях гипоксии, в результате незавершенного процесса фагоцитоза и обильного клеточного распада слизь ОНП сгущается более чем в 30-60 раз и приобретает характер гнойных корок. В особенности сгущается ее нижний слой – золь, в который погружены реснички волосковых клеток, что вызывает нарушение их функции [3]. Пролиферация и метаплазия плоского эпителия ОНП, возникающая в ходе воспалительного процесса, приводит к утолщению, фиброзу слизистой, расцениваемому как полипы. Полипы при МВ плотноэластической консистенции и гистологически отличаются от таковых при аллергическом процессе [3, 7-9]. Рост полипов, искривление

перегородки носа, полипозное изменение средней носовой раковины и крючковидного отростка усиливают отек слизистой остиомеатального комплекса и соустьей ОНП, создавая дополнительные условия для развития воспалительного процесса. Неспособность ВОДП фильтровать, увлажнять, согревать вдыхаемый воздух способствует нарушению вентиляции легких, а нисходящее распространение инфекционного процесса из ОНП в НОДП отрицательно сказывается на течении легочной патологии. В ходе роста лицевого скелета на фоне хронического воспалительного процесса у многих больных МВ происходит недоразвитие лобных и клиновидных пазух, нарушение архитектоники их соустьей и дренирования [10,11].

ХРС у взрослых, согласно международному согласительному документу EPOS 2020, характеризуется наличием двух и ли более симптомов, одним из которых является полная или частичная заложенность носа, вторым - отделяемое из носа или постназальный затек, а также возможны локальная боль в проекции ОНП и понижение или потеря обоняния. Согласно определению, при ХРС симптомы сохраняются на протяжении 12 недель и более. При сформировавшемся МВ-зависимом ХРС симптомы сохраняются пожизненно.

Всем взрослым больным МВ с ХРС показано его консервативное лечение, большинству пациентов с МВ также необходимо хирургическое лечение в виде расширенной FESS. Исходя из патогенеза ХРС при МВ, консервативное лечение ХРС должно быть направлено на увлажнение и разжижение слизистого секрета ОНП, уменьшение микробной обсемененности и налаживание его естественного клиренса из полостей ОНП. Как и лечение легочной патологии, оно должно быть доступным пациентам ежедневно как в домашних условиях, так и в стационаре, и достаточно удобным в исполнении для повышения комплаентности наших пациентов.

Ниже изложено руководство по небулайзерной терапии ХРС при МВ: принцип работы компрессорной ингаляционной системы с подачей аэрозоля в ОНП, методика его клинического применения, использование у пациентов с различным течением заболевания.

1. Показания для небулайзерной терапии ХРС

ХРС при МВ, согласно рекомендациям EPOS 2020г., относится к форме вторичных, диффузных, механических риносинуситов (муковисцидоз-ассоциированный ХРС). ХРС может иметь неконтролируемый (патологические симптомы не исчезают на фоне месяца терапии) и частично контролируемый (для купирования симптомов необходим один курс лечения в течение 6 месяцев) тип течения. Такая форма ХРС и течение заболевания требуют, помимо хирургического лечения, систематической медикаментозной терапии. Согласно рекомендациям EPOS 2020, лечебными опциями при ХРС являются длительные курсы интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС), назальные орошения растворами хлорида натрия и гиалуроната натрия. Также для МВ-ассоциированного ХРС рекомендовано использование топических антибактериальных препаратов, что коррелирует с улучшением эндоскопической картины. [12]

С муколитической целью при МВ широко применяется человеческая рекомбинантная дезоксирибонуклеаза (ДН-аза).

Эффективность трех компонентов местного лечения ХРС у взрослых больных МВ – антибактериального, муколитического и увлажняющей(го) в сочетании с ИнГКС была показана в проспективном исследовании, проведенном в двух параллельных группах (без проведения предварительной FESS и после нее) на базе НИИ Пульмонологии ФМБА России и Клиники Болезней уха, горла и носа Сеченовского Университета [13].

Таким образом, всем взрослым больным МВ-ассоциированным ХРС, то есть около 90% пациентов с МВ взрослой возрастной группы, необходимо медикаментозное лечение ХРС. План лечения должен разрабатываться индивидуально для каждого пациента и сочетать в себе в обязательном порядке консервативную, и, по показаниям, хирургическую часть. После проведенной хирургической санации ОНП с расширением их соустьев необходимо как можно более раннее начало небулайзерной терапии в зону ОНП для предотвращения ретроградного поступления инфекции из ВОДП в бронхолегочную систему. Пациентам с наличием пневматизации ОНП и сохранением функции из соустьев (согласно данным КТ), возможно проведение небулайзерной терапии ХРС без предварительной хирургической операции. Особую группу составляют больные до/после трансплантации легких, для которых лечение ХРС является необходимым условием удачного функционирования трансплантата и, следовательно, положительного прогноза после пересадки легких. Поскольку компрессорная ингаляционная система с пульсирующей подачей аэрозоля является единственным доказано эффективным методом доставки лекарственного аэрозоля в полости ОНП без непосредственного участия медицинского работника, то при назначении ингаляционной терапии в ОНП следует мотивировать пациента и объяснить цель лечения, необходимость регулярного и добросовестного выполнения врачебных рекомендаций для достижения необходимого результата. Группа больных после FESS и до/после трансплантации легких является первоочередной в назначении небулайзерной терапии в ОНП по жизненным показаниям.

2. Противопоказания к небулайзерной терапии ХРС

Противопоказанием к назначению небулайзерной терапии ХРС у больных муковисцидозом являются:

- рецидивирующие носовые кровотечения;
- опухолевые заболевания полости носа и ОНП;
- проведение НВЛ;
- выраженный болевой синдром при проведении ингаляций в ОНП (индивидуальная болевая гиперчувствительность слизистой полости носа).

3. Материально-техническое обеспечение

- Опросник и устройства для исследования состояния и функции верхних и нижних отделов дыхательных путей, разрешенные к практическому применению в Российской Федерации:
 - опросник Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20 Copyright © 1996 by Jay F. Piccirillo, M.D., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri. Подготовка и перевод материала на русский язык Е.А. Сухачёв, М.В. Гришаева под редакцией д.м.н., профессора С.В. Коренченко)
 - эндоскопическая система Karl Storz (Германия), (регистр. №5000000060981), находящаяся на балансе клиники болезней уха, горла и носа УКБ № 1 им.И.М.Сеченова
 - установка для передней активной риноманометрии (ПАРМ) Rhinostream manometer Interacoustics (регистр. №5000000100202), находящаяся на балансе клиники болезней уха, горла и носа УКБ № 1 им.И.М.Сеченова
 - пульсоксиметр Onyx (Nonin)
 - спирометр “MasterScreen-Pneumo” VIASYS Healthcare GmbH (Германия), (регистр. № 2003/1337).
- Ингаляционная компрессорная система с режимом пульсирующей подачи аэрозоля в околоносовые пазухи – портативное устройство, разрешенное к практическому применению в Российской Федерации:

- прибор ингаляционный PARI без подогрева с принадлежностями
модификация: PARI SINUS тип 028. ©2017 PARI GmbH, 028G1022.
Рег.Уд.№ РЗН 2017/5987; PARI SINUS2 тип 128. ©2021 PARI GmbH,
128G1018. Рег.Уд.№ РЗН 2021/14788 .

4. Описание технологии

4.1. Принцип работы компрессорной ингаляционной системы с режимом пульсирующей подачи аэрозоля для зоны околоносовых пазух (PARI SINUS™)



Рисунок 1. Компрессорная ингаляционная система

PARI SINUS 2.

В комплект системы (рисунок 1) входит компрессор PARI SINUS2, небулайзер PARI LC SPRINT® SINUS, 2 трубки-воздуховода, окклюдор для той половины носа, в которую не проводится ингаляция, переходник к носовой насадке, носовая насадка.

Лечебная ингаляционная терапия для зоны нижних дыхательных путей применяется чрезвычайно широко как в педиатрической, так и во взрослой практике. Она является неотъемлемым компонентом лечения болезни легких у пациентов с МВ, применяется ежедневно в зону НОДП. Однако, являясь верхним отделом дыхательной системы, зона околоносовых пазух также требует проведения лечебной ингаляционной терапии. Как известно, мерцательный эпителий, который выстилает ОНП и полость носа, а также секрет эпителиальных бокаловидных клеток не имеют существенных отличий от таковых в бронхолегочной системе. Поэтому меры по разжижению, обеззараживанию и элиминации назального секрета и мокроты при МВ схожи между собой. Особенность ОНП в отличие бронхиального дерева состоит в том, что, во-первых, пазухи представляют собою полости в костной ткани, поэтому клиренс содержимого из них может обеспечиваться только за счет силы тяжести секрета и/или работы ресничек эпителия. В каждой группе ОНП ход биений ресничек гонит слизь по строго определенной траектории [14], и препятствие на этом пути в виде полипов, фиброза, гнойных корок полностью блокирует элиминацию секрета из полостей пазух. Поэтому зона ОНП еще более, чем бронхоальвеолярное дерево, склонна к явлениям застоя содержимого. При МВ оно уплотняется до состояния корок или консистенции пластилина, имея темный цвет за счет обилия патогенной микрофлоры.

Компрессорный ингалятор с режимом для ВОДП обеспечивает поступление аэрозолей в ОНП за счет создания градиента давления и колебаний струй воздуха, пульсирующей подачи лекарственного аэрозоля.

Уникальность ингаляционной системы с пульсирующей подачей аэрозоля состоит в том, что генерируемый ею мелкодисперстный аэрозоль благодаря размеру частицы менее 5 мкм может длительно находиться во взвешенном состоянии в полости носа и пазух. При этом под воздействием пульсации (переменного давления) частицы изменяют направление движения, и, находясь во взвешенном состоянии, попадают в полости ОНП через их соустья, где в замкнутых пространствах пазух происходит медленное осаждение частиц, содержащих лекарственный препарат, на стенки пазух путем седиментации. Пульсирующая подача 49 Гц создает условия для проникновения аэрозоля в труднодоступные отделы полости носа и околоносовые пазухи. В ходе исследования с аэрозолем, меченом изотопами, было доказано проникновение лекарственного аэрозоля в полости ОНП при использовании ингаляционной системы PARI SINUS (см. рисунок 2.)

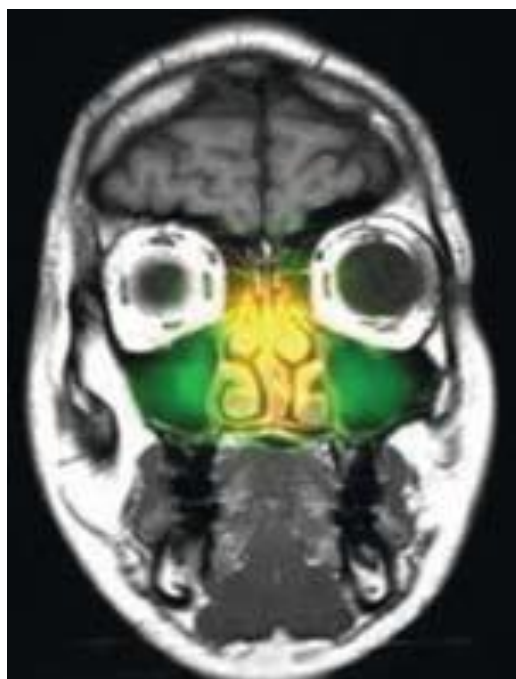


Рисунок 2. Проникновение меченого изотопами аэрозоля в ОНП во время ингаляции компрессорной ингаляционной системой PARI SINUS (по данным МРТ околоносовых пазух).

4.2. Подбор препаратов для ингаляции в зону околоносовых пазух (увлажнение, антибактериальная, муколитическая терапия)

Консервативное лечение ХРС включает промывания полости носа солевыми растворами, длительные курсы ИнГКС, оправданное применение назальных деконгестантов, увлажняющую терапию, муколитические и антибактериальные препараты (по показаниям в сочетании с хирургическими методами лечения). Для ингаляционного введения используются солевые препараты, дорназа α и антибактериальные препараты широкого спектра действия, разрешенные к внутрисполостному и ингаляционному введению.

При проведении ингаляции (попеременно в течение равного времени в каждую половину носа) необходимо поднимать мягкое небо, изолируя полость носа и носоглотки от ротоглотки – при помощи произношения растянутого «ING», как показано на рисунке 3.



Рисунок 3. Техника проведения ингаляции.

Промывание полости носа как гигиеническое мероприятие показано пациентам с МВ два или более раз в сутки. Перед проведением

ингаляций в полость носа рекомендовано промывание полости носа 150-200 мл физиологического раствора и использование назальных деконгестантов при выраженной заложенности носа. Кохрановский метаанализ позволил сделать вывод о том, что качество жизни у пациентов с ХРС улучшается при использовании промывания полости носа [15].

Как известно, 7% гипертонический раствор натрия хлорида показал свою эффективность в лечении легочной патологии, поскольку повышает осмотический градиент мокроты и способствует притоку и удержанию в ней молекул воды. Эта лечебная составляющая необходима для повышения текучести назального секрета: как его верхнего, более вязкого слоя – геля, так и более жидкого, нижнего слоя – золя, в который погружены реснички эпителия. Следовательно, увлажнение слизи в просвете ОНП приводит к восстановлению мукоцилиарного транспорта. В виду высокой чувствительности реснитчатого эпителия ВОДП к химическим раздражителям (к которым относится 7% хлорид натрия), и возможности ожога слизистой при его применении, в рутинной ЛОР-практике для полости носа и ОНП применяется 2 или 2,7% хлорид натрия. Согласно рекомендациям Национального Консенсуса по МВ от 2019г., для ингаляций в зону ВОДП применим стерильный 2% или 3% раствор натрия хлорида согласно индивидуальной переносимости пациентом [16]. Ежедневное применение 1,5-2 мл 2-3% натрия хлорида в каждую половину носа через компрессорный небулайзер с пульсирующим режимом подачи аэрозоля эффективно и хорошо переносится пациентами [13]. Для ингаляций также удобен в использовании 3% раствор хлорида натрия в сочетании с гиалуруновой кислотой (препарат ингасолин), что усиливает увлажняющий эффект.

Муколитики широко применяются при лечении МВ. Для дыхательных путей при МВ применимы только топические препараты, доказана неэффективность системных муколитиков [3,17]. В ходе исследований, проведенных Мартыновой И.В. (2012) [17] и Mainz J. (2014)

[8], была доказана эффективность лечения МВ-зависимого ХРС путем применения рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы (ДНАзы) - дорназы α - через компрессорную ингаляционную систему в область ОНП как муколитического и противовоспалительного препарата. Препарат, согласно инструкции, может применяться у взрослых пациентов в дозировках по 2,5 мг в сутки одновременно в НОДП и ВОДП длительными курсами или непрерывно (длительность курсов подбирается индивидуально в зависимости от тяжести течения заболевания). Для ингаляции в полость носа используется по 1,25 мг в каждую половину носа 1 раз в сутки.

Антибактериальные препараты в зону ВОДП должны назначаться строго после проведения микробиологического исследования отделяемого ОНП, взятого интраоперационно или полученного при пункции верхнечелюстных пазух, поскольку микробный пейзаж ВОДП и НОДП часто имеет различия в видовом составе и/или в чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Определяющим фактором в назначении антибиотика является показатель чувствительности к ним выделенных микроорганизмов.

Предварительное проведение расширенной («full») FESS со вскрытием передних и задних решетчатых клеток, наложением максимально широкой антростомы (не менее 7мм) с верхнечелюстной пазухой через средний носовой ход, сфеноидотомию и фронтотомию по Draf II (при наличии этих пазух) значительно повышает эффективность местной антибактериальной терапии [12,18,19]. Малоинвазивность эндоскопического подхода дает возможность проводить операции даже ослабленным пациентам [20, 21].

Как уже говорилось, для проведения ингаляционной терапии должны назначаться антибактериальные препараты, разрешенные к ингаляционному и внутривполостному введению с учетом микробного

пейзажа околоносовых пазух [12, 22]. Такой способ доставки препарата предпочтителен для пациентов с МВ, поскольку, являясь безопасным и не повышая системной концентрации антибиотика в крови, позволяет значительно повысить содержание антибиотика на поверхности слизистой ВОДП, что значительно повышает возможности к подавлению роста патогенных бактерий. Проведение топической антибиотикотерапии через небулайзер не требует понижения дозировок антибиотиков, получаемых пациентом системно.

Рациональный подбор антибактериального препарата для взрослых больных МВ с учетом видового состава микробного пейзажа показан в таблице 1 («Подбор местной антибактериальной терапии для лечения хронического риносинусита»). Препарат назначается интраназально ингаляционно в период перерыва ингаляций антибиотика в НОДП. Во избежание превышения рекомендованной суммарной дозы препаратов рекомендуется их назначение курсами по 28 дней с перерывами 28 дней (во время перерыва проходит курс ингаляций антибиотиков в НОДП). Доза в каждую половину носа равняется половине суммарной дозы в ВОДП. Длительность лечения подбирается индивидуально путем проведения консилиума пульмонолога, оториноларинголога с привлечением клинического фармаколога.

Таблица 1 – Подбор местной антибактериальной терапии для лечения хронического риносинусита

представители микробной флоры	топический антибактериальный препарат	суточная дозировка (по ½ дозы в каждую половину носа)
<i>S.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i>	тобрамицин	300 мг/1 раз в сутки
	диоксидин 1%	4 мл/1 раз в сутки

	(антибактериальный химиопрепарат)	
<i>P.aeruginosa</i>	колистиметат натрия	2 млн. ЕД/сутки/1 раз в сутки
<i>B.ceracia complex,</i> <i>Achromobacter spp.,</i> <i>S.aureus</i>	тиамфеникол	500 мг/по ½ дозы 2 раза в сутки

4.4. Алгоритм лечения ХРС с применением компрессорных ингаляционных систем

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

Все пациенты с момента установки диагноза «муковисцидоз» должны наблюдаться отоларингологом. Для взрослых пациентов: выполняется инструментальный осмотр ЛОР-органов; тщательный сбор анамнеза, жалоб на патологию ВОДП, эндоскопия полости носа и носоглотки, тимпанометрия и аудиометрия, компьютерная томография КТ околоносовых пазух (МСКТ или КЛКТ) или анализ предоставленных результатов КТ ОНП. После оценки КТ ОНП с согласия пациента с целью забора содержимого для микробиологического исследования необходимо проведение диагностической пункции верхнечелюстной пазухи (или обеих пазух), материал должен быть исследован культуральным методом с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. На следующем визите пациенту назначаются ИнГКС в виде назального спрея длительным курсом (максимум 12 месяцев), при наличии показаний проводится подготовка к санирующей эндоскопической операции на околоносовых пазухах.

Перед полисинусотомией пациент должен получить курс антибактериальной терапии под наблюдением пульмонолога с проведением оценки легочного статуса. После подготовки к операции

пациент госпитализируется в отоларингологический стационар, где ему выполняются расширенная эндоскопическая полисинусотомия (и септопластика – по показаниям). В послеоперационном периоде пациент с первых суток получает базисную ингаляционную терапию легочной патологии, внутривенно 10 суток – антибактериальную терапию широкого спектра действия в повышенных дозировках (цефтазидим 9 г в сутки или меропенем 6 г в сутки). В течение раннего послеоперационного периода проводятся промывания полости носа и околоносовых пазух физиологическим раствором с антибиотиком. После выписки из стационара пациент с 14-х суток после операции начинает применение ИнГКС (в виде назального спрея) и муколитической и антибактериальной терапии через компрессорный небулайзер с пульсирующей подачей аэрозоля в полость носа и ОНП.

Контрольная КТ ОНП проводится не ранее чем через 6 месяцев после операции, повторная диагностическая пункция верхнечелюстной пазухи с забором содержимого для культурального исследования проводится через 6 месяцев после операции, далее – через год. На основании полученных данных проводится коррекция индивидуальной схемы лечения. Алгоритм представлен на рисунке 4.

Алгоритм ведения взрослых больных муковисцидозом с хроническим риносинуситом.

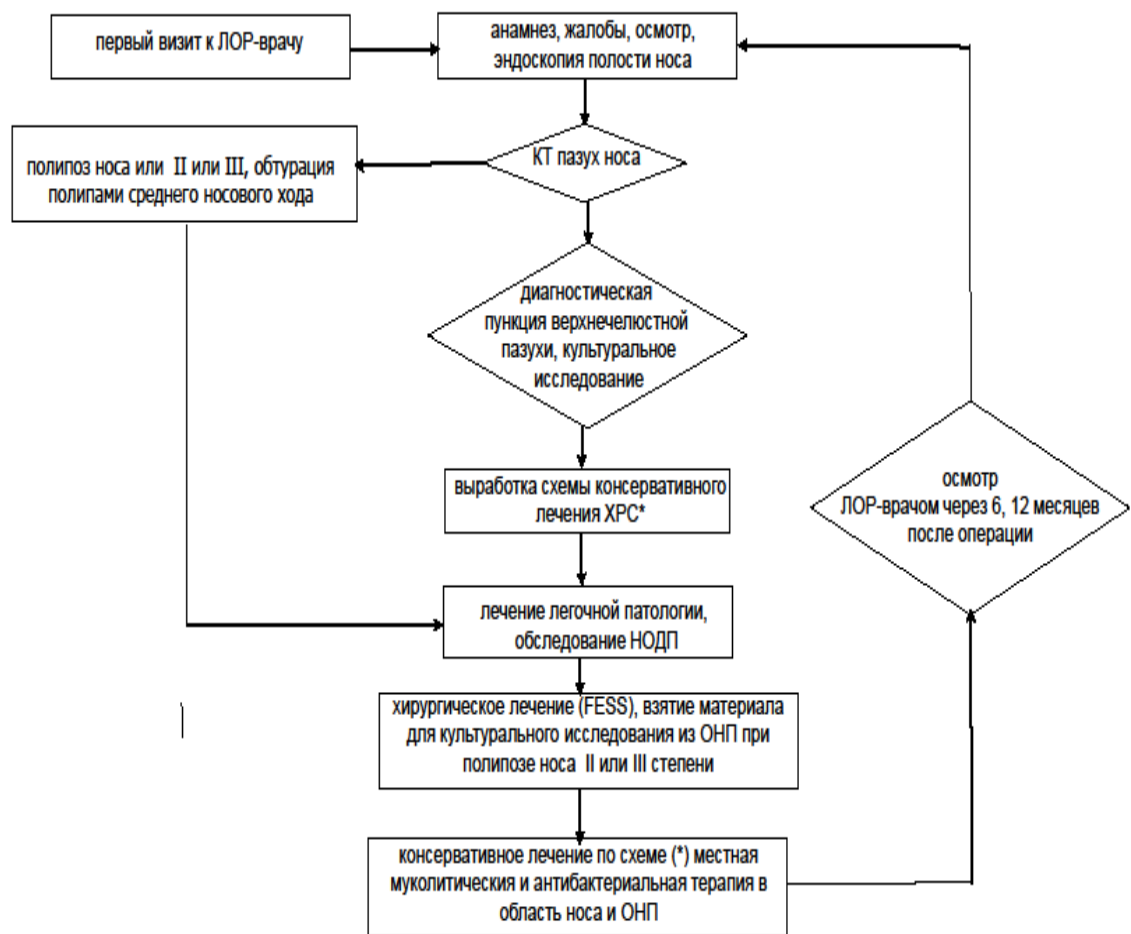


Рисунок 4. Алгоритм ведения взрослых больных муковисцидозом с хроническим риносинуситом (*ингаляционная терапия в область ВОДП с применением компрессорной ингаляционной системы с пульсирующей подачей аэрозоля в зону ОНП)

5. Оценка результатов лечения ХРС (жалобы пациентов, результаты КТ околоносовых пазух, микробный пейзаж околоносовых пазух, функция носового дыхания, показатель сатурации гемоглобина периферической крови кислородом)

В 2016-2020гг. нами было выполнено проспективное, открытое, рандомизированное исследование в двух параллельных группах в течение 12 месяцев [13]. Исследование было одобрено Комитетом по этике

Сеченовского Университета и проведено на базе лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России и на кафедре Болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) под руководством д.м.н., профессора Свистушкина В.М., научный консультант к.м.н. Амелина Е.Л..

В ходе исследования проводилось определение эффективности лечения ХРС с двусторонними полипами носа II степени у взрослых больных МВ с использованием компрессорной ингаляционной системы с пульсирующей подачей аэрозоля в зону ОНП по:

- 1) влиянию на состояние верхних отделов дыхательных путей;
- 2) влиянию на состояние нижних отделов дыхательных путей и на изменение воспалительных маркеров в периферической крови;
- 3) влиянию на показатель сатурации периферической крови кислородом.

Достоверных различий между двумя группами по 14 человек по возрасту пациентов (средний возраст $23,8 \pm 3,9$ лет), значениям ИМТ, основных показателей спирометрии – ФЖЕЛ и ОФВ-1 не выявлено. Средние показатели сатурации гемоглобина кислородом и количества обострений легочной патологии за год (количества госпитализаций в пульмонологический стационар и курсового применения системных антибактериальных препаратов на дому) в обеих группах достоверно не отличались. Средние значения ИМТ в обеих группах значительно снижены (среднее $17,35 \pm 2,3$ кг/м²). Преобладание тяжелого генотипа наблюдалось в обеих группах: в группе №1 - 64,3%, в группе №2 – 57,1%.

Пациентам двух групп по 14 человек проводилось лечение ХРС по различным протоколам. Первой группе было выполнено хирургическое лечение – расширенная FESS, второй группе пациентов хирургическое лечение на данном этапе не выполнялось. Далее обе группы пациентов в

течение 12 месяцев получали консервативное лечение ХРС по одинаковой схеме: мометазона фуроат в терапевтической дозировке 400 мкг/сутки в полость носа в течение 6 месяцев, ингаляции топических препаратов в область полости носа и ОНП при помощи компрессорной ингаляционной системы с пульсирующей подачей аэрозоля (режим «vibration») ежедневно в течение года. Кратность введения препаратов через компрессорную ингаляционную систему: дорназа альфа 2,5 мг 1 раз в сутки ежедневно, раствор натрия хлорида 3% 4 мл 1 раз в сутки ежедневно, антибактериальная терапия (см. таблицу 1 «Подбор топической антибактериальной терапии для верхних отделов дыхательных путей») с учетом микробного пейзажа ОНП курсами по 28 дней с перерывами 28 дней в течение 12 месяцев.

В начале исследования, через 3, 6 месяцев пациентам обеих групп (n=28) было проведено обследование:

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

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

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

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

5) культуральное исследование мокроты и содержимого верхнечелюстных пазух проводилось в одной из лабораторий: 1) лаборатория микробиологии ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ»; 2) лаборатория молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций НИЦЭМ им. Н.Ф.

Гамалеи. Забор отделяемого из верхнечелюстных пазух проводился методом пункции пазух и промывания их стерильным физиологическим раствором, у пациентов первой группы первый образец из верхнечелюстной пазухи получали интраоперационно.

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

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

Исходно и через год от начала исследования оценивалось количество обострений ХРС и легочной патологии за прошедшие 12 месяцев.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ SPSS-21 (SPSS Inc., США).

Результаты проведенного исследования (лечения ХРС) через 6 месяцев от начала исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты проспективного исследования (через 6 месяцев лечения ХРС)

показатель	группа FESS+консерв. лечения			группа консервативного лечения			
	до лечения	после лечения	уровень значимости	до лечения	после лечения	уровень значимости	
эндоскопические признаки (суммарно, баллы): • отек слизистой носа • количество выделений • гиперемия слизистой носа • цвет выделений	33±1,2	4±3,4	(p<0,05)	32±1,7	25±3,3	(p<0,05)	
затемнение ОНП (по Lund-Mаскау, баллы)	22±2,2	8±2,2	(p<0,05)	22±2,0	19±2,3	(p<0,05)	
мукоцилиарный клиренс (минуты)	104±29,6	42±11,2	(p<0,001)	121±12,5	52±13,7	(p<0,001)	
ПАРМ :	•СОВП (см3/с)	207±74,9	542±167	(p<0,001)	237±88,1	282±108	(p=0,05)
	•ССВП (с x Па/см3)	1±0,8	0,3±0,1	(p<0,001)	1±0,3	0,7±0,3	(p<0,05)
ВАШ «затруднение дыхания»(баллы)	8±0,7	0,9±0,9	(p<0,05)	8±0,5	7,2 ±0,6	(p<0,05)	
ВАШ «снижение обоняния» (баллы)	9±0,8	0,9±0,9	(p<0,05)	8±0,7	6,9±1,1	(p<0,05)	
SNOT-20 (баллы)	76±6,7	22±6,24	(p<0,05)	71±6,5	65,71±7	(p<0,05)	

Таким образом, в группе хирургического и консервативного лечения отчетливо видно понижение отека и гиперемии слизистой оболочки носа, количества и густоты отделяемого в полости носа по данным эндоскопии, ускорение мукоцилиарного клиренса, сохранение нормальных показателей носовой проходимости (по данным ПАРМ) и прозрачности ОНП по данным КТ, достигнутых в ходе хирургического лечения, в этой группе не наблюдалось рецидива полипоза носа после операции.

В группе консервативного лечения, в которой доступ лекарственных препаратов в ОНП был блокирован полипами, на фоне небулайзерной терапии в полости носа наблюдалось значимое уменьшение воспалительных явлений, ускорение мукоцилиарного клиренса. КТ-картина в блокированных полипами пазухах осталась без изменений, показатели носового сопротивления улучшились незначительно.

По данным анкетирования, в группе после хирургического и консервативного лечения значительно улучшились показатели оценки пациентами носового дыхания и обоняния, показатели оценки назальных симптомов и качества жизни по данным опросника SNOT-20. В группе консервативного лечения эти показатели улучшились в гораздо меньшей степени.

При оценке микробного пейзажа ОНП через 6 месяцев от начала исследования во всех случаях в группе консервативного и хирургического лечения при культуральном исследовании аспирата из верхнечелюстных пазух было достигнуто уменьшение количественного определения одного или нескольких возбудителей (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*) или отсутствие определения в посевах патогенного микроорганизма (*Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maitophilia*). В группе только консервативного лечения ни в одном случае не достигнуто количественного понижения обсемененности слизистой верхнечелюстных пазух *P.aeruginosa* и *B.*

serasia complex, что объясняется сохранением анатомической изоляции пазух вследствие обтурации полипами среднего носового хода.

В результате сравнения значений показателей спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1), зарегистрированных в начале исследования и через 6 месяцев наблюдения, не выявлено достоверных различий между обеими группами до и после лечения (по всем показателям $p > 0,05$).

При этом в группе хирургического и консервативного было отмечено значимое повышение значения сатурации гемоглобина кислородом после 6 месяцев комбинированного лечения ХРС: среднее значение SpO_2 составило на старте исследования $92,3 \pm 2,3(\%)$ и $95,9 \pm 1,9(\%)$ через 6 месяцев ($p < 0,001$). В группе консервативного лечения ХРС в течение 6 месяцев показатель SpO_2 не изменился, составив в среднем в группе в начале исследования $92,0 \pm 6,8(\%)$ и через полгода $92,1 \pm 3,7(\%)$ (см. Рисунок 5).

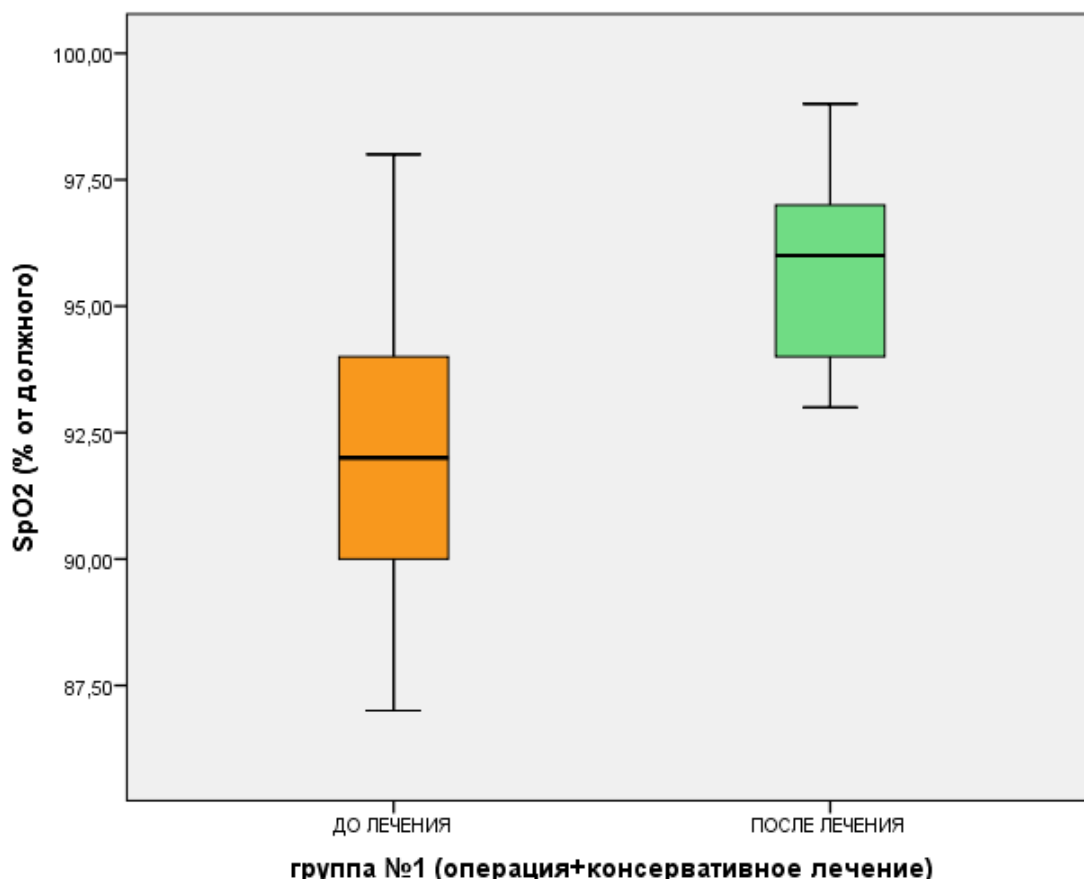


Рисунок 5. Динамика показателя сатурации гемоглобина кислородом в группе хирургического и консервативного лечения через 6 месяцев от начала консервативного лечения.

При оценке количества обострений ХРС в течение года до начала лечения и в течение года после начала лечения в обеих группах было определено значимое снижение этого показателя (в обеих группах $p < 0,001$). В группе хирургического и консервативного лечения отмечено значительное сокращение количества обострений ХРС от исходного значения $5,36 \pm 0,92$ в течение года перед проведением полисинусотомии до $1,64 \pm 1,0$ спустя год ингаляционной терапии после операции. В группе консервативного лечения так же отмечено снижение частоты обострений ХРС от $5,14 \pm 0,94$ до $3,5 \pm 1,16$ в течение года консервативного лечения.

Достоверно снизилось количество обострений легочной патологии за год на фоне лечения ХРС в группе хирургического и консервативного лечения ($p < 0,001$) – (от $6,1 \pm 1,9$ до $3,6 \pm 1,1$). В группе консервативного лечения через год лечения ХРС данный показатель остался на прежнем уровне ($p = 0,87$): $6,1 \pm 0,4$ и $5,6 \pm 0,8$.

Заключение

Таким образом, консервативное лечение ХРС у взрослых больных МВ, включающее применение компрессорных ингаляционных систем с пульсирующей подачей лекарственного аэрозоля в околоносовые пазухи, сочетающее в себе топическую увлажняющую, муколитическую и антибактериальную терапию, положительно влияет на состояние больного, позволяет улучшить показатели носового дыхания, компьютерной томографии ОНП, понизить микробную нагрузку околоносовых пазух, увеличить показатели сатурации гемоглобина кислородом, а также значительно снижает количество обострений ХРС и легочной патологии. При наличии анатомических препятствий для доступа лекарственных препаратов в ОНП показано выполнение предварительного хирургического лечения. Антибактериальная терапия, получаемая пациентами через ингаляционную систему, позволяет увеличить концентрацию антибиотика на поверхности слизистой ОНП, не повышая их общую системную концентрацию в крови, легко переносится пациентами и сочетается с системной антибактериальной терапией.

Условные сокращения

МВ – муковисцидоз

ХРС – хронический риносинусит

ВОДП – верхние отделы дыхательных путей

НОДП – нижние отделы дыхательных путей

ИнГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berkhout M.C. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis / M. C. Berkhout, E. Rijntjes, L. El Bouazzaoui et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2013. № – 12. С. – 525-529. [doi: 10.1016/j.jcf.2013.01.002].
2. Babinski D. Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: not a simple story / D. Babinski, M. Trawinska-Bartnicka // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2008. Т. – 72. № –5. – С. – 619-624. [doi: 10.1016/j.ijporl.2008.01.010].
3. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients/ D.L. Hamilos // In: C. Bachert, A. Bourdin, P. Chanez, eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. – Sheffield: European Respiratory Society, 2017. – С. 48–66 [doi: 10.1183/2312508X.10009616].
4. Boutin S. Comparison of microbiomes from different niches of upper and lower airways in children and adolescents with cystic fibrosis/ S. Boutin, S.Y. Graeber, M. Weitnauer et al. 2015// <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0116029>
5. Rudkjobing, V.B. An exploratory study of microbial diversity in sinus infections of cystic fibrosis patients by molecular methods / V.B. Rudkjobing, K. Aanaes, T.Y. Wolff et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 645-52. [doi: 10.1016/j.jcf.2014.02.008]
6. Lavin, J. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis / Lavin J., Bhushan B., Schroeder J. // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2013. – Т. 77. – С. 686–689. [doi: 10.1016/j.ijporl.2013.01.018].
7. Hayes D. Improvement of sinus disease in cystic fibrosis with ivacaftor therapy / D. Hayes, K.S. McCoy, S.I. Sheikh // *American Journal of respiratory and critical care medicine* 2014. – Т. 190. – №4. – С. 468. [doi: 10.1164/rccm.201403-0595IM.]

8. Mainz, J.G. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis / J.G. Mainz, A. Koitschev // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2012. – Т. 12. – № 2. – С. 163–174. [doi.org/10.1007/s11882-012-0250-y]
9. Weber, S.A.T.. Eosinophilic Cationic Protein as a Marker of Nasal Inflammation in Patients with Cystic Fibrosis / S.A.T. Weber, J. Kiefer J, S. Peters // *Laryngoscope*. – 1999. – Т. 109. – № 10. – С. 1696-1702. [doi: 10.15789/1563-0625-2007-4-5-467-472]
10. Berkhout M. C. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis / M.C. Berkhout, F. Klerx-Melis, W. Fokkens et al. // *Journal Cystic Fibrosis*. – 2016. – Т. 15. – С. 816–824. [doi: 10.1016/j.jcf.2016.03.004].
11. Woodworth, B.A. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development / B.A. Woodworth, C. Ahn, P.A. Flume, R.J. Schlosser // *American Journal of Rhinology*. – 2007. – Т. 21. – № 1. – С. 122 - 127. [doi: 10.2500/ajr.2007.21.2905]
12. Fokkens W.J. EPOS 2020: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. A summary for otorhinolaryngologists / W.J. Fokkens, V.J. Lund, C. Hopkins et al. // *Rhinology*. – February 2020. – V. 58. P. 4, 23, 18, 232, 248. [ISSN:1013-0047]
13. Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Синьков Э.В., Красовский С.А., Афанасьева М.В., Поликарпова С.В., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. Хронический риносинусит у взрослых больных муковисцидозом: клинические проявления и подходы к лечению. // *Пульмонология*, Москва, 2019; 29 (3): С. 311–320.
14. А.А.Чесноков, *Функциональная анатомия ЛОР-органов*. Сургут, 2009г., 191с., с.107-118.
15. Harvey R. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis / R. Harvey, S.A. Hannan, L. Badia et al. // *Cochrane Database Systemic Review*. – 2016– Т. 25. – №4:CD006394. [DOI: 10.1002/14651858.CD006394.pub3]

16. Национальный Консенсус «Муковисцидоз, определение, диагностические критерии, терапия», 2-ой выпуск, координаторы Е.И.Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И.Капранов. Москва, 2019.
17. 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: 14.01.08 и 14.01.03/ Мартынова Ирина Валерьевна. – Москва, 2012. – С. 3-14.
18. Wormald, P.J. The axillary flap approach to the frontal recess / P.J. Wormald // *Laryngoscope*. – 2002. – Т. 113. – С. 494 - 499. [doi.org/10.1097/00005537-200203000-00016]
19. Reilly, J.S. Nasal surgery in children with cystic fibrosis: complications and risk management / J.S. Reilly, M.A. Kenna, S.E. Stool, C.B. Bluestone // *Laryngoscope*. – 1985. – Т. 95. – С. 1491-1493.
20. Albritton F.D. Endoscopic Sinus Surgery in Patients with Cystic Fibrosis: an Analysis of Complications / F.D. Albritton, T.T. Kingdom // *American Journal Rhinology and Allergy*. –2000. – Т. 14. – № 6. – С. 379-385. [ISSN 1050-6586]
21. Robertson, J.M. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis / J.M. Robertson, E.M. Friedman, B.K. Rubin // *Paediatric Respiratory Review*. – 2008. – Т. 9. – № 3. – С. 213–219. [doi: 10.1016/j.prrv.2008.04.003]
22. Moss R.B. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. / R.B. Moss, V.V. King // *Archives Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. – 1995. – Т. 121. – №. 5. – С. 566–572.