

Особенности заболеваний и методы лечения верхних дыхательных путей при муковисцидозе

Г.Л.Шумкова^{1,2}, Е.Л.Амелина², В.М.Свистушкин¹, С.А.Красовский², Н.Ю.Каширская³, Э.В.Синьков¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

3 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Информация об авторах

Шумкова Галина Леонидовна – научный сотрудник Центра муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

Свистушкин Валерий Михайлович – д. м. н., профессор, директор Клиники болезней уха, горла и носа, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Главный внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа России; тел.: (499) 248-55-11; e-mail: svvm3@yandex.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (910) 440-05-63; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Синьков Эдуард Викторович – к. м. н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-55-38; e-mail: 1178461@mail.ru

Резюме

Основной патологией верхних дыхательных путей (ВДП) при муковисцидозе (МВ) является полипозно-гнойный риносинусит. Эта патология развивается в детстве и является следствием микробной контаминации застойной слизи околоносовых пазух с дальнейшим развитием инфекционно-воспалительного процесса и формированием назальных полипов. Наличие хронического очага инфекции в ВДП отрицательно сказывается на течении легочной патологии. Наблюдение оториноларингологом больных данной категории должно проводиться пожизненно, обследование должно включать в себя объективные методы обследования – компьютерную томографию пазух носа, эндоскопию, микробиологическое исследование содержимого назальных синусов. Для повышения эффективности лечения риносинусита при МВ следует объединять топическую ингаляционную терапию и эндоскопические малоинвазивные хирургические методы.

Ключевые слова: муковисцидоз, полипозный риносинусит, патогенез, ингаляционные антибактериальные препараты, дорназа альфа, полипотомия.

Для цитирования: Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Синьков Э.В. Особенности заболеваний и методы лечения верхних дыхательных путей при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 754–761. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-754-761

Treatment of upper airway diseases in patients with cystic fibrosis

Galina L. Shumkova^{1,2}, Elena L. Amelina², Valeriy M. Svistushkin¹, Stanislav A. Krasovskiy², Nataliya Yu. Kashirskaya³, Eduard V. Sin'kov¹

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

3 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

Author information

Galina L. Shumkova, Researcher, Center of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Postgraduate Student at Department of Ear, Nose, and Throat Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

Valeriy M. Svistushkin, Doctor of Medicine, Professor, Director of Clinics of Ear, Nose, and Throat Diseases, Head of Department of Ear, Nose, and Throat Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; Chief Otolaryngologist at the Central Federal District of Russia; tel.: 499) 248-55-11; e-mail: svvm3@yandex.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (910) 440-05-63; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Eduard V. Sin'kov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Ear, Nose, and Throat Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-55-38; e-mail: 1178461@mail.ru

Abstract

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRS NP) is the most prevalent ear, nose, and throat (ENT) disorder in cystic fibrosis (CF) patients. CRS NP can occur in CF children at the age of ≥ 8 months and becomes the chronic disease. Tenacious secret and bacterial infection cause obstruction, edema and hypoxia of paranasal sinuses and contribute to significant morbidity in CF patients. The active monitoring and treatment of CRS NP aimed at improvement of the aeration of paranasal sinuses, mucociliary clearance, and the control of chronic upper airway infection are necessary. Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) may be the method of choice if surgical treatment is considered. FESS facilitates paranasal sinuses drainage. Due to recurrent course of CRS NP in most CF patients, lifelong follow-up by an ENT specialist and postoperative management using topical steroids and/or antibiotics are required.

Key words: purulent rhinosinusitis, cystic fibrosis, nasal polyps, inhalational therapy, sinusotomy.

For citation: Shumkova G.L., Amelina E.L., Svistushkin V.M., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Sin'kov E.V. Treatment of upper airway diseases in patients with cystic fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 754–761 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-754-761

Муковисцидоз (МВ) — генетически обусловленное заболевание, при котором происходит обезвоживание слизистых секретов организма, при этом запускается каскад патологических изменений дыхательного и пищеварительного тракта, ухудшающих качество и сокращающих продолжительность жизни пациентов. Хронические заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) у больных МВ являются важной составной частью патологического процесса респираторной системы. Согласно данным *K. Oomen* [1], заболевания нижних дыхательных путей (НДП), а также носа и околоносовых пазух (ОНП) встречаются у всех больных МВ. Согласно единого мнения, в структуре хронических заболеваний ВДП преобладает гнойно-воспалительная патология полости носа и ОНП вследствие застоя инфицированной густой слизи в этих анатомических резервуарах (см. таблицу). Патология гортани и глотки распространена реже (вероятно, это связано с постоянным проведением местной и системной антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с МВ).

Общие сведения

Основная патология ВДП у больных МВ — полипозно-гнойный риносинусит (ПГРС), который возникает в детском возрасте и встречается у 100 % взрослых и 67 % пациентов детского возраста старше 8 лет¹ [1–9]. Строение респираторного эпителия,

покрывающего поверхность ВДП и НДП, одинаково, следовательно, у пациентов с МВ наряду с бронхиальным деревом в воспалительный процесс вовлекаются отделы ВДП, при этом развивается хронический риносинусит (ХРС), снижается качество жизни, ухудшается прогноз и усугубляется патология легких [1, 3, 10, 11].

Частота встречаемости полипов носа у пациентов с МВ зависит от возраста. Пик роста полипов в полости носа приходится на возрастной интервал от 4 до 12 лет, а после 20 лет встречается реже. Распространенность назального полипоза, по данным разных исследований, у детей составляет от 6 до 48 %, к 10 годам понижаясь уже до 15 % [2, 3, 12, 13]. По данным исследования *M. Berkhout et al.* [2], назальный полипоз у взрослых встречается в 25 % случаев.

Согласно данным Российского регистра, полипы полости носа и ОНП выявлены у 19,6 % (2015) и 20,46 % (2016) пациентов: 18,8 % (2015) и 18,95 % (2016) — детского возраста и 23,9 % (2015) и 28,8 % (2016) взрослых [14, 15].

Голландские ученые в попытке связать генотип и фенотип ПГРС пришли к заключению, что более тяжелое течение ХРС наблюдается у пациентов с мутациями I–III классов [7]. По данным Европейского респираторного общества (2016), высокий риск полипоза носа наблюдается у гомозигот по мутации F508del и носителей других тяжелых мутаций в гене *MBTP* [3].

Таблица
Структура патологии верхних дыхательных путей у больных муковисцидозом
Table
Upper airway diseases in patients with cystic fibrosis

Патология	Распространенность	
	у детей	у взрослых
Хронический риносинусит с / без полипов носа	В возрасте 8–18 лет – 67 % [2]	100 % [1, 3, 4]
Искривление перегородки носа, вазомоторный ринит	Не чаще, чем в основной популяции	
Аденоиды и хронический аденоидит (дети до 8 лет)	Чаще, чем в основной популяции ¹ [2]	Не чаще, чем в основной популяции
Хронический ларингит	Редко	
Хронический тонзиллит	Реже, чем в основной популяции [1, 4]	

¹ Бариляк В.В. Состояние слуха у детей, больных муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2012.

Патогенез

Дисфункция *МВТР* и дефицит катионов натрия назальной слизи приводит к ее сгущению, в особенности – нижнего слоя (золь), в который погружены реснички эпителия, в результате блокируется мукоцилиарный клиренс. При этом застой слизи ОНП и ее бактериальная колонизация с формированием биопленок запускают процесс воспаления, который при длительном течении приводит к перестройке слизистой (потере эпителиоцитами ресничек, истончению базальной мембраны, расширению слизистых желез и утолщению слизистой оболочки с формированием полипов). При этом происходит активный приток в очаг воспаления нейтрофилов, Th1-лимфоцитов, выработка ими цитокинов – интерлейкинов (IL)-1, -3, -6, -8, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), молекул межклеточной адгезии ICAM-1. Гноеродные микроорганизмы сенсбилизируют эпителиальные клетки к TNF- α , затем его разрушают собственные фагоциты [3, 6, 16–18].

Вследствие МВ-обусловленного дефицита бикарбонат-ионов и ионов хлора рН синоназальной слизи сдвигается в кислую сторону, при этом подавляется работа местных иммунных механизмов. Нарушаются процессы аутофагии, понижается содержание в назальном секрете оксида азота (NO), оказывающего прямое цитотоксическое действие на гноеродные бактерии. Значительно снижается функция антимикробных белков слизи дыхательных путей. Происходит инактивация лизоцима, человеческого β -дефенсина-3 и кателицидин-связанного пептида LL-37 (работающих синергично и нейтрализующих *Staphylococcus aureus*) [3, 19], что приводит к инактивации вырабатываемого макрофагами и гранулоцитами назального и бронхопульмонального протеина SPLUNC-1, обладающего противомикробными свойствами в отношении *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Burkholderia cepacia* и блокирующего утечку ионов натрия с поверхности слизистой через эпителиальные натриевые каналы [3, 17]. Вследствие неполноценности механизмов защиты эпителия слизистой оболочки при МВ имеет место ранняя (сразу после рождения) и дальнейшая пожизненная колонизация дыхательных путей гноеродными бактериями. Воспалительный процесс затрагивает всю толщу слизистой ВДП, а также костные стенки ОНП, развивается остеомиелит, что способствует персистенции ПГРС² [16, 17, 20].

Описанные процессы приводят к скоплению вязкого содержимого в просвете ОНП и полости носа. В результате происходит утолщение слизистой ОНП, 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 МВ и формируя отдельный микробиом. Наличие аденоидов в детском возрасте (с 1,5 лет) провоцирует застой слизи в полости носа и носоглотке, развивается аденоидит, усугубляющий течение риносинусита и приводящий к кондуктивной патологии среднего уха [2, 20, 21]. Роль аллергии в патофизиологии полипозного риносинусита у пациентов с МВ неясна. Статистически процент атопии у пациентов с МВ и полипами носа не отличается от такового у лиц без полипов носа и данных по общей популяции [4, 22].

Микробная контаминация ВДП

У детей практически с рождения при посевах из полости носа обнаруживается *S. aureus*. Впоследствии при развитии ПГРС у дошкольников основными возбудителями при посевах из пазух носа являются *S. aureus* и *H. influenzae*. С 8-летнего возраста у детей учащается присоединение синегнойной инфекции [2, 23] с постепенным вытеснением предшествующей флоры более тяжелыми возбудителями. У пациентов с МВ с течением времени микробиота становится менее разнообразной с преобладанием *P. aeruginosa*. По данным, полученным *J. Godoy* (2011) и *M. Berkhout* (2016), синегнойная палочка высевается из секрета ВДП у взрослых в 48–57 % случаев, это самый часто высеваемый из ВДП микроорганизм. Установлено, что *P. aeruginosa* в 4 % случаев продолжает высеваться из ВДП после успешной эрадикации ее из легких, при этом требуются контроль и последующее лечение [24, 25]. При более легком течении ПГРС возможно некоторое разнообразие микробиоты (*S. aureus*, *Escherichia coli*, *H. influenzae*, *Micobacteriae nontuberculosic*, *Acinetobacter*). При тяжелых и осложненных вариантах ПГРС флора становится однородной за счет какого-либо из возбудителей: *B. cepacia complex*, *Achromobacter xylosoxidans*, либо *Stenotrophomonas maltophilia*, резистентность которых к АБТ возрастает с течением времени [2, 3, 25, 26]. Наличие отрицательного влияния постназальной затека на течение легочной болезни и взаимовлияние флоры ВДП и легких до сих пор до конца не выяснено, мнения исследователей расходятся, поскольку исследований с участием больших групп пациентов не проводилось. Немаловажно, что в ОНП, заблокированных при ПГРС, в отличие от легких, вегетируют анаэробы, составляя 44, 8 % всех выделенных микроорганизмов [18].

Грибковая флора ОНП при МВ включает *A. fumigatus*, *Bipolaris spp.*, *Exserohilum spp.*, *Penicillium spp.* и *Candida* [27, 28]. По данным *B. Rosenstein*, *Aspergillus spp.* обнаруживаются в аспиратах из пазух более чем у 40 % больных МВ взрослых [29]. В диагностике этиологии наиболее значимы полимеразная цепная реакция и культуральные методы. Материал для исследования необходимо забирать из полостей

² Рязанцев С.В., ред. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. СПб: Полифорум Групп; 2014.

пазух носа путем промывания или активной аспирации, поскольку микрофлора среднего носового хода и синусов носа существенно различается [3, 17].

Жалобы

Больные МВ (дети и взрослые) предъявляют жалобы на симптомы патологии ВДП всего лишь в 10–15 % случаев, количество собранных жалоб не совпадает с результатами объективных методов обследования, поэтому объективное обследование необходимо проводить всем пациентам. При ПГРС у больных МВ могут встречаться следующие жалобы: заложенность носа (80 %), ринорея (50 %), постназальный затек, кашель (60 %), разлитая головная боль (32 %), боль и чувство тяжести в проекции пазух носа – *facial pain* (50 %), потеря обоняния (25 %). Также имеет место понижение толерантности к физической нагрузке разной степени тяжести [3, 29–32]. По данным исследования *J. Bock* (2017) показано, что сбор жалоб с применением *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT-20) дает гораздо более достоверные и полные данные [32].

Среди объективных методов обследования больных МВ наиболее значимы следующие:

- внешний осмотр (выявляется деформация лицевого скелета: расширение корня носа, гипертелоризм, проптоз);
- передняя риноскопия и эндоскопия полости носа, позволяющие визуализировать гиперемию, отек, а также оценить характер и количество отделяемого [2, 3, 33];
- методы объективной визуализации – мультиспиральная компьютерная томография (КТ), конусно-лучевая КТ и магнитно-резонансная томография для диагностики образований мягких тканей. Затенение всех ОНП у пациентов с МВ определяются с детства даже в случаях бессимптомного течения и считается патогномичным признаком МВ [2, 12]. По данным *M. Berkhout* [2], практически у 100 % обследованных с МВ в возрасте 8 мес. и старше на КТ видно содержимое во всех ОНП. У взрослых больных отмечаются дополнительные КТ-признаки: уменьшение размера либо отсутствие лобных и / или клиновидных пазух, деминерализация крючковидного отростка, выпячивание медиальной стенки верхнечелюстной пазухи в полость носа (под воздействием патологического содержимого пазухи) [2, 34, 35]. Гипоплазия (уменьшение размеров) пазух носа возникает вследствие вторичных нарушений роста при длительном инфекционном процессе. При этом затенение ОНП вне обострения гнойного синусита при МВ носит, как правило, неомогенный характер, имеет неровный верхний контур [2, 12, 36];
- ольфактометрия. По данным исследования *G. Jo-chen*³ показано, что у большинства страдающих

МВ обоняние снижено и полностью отсутствует у 8,6 %.

Лечение полипозно-гнойного риносинусита

Консервативное лечение заключается в применении топических муколитических и антибактериальных препаратов на фоне использования системной АБТ. Методом доставки лекарств в ОНП являются ингаляционные дыхательные системы с компрессорной подачей аэрозоля со специальным режимом. Топические муколитические препараты для разжижения слизистого секрета ВДП возможно применять ежедневно, изучалось также применение таких муколитических препаратов, как дорназа альфа и 3–7%-ный гипертонический раствор хлорида натрия. При местном применении на слизистой ВДП доказана эффективность муколитического препарата Пульмозим (дорназа альфа), что отражено в работах отечественных и зарубежных ученых [3, 37, 38]. В настоящее время доказательств эффективности применения гипертонического раствора для ВДП в виде ингаляций в нос недостаточно, они могут тяжело переноситься во время активных воспалительных явлений, оказывая раздражающее действие на слизистую, поэтому вопрос об их применении должен решаться строго индивидуально с учетом степени переносимости препарата [39]. Эффективность системных муколитических препаратов для лечения ПГРС у пациентов с МВ также не доказана [3].

Ингаляционная АБТ, доставляемая в пазухи через компрессорные ингаляционные системы с режимом для ОНП, является методом, способствующим эрадикации возбудителей [40, 41]. Допустимо применять следующие ингаляционные формы (указана допустимая суточная доза для взрослых): тобрамицин 300 мг, тиамфеникол 1 г, колистин до 2 млн ЕД, 1%-ный диоксидин 3 мл. Курсы ингаляций в синоназальную область следует проводить во время планового перерыва в ингаляционной АБТ легких или в период обострения синусита.

Основу всех стандартизированных схем лечения ХРС как в российских, так и зарубежных протоколах составляют топические глюкокортикостероиды (тГКС). Назальные тГКС широко используются при лечении полипозного риносинусита при МВ для уменьшения размера полипов, что помогает уменьшить патологические симптомы. Эффект терапии основан на противовоспалительном действии на поверхности слизистой оболочки с постепенным всасыванием и минимальной системной биодоступностью (от 0,1 %), минимизацией зарегистрированных побочных эффектов, что позволяет применять тГКС с 2-летнего возраста и длительными курсами (до 1 года); при длительном применении тГКС продемонстрирована их высокая эффективность. Также при использовании тГКС снижаются секреторная

³ Мартынова И.В. Особенности течения хронического риносинусита и его клиническое значение в патологии нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2012.

активность желез и степень сосудистой проницаемости, степень эозинофильного воспаления и синтез лейкотриенов в зоне воздействия, чувствительность рецепторов к гистамину и механическим раздражителям, таким образом воздействуя и на неспецифическую назальную гиперреактивность. Однако при использовании тГКС воздействия на нейтрофилы и макрофаги не наблюдается, поэтому иммунный ответ организма на бактериальную инфекцию никак не изменяется. К применению рекомендован мометазона фуоат, поскольку он не вызывает задержки роста у детей и надпочечниковой недостаточности⁴ [42]. Согласно европейским рекомендациям, при МВ для детей в возрасте от нескольких недель и старше показано применение мометазона 200 мкг в сутки, для взрослых — 400 мкг в сутки интраназально курсом ≥ 2 мес. до достижения значительного уменьшения размеров полипов. По данным исследований, в терапии полипозного риносинусита показан высокий уровень эффективности тГКС [3, 43–45]; С профилактической и лечебной целью тГКС должны применяться у всех пациентов с МВ и полипозным риносинуситом длительными курсами и после хирургического лечения — полипотомии носа и полисинуситомии.

Хирургическое лечение полипозного риносинусита

Основной целью хирургического лечения ПГРС у больных МВ — восстановление адекватного носового дыхания и вентиляции ОНП. Это необходимо для обеспечения оттока содержимого из пазух носа и проникновения туда лекарственных препаратов. Полипотомия носа зачастую не решает указанных проблем, нужен расширенный подход [3, 46]. В мировой практике часто выбирается расширенная функциональная эндоскопическая синус-хирургия (FESS) с широким вскрытием естественных соустьев пазух, также хорошо зарекомендовало себя промывание пазух через соустья растворами антибактериальных препаратов [3, 12].

При внутричерепных и орбитальных осложнениях ПГРС, а также при отсутствии эффекта от проведенной FESS при анатомической недоступности оперируемой зоны показана радикальная операция на ОНП [3, 47]. Планирование оперативного лечения возможно только при наличии КТ-исследования ОНП, позволяющего точно определить объем и ход операции. После операции для профилактики дальнейшего роста полипозной ткани и понижения инфицирования пазух носа пациенты должны получать консервативную терапию, включающие тГКС эндоназально. Санация ОНП показана перед трансплантацией легких для профилактики инфицирования трансплантата [48].

Отмечено, что ПГРС у больных МВ даже после проведения адекватного лечения склонен к рецидивированию в среднем через 3–4 года [32].

Заключение

В случае ХРС у пациентов с МВ в детском, а затем и взрослом возрасте требуется пожизненное наблюдение и лечение ЛОР-врачом. Диагностика риносинусита, так же, как и лечение в целях снижения микробной контаминации ВДП должны быть выполнены как можно раньше. Для этого необходимы обязательное постоянное наблюдение ЛОР-специалистом всех пациентов с установленным диагнозом МВ, ежегодное (по показаниям) проведение КТ ОНП, регулярное выполнение эндоскопии полости носа и носоглотки при осмотре ЛОР-врачом. Лечение воспалительного процесса в зоне полости носа и ОНП должно опираться на данные микробиологического исследования лаважной жидкости из ОНП, сочетать консервативные и хирургические малоинвазивные методики, быть своевременным и адекватным.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Oomen K., April M. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int. J. Otolaryngol.* 2012; 2012: 789572. DOI: 10.1155/2012/789572.
2. Berkhout M.C., Klerx-Melis F., Fokkens W.J. et al. CT abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 816–824. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.03.004.
3. Hamilos D. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66. DOI: 10.1183/2312508X.10009616.
4. Ramsey B.W., Gore E.J., Smith A.L. et al. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143 (6): 662–668. DOI: 10.1001/archpedi.1989.02150180040017.
5. David T.J. Nasal polyposis, opaque paranasal sinuses and usually normal hearing: the otorhinolaryngological features of cystic fibrosis. *J. R. Soc. Med.* 1986; 79 (Suppl. 12): 23–26.
6. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014.
7. Berkhout M., van Rooden C., Rijntjes E. et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: A correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 442–448. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.011.
8. Henriksson G., Westrin K.M., Karpati F. et al. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest.* 2002; 121 (1): 40–47.
9. Batsakis J.G., El-Naggar A.K. Cystic fibrosis and the sinonasal tract. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1996; 105 (4): 329–330. DOI: 10.1177/000348949610500418.
10. Kingdom T.T., Lee K.C., FirSimmons S.C., Cropp G.J. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery.

⁴ Care of children with cystic fibrosis. ENT complications Royal Brompton and Harefield. 2017. Available at: <http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/cystic-fibrosis/clinical-cf-guidelines-care-of-children/other-non-pulmonary-complications-of-cf/ent-complications/>

- Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996; 122 (11): 1209–1213.
11. Mak G.K., Henig N.R. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2001; 21 (1): 51–63.
 12. Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 1996, 106 (12, Pt 1): 1540–1544.
 13. Cuyler J.P., Monaghan A.J. Cystic fibrosis and sinusitis. *J. Otolaryngol.* 1989, 18 (4): 173–175.
 14. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. М.: Медпрактика-М; 2016.
 15. Красовский С.А., Черняк А.В., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. М.: Медпрактика-М; 2018.
 16. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита. *Лечащий врач.* Медицинский научно-практический портал. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436816/>
 17. Национальная ассоциация оториноларингологов. Полипозный риносинусит. КР 316. Клинические рекомендации. 2016. Доступно на: <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii> (in Russian).
 18. Лопатин А.С., ред. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина; 2014. Доступно на: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf
 19. Abou Alaiwa M.H., Reznikov L.R., Gansemer N.D. et al. pH modulates the activity and synergism of the airway surface liquid antimicrobials beta-defensin-3 and LL-37. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (52): 18703–18708. DOI: 10.1073/pnas.1422091112.
 20. Крюков А. И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е. и др. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет.* 2012; (11): 92–96.
 21. Bonestroo H.J., de Winter-de Groot K.M., van der Ent C.K., Arets H.G.M. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: Do not neglect the upper airways. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (2): 130–134. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.01.001.
 22. Nick J.A., Rodman D.M. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11 (6): 513–518.
 23. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И. и др. Персистенция Burchorderia серасия у больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012; (4): 93–98.
 24. Godoy J.M., Godoy A.N., Ribalta G., Largo I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011; 145 (4): 673–676. DOI: 10.1177/0194599811407279.
 25. Berkhout M.C., Rijntjes E., El Bouazzaoui L.H. et al. Importance of bacteriology in upper airways of patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (5): 525–529. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.002.
 26. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; 16 (4): 312–324.
 27. Johansen H.K., Aanaes K., Pressler T. et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 525–531. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.011.
 28. Wise S.K., Kingdom T.T., McKean L. et al. Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. *Am. J. Rhinol.* 2005, 19 (1): 47–51.
 29. Rosenstein B.J., Cutting G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J. Pediatr.* 1998; 132 (4): 589–595.
 30. Gentile V.G., Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope.* 1996, 106 (8): 1005–1009.
 31. Tandon R., Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003, 11 (1): 41–44.
 32. Bock J.M., Schien M., Fischer C. et al. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Pulmonol.* 2017, 52 (2): 167–174. DOI: 10.1002/ppul.23613.
 33. Brihaye P., Jorissen M., Clement P.A. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 1997; 51 (4): 323–337.
 34. Woodworth B.A., Ahn C., Flume P.A., Schlosser R.J. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am. J. Rhinol.* 2007; 21 (1): 122–127.
 35. Muhlebach M.S., Miller M.B., Moore C. et al. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41 (5): 445–451. DOI: 10.1002/ppul.20396.
 36. Shwachman H., Kulczycki L.L., Mueller H.L., Flake C.G. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1962; 30: 389–401.
 37. Mainz J.G., Schien C., Schiller I. et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 461–470. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.02.005.
 38. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway Pseudomonas aeruginosa colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 209–217. DOI: 10.2147/DDDT.S54064.
 39. Mainz J.G., 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): e57–66. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.003.
 40. Marks S.C., Kissner D.G. Management of sinusitis in adult cystic fibrosis. *Am. J. Rhinol.* 2007; 11 (1): 11–14.
 41. Tandon R., Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003, 11 (1) 41–44.
 42. Ильина Н.И., Феденко Е.С., Курбачева О.М. Аллергический ринит: пособие для врачей общей практики и фармацевтов. *Российский аллергологический журнал.* 2004; 3 (прил.). Доступно на: http://rusalljournal.ru/attachment/230_allergicheskijrinit.pdf
 43. Alobid I., Benítez P., Cardelús S. et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2014; 124 (1): 50–56. DOI: 10.1002/lary.24330.
 44. Vaidyanathan S., Barnes M., Williamson P. et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial.

- Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (5): 293–302. DOI: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00003.
45. Hadfield P.J., Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology.* 2000; 38 (2): 63–65.
 46. Raynor E.M., Butler A., Guill M., Bent J.P. 3rd. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000, 126 (5): 581–583.
 47. Yung M.W., Gould G.J., Upton G. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2002, 111 (12, Pt 1): 1081–1086. DOI: 10.1177/000348940211101204.
 48. Nunley D.R., Grgurich W., Iacono A.T. et al. Allograft colonization and infections with pseudomonas in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest.* 1998; 113 (5): 1235–1243.
- Поступила 12.09.18
- ## References
1. Oomen K., April M. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int. J. Otolaryngol.* 2012; 2012: 789572. DOI: 10.1155/2012/789572.
 2. Berkhout M.C., Klerx-Melis F., Fokkens W.J. et al. CT abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 816–824. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.03.004.
 3. Hamilos D. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66. DOI: 10.1183/2312508X.10009616.
 4. Ramsey B.W., Gore E.J., Smith A.L. et al. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143 (6): 662–668. DOI: 10.1001/archpedi.1989.021501800040017.
 5. David T.J. Nasal polyposis, opaque paranasal sinuses and usually normal hearing: the otorhinolaryngological features of cystic fibrosis. *J. R. Soc. Med.* 1986; 79 (Suppl. 12): 23–26.
 6. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. *Cystic Fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
 7. Berkhout M., van Rooden C., Rijntjes E. et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: A correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 442–448. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.011.
 8. Henriksson G., Westrin K.M., Karpati F. et al. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest.* 2002; 121 (1): 40–47.
 9. Batsakis J.G., El-Naggar A.K. Cystic fibrosis and the sinonasal tract. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1996; 105 (4): 329–330. DOI: 10.1177/000348949610500418.
 10. Kingdom T.T., Lee K.C., FirSimmons S.C., Cropp G.J. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996; 122 (11): 1209–1213.
 11. Mak G.K., Henig N.R. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2001; 21 (1): 51–63.
 12. Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 1996, 106 (12, Pt 1): 1540–1544.
 13. Cuyler J.P., Monaghan A.J. Cystic fibrosis and sinusitis. *J. Otolaryngol.* 1989, 18 (4): 173–175.
 14. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., eds. *A Register of Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation*. 2015. Moscow: Medpraktika-M; 2016 (in Russian).
 15. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., eds. *A Register of Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation*. 2016. Moscow: Medpraktika-M; 2018 (in Russian).
 16. Svistushkin V. M., Nikiforova G.N., Pshonkina D.M. Some aspects of chronic rhinosinusitis. *Lechashchiy vrach*. Medical academic and practical portal. Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436816/> (in Russian).
 17. National Association of Otorhinolaryngologists. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. KR 316. Clinical Guidelines*. Available at: <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii> (in Russian).
 18. Lopatin A.S., ed. *Chronic Rhinosinusitis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Clinical Guidelines*. M.: Prakticheskaya meditsina; 2014. Available at: https://www.osp.ru/neicat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf (in Russian).
 19. Abou Alaiwa M.H., Reznikov L.R., Gansemer N.D. et al. pH modulates the activity and synergism of the airway surface liquid antimicrobials beta-defensin-3 and LL-37. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (52): 18703–18708. DOI: 10.1073/pnas.1422091112.
 20. Kryukov A. I., Studeny M.E., Artem'yev M.E. et al. Treatment of rhinosinusitis: possibilities of surgical and non-surgical interventions. *Meditsinskiy sovet.* 2012; (11): 92–96 (in Russian).
 21. Bonestroo H.J., de Winter-de Groot K.M., van der Ent C.K., Arets H.G.M. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: Do not neglect the upper airways. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (2): 130–134. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.01.001.
 22. Nick J.A., Rodman D.M. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11 (6): 513–518.
 23. Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Kapranov N.I. et al. Persistent Burchorderia cepacia infection in patients with cystic fibrosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2012; (4): 93–98 (in Russian).
 24. Godoy J.M., Godoy A.N., Ribalta G., Largo I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011; 145 (4): 673–676. DOI: 10.1177/0194599811407279.
 25. Berkhout M.C., Rijntjes E., El Bouazzaoui L.H. et al. Importance of bacteriology in upper airways of patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (5): 525–529. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.002.
 26. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. Microbiological diagnostic algorithm for chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014; 16 (4): 312–324 (in Russian).
 27. Johansen H.K., Aanaes K., Pressler T. et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 525–531. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.011.
 28. Wise S.K., Kingdom T.T., McKean L. et al. Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. *Am. J. Rhinol.* 2005, 19 (1): 47–51.
 29. Rosenstein B.J., Cutting G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J. Pediatr.* 1998; 132 (4): 589–595.

30. Gentile V.G., Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1996, 106 (8): 1005–1009.
31. Tandon R., Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2003, 11 (1): 41–44.
32. Bock J.M., Schien M., Fischer C. et al. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Pulmonol*. 2017; 52 (2): 167–174. DOI: 10.1002/ppul.23613.
33. Brihaye P., Jorissen M., Clement P.A. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol. Belg*. 1997; 51 (4): 323–337.
34. Woodworth B.A., Ahn C., Flume P.A., Schlosser R.J. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am. J. Rhinol*. 2007; 21 (1): 122–127.
35. Muhlebach M.S., Miller M.B., Moore C. et al. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr. Pulmonol*. 2006; 41 (5): 445–451. DOI: 10.1002/ppul.20396.
36. Shwachman H., Kulczycki L.L., Mueller H.L., Flake C.G. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1962; 30: 389–401.
37. Mainz J.G., Schien C., Schiller I. et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *J. Cyst. Fibros*. 2014; 13 (4): 461–470. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.02.005.
38. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des. Devel. Ther*. 2014; 8: 209–217. DOI: 10.2147/DDDT.S54064.
39. Mainz J.G., 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): e57–66. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.003.
40. Marks S.C., Kissner D.G. Management of sinusitis in adult cystic fibrosis. *Am. J. Rhinol*. 2007; 11 (1): 11–14.
41. Tandon R., Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2003, 11 (1) 41–44.
42. Il'ina N.I., Fedenko E.S., Kurbacheva O.M. Allergic Rhinitis: Practical Handbook for General Practitioners and Pharmacutists. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2004; 3 (Suppl.). Available at: http://rusalljournal.ru/attachment/230_allergicheskiyrinit.pdf (in Russian).
43. Alobid I., Benítez P., Cardelús S. et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2014; 124 (1): 50–56. DOI: 10.1002/lary.24330.
44. Vaidyanathan S., Barnes M., Williamson P. et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2011; 154 (5): 293–302. DOI: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00003.
45. Hadfield P.J., Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology*. 2000; 38 (2): 63–65.
46. Raynor E.M., Butler A., Guill M., Bent J.P. 3rd. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2000, 126 (5): 581–583.
47. Yung M.W., Gould G.J., Upton G. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2002, 111 (12, Pt 1): 1081–1086. DOI: 10.1177/000348940211101204.
48. Nunley D.R., Grgurich W., Iacono A.T. et al. Allograft colonization and infections with *pseudomonas* in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest*. 1998; 113 (5): 1235–1243.

Received September 09, 2018