

Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации

Д.П.Поляков^{1,2}, Н.А.Дайхес^{1,2}, А.С.Юнусов^{1,2}, О.В.Карнеева^{1,2}, А.С.Петров^{3,4} ✉, В.Д.Шерман⁵,
А.В.Черняк⁶, Ю.В.Горина⁷

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»: 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области»: 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф.Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы: 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

⁷ Федеральное государственное автономное учреждение Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Резюме

Хронический риносинусит (ХРС), в т. ч. полипозный (ХПРС), является одним из проявлений муковисцидоза (МВ). Околоносовые пазухи (ОНП) рассматриваются как резервуар патогенной микрофлоры и источник нисходящего инфицирования всего респираторного тракта. Тем не менее патология ОНП обычно оценивается в отрыве от нижних дыхательных путей, как и всего спектра полиорганного поражения при МВ. **Целью** исследования явилась оценка распространенности ХПРС и его взаимной корреляции с другими характеристиками течения МВ у российских детей. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие дети ($n = 2\,216$) от 0 до 18 лет из 81 региона Российской Федерации, состоящие в Регистре больных муковисцидозом в Российской Федерации (2018). Сравнивались показатели, полученные у больных с установленным диагнозом ХПРС ($n = 599$) и лиц без такового ($n = 1\,617$). Оценивались распространенность в зависимости от возраста, половой состав, показатели функции внешнего дыхания (ФВД), нутритивного статуса, микробиологический статус, наличие осложнений, потребность в различных видах терапии, средняя длительность стационарного лечения в течение 1 года. Обработка данных проводилась при помощи методов параметрической и непараметрической статистики. **Результаты.** Установлено, что средняя распространенность ХПРС у детей с МВ, по данным Регистра, составила 27,03 %, при этом отмечена тенденция к ее повышению с возрастом. Зафиксированы следующие достоверные различия между группами: среди детей с ХПРС чаще встречались мутация F508del в гомозиготном состоянии, интермиттирующее и хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентный, метициллинчувствительный), МВ-ассоциированный сахарный диабет с ежедневным использованием инсулина, поражение печени (как с циррозом, так и без такового), остеопороз, более частая потребность в системной антибактериальной и ингаляционной (за исключением бронходилататоров) терапии, а также относительно высокая потребность в госпитализации. Показатели ФВД (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированная жизненная емкость легких) и индекс массы тела неожиданно оказались выше у пациентов с назальным полипозом, что, вероятно, связано с ограничением состава исследуемых групп детским возрастом и отсутствием анализа показателей ФВД в возрастных группах детей и подростков. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать ХПРС в качестве негативного предиктора течения МВ, при этом требуется внимание со стороны не только специалистов по МВ и оториноларингологов, но и их междисциплинарное взаимодействие.

Ключевые слова: муковисцидоз, кистозный фиброз, хронический риносинусит, назальный полипоз, функция внешнего дыхания, дети.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы благодарят оргкомитет проекта «Регистр больных муковисцидозом РФ» и врачей региональных центров муковисцидоза за подготовку данных для регистра.

Для цитирования: Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Петров А.С., Шерман В.Д., Черняк А.В., Горина Ю.В. Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2021; 31 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215

Chronic polypous rhinosinusitis and lung function in the profile of multi-organ pathology in children with cystic fibrosis in the Russian Federation

Dmitriy P. Polyakov^{1,2}, Nikolay A. Daykhes^{1,2}, Adnan S. Yunusov^{1,2}, Olga V. Karneeva^{1,2},
Aleksandr S. Petrov^{3,4} ✉, Viktoriya D. Sherman⁵, Aleksandr V. Chernyak⁶, Yuliya V. Gorinova⁷

- ¹ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Volokolamskoe shosse 30 build. 2, Moscow, 123182, Russia
- ² N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ³ Moscow Region Children's Clinical Multidisciplinary Center: ul. Komintern 24A build.1, Mytishchi, Moscow Region, 1141007, Russia
- ⁴ N.F.Filatov Moscow State Pediatric Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Sadovaya-Kudrinskaya 15, Moscow, 123001, Russia
- ⁵ Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Center for Medical Genetics": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia
- ⁶ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia
- ⁷ National Medical Research Center for Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: Lomonosovskiy prosp. 2 build. 1, Moscow, 119296, Russia

Abstract

Chronic rhinosinusitis (CRS), including chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), is one of the manifestations of cystic fibrosis (CF). The paranasal sinuses (PNS) are considered as a reservoir of pathogenic microflora and a source of descending infection of the entire respiratory tract. Nevertheless, paranasal sinuses pathology is usually assessed in isolation from both the lower respiratory tract and the entire spectrum of multiple organ damage in CF. **Aim.** To determine the prevalence of CRSwNP and its correlation with other characteristics of CF in children in Russia. **Methods.** The study included data of 2216 children from 0 to 18 years old from 81 regions of the Russian Federation from the Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation for 2018. Children with an established diagnosis of CRSwNP ($n = 599$) were compared to those without this condition ($n = 1\,617$). The prevalence was assessed in the subgroups by age, sex, respiratory function, nutritional status, microbiological status, complications, the need for various therapies, and the average duration of inpatient treatment during the year. The statistical analysis included parametric and nonparametric tests. **Results.** According to the Registry, the average prevalence of CRSwNP among children with CF was 27.03% and tended to increase with age. Children with CRSwNP had statistically significant higher incidence of homozygous F508del mutation, more common intermittent and chronic infection with *P. aeruginosa*, *S. aureus* (MSSA and MRSA), cystic fibrosis-associated diabetes mellitus with daily use of insulin, liver damage (as with or without cirrhosis), osteoporosis, a more frequent need for systemic antibacterial and inhalation (except for bronchodilators) therapy, as well as a relatively high need for hospital stay. Unexpectedly, the respiratory function indicators (FEV₁, %, FVC, %) and body mass index turned out to be higher in the group of patients with nasal polyposis. A likely explanation is that the study included only children, and the lung function was not analyzed in the children and adolescents. **Conclusion.** The results suggest that CRSwNP is a predictor of adverse course of CF and requires attention from CF specialists and otorhinolaryngologists, as well as interdisciplinary collaborations.

Key words: cystic fibrosis, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, lung function, children.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interest.

Funding. The study had no sponsor.

Acknowledgments. The authors are grateful to the organizing committee of the project "Registry of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation" and the physicians of the regional cystic fibrosis centers for preparing data for the register.

For citation: Polyakov D.P., Daykhes N.A., Yunusov A.S., Karneeva O.V., Petrov A.S., Sherman V.D., Chernyak A.V., Gorinova Yu.V. Chronic polypous rhinosinusitis and lung function in the profile of multi-organ pathology in children with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (2): 207–215 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-207-215

Одним из проявлений муковисцидоза (МВ) наряду с хроническим бронхолегочным процессом, панкреатической недостаточностью, патологией гепатобилиарной и репродуктивной систем является хронический риносинусит (ХРС). По разным данным, поражение околоносовых пазух (ОНП) отмечается у 18,7–100 % больных МВ [1]. Подобный разброс показателей объясняется вариативностью критериев постановки диагноза (опросники, рентгенологические или эндоскопические данные), а также разным возрастом включенных в исследования пациентов. Роль поражения синоназальной области при МВ сложно переоценить. В первую очередь, ОНП, по данным большинства исследований, служат источником нисходящей бактериальной (а иногда и грибковой) контаминации бронхов и легких, приводя к прогрессивной смене патогенов в сторону более агрессивных возбудителей [2, 3]. Дискутабельным остается вопрос об одномоментной или последовательной нисходящей контаминации верхних и нижних дыхательных путей.

В работе O.Cioufu et al. (2013) сравнивались генетическая однородность колоний *Pseudomonas aeruginosa* в ОНП и трансплантированных, изначально не контаминированных легких пациентов с МВ. Сходный генотип бактерий обнаружен в материале, полученном из верхнечелюстных пазух и при бронхоальвеолярном

лаваже, при этом подтвердилась гипотеза о нисходящем инфицировании, что позволяет рассматривать ОНП при МВ в качестве основного резервуара патогенной микрофлоры [3]. С другой стороны, в подтверждение данной гипотезы доказан положительный эффект хирургического и консервативного лечения ХРС на течение бронхолегочного процесса при МВ [4]. В исследовании S.Khalfoun et al. продемонстрирован положительный эффект хирургической санации ОНП по показателям объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у лиц со среднетяжелым и тяжелым бронхолегочным поражением [5]. Однако по данным 3 имеющихся на сегодняшний день систематических обзоров, посвященных эффективности риносинусохирургии при МВ, однозначный вывод о влиянии лечения ХРС на состояние легких отсутствует [6–8].

Помимо инфекционной составляющей, проявления ХРС снижают качество жизни пациентов [9]; постоянное ротовое дыхание вследствие хронической назальной обструкции оказывает прямое повреждающее действие на скомпрометированную бронхолегочную систему за счет отсутствия адекватного физиологического кондиционирования воздуха в полости носа и ОНП [10, 11], а сопровождающие ХРС обонятельные

расстройства потенциально могут оказывать влияние на пищевое поведение пациентов и тем самым усугубить имеющиеся нарушения нутритивного статуса [12].

Тем не менее внимание лечащих врачей — специалистов по МВ — традиционно сфокусировано на патологии легких и желудочно-кишечного тракта как наиболее тяжелых проявлениях МВ, а осведомленность о диагностической и лечебной тактике в отношении ХРС остается недостаточной. Одной из причин подобной ситуации является отсутствие должной степени междисциплинарного взаимодействия между специалистами по МВ (чаще всего пульмонологами) и оториноларингологами. Появляющиеся в последнее время в России и за рубежом публикации и исследовательские работы по ЛОР-патологии у пациентов с МВ ориентированы прежде всего на оториноларингологическую аудиторию и посвящены сугубо специальным ринологическим и ринохирургическим аспектам, при этом также рассматривается проблема поражения синоназальной области в отрыве от всего комплекса полиорганной патологии при МВ. Данный подход лишен цельности не только с фундаментальных научных позиций, но и с практической точки зрения. Так, например, при подготовке к ринохирургическому лечению, выполняемому в детском возрасте только под общим обезболиванием, врачу-анестезиологу необходимо учесть весь комплекс соматической патологии, включая функции легких и печени. При анализе баз данных отечественных и зарубежных изданий не обнаружено ни одной работы, посвященной комплексной оценке ХРС в составе полного спектра легочных и внелегочных проявлений МВ.

С внедрением в 2006 г. массового скрининга новорожденных и созданием национального Регистра больных муковисцидозом в Российской Федерации появилась возможность многофакторного корреляционного анализа большого числа характеристик, оказывающих влияние на течение и прогнозы при МВ. В связи с этим на основании данных Регистра больных МВ в РФ (2018) выполнено ретроспективное исследование, целью которого явилась оценка распространенности ХРС и его взаимной корреляции с другими характеристиками течения МВ у российских детей.

Материалы и методы

Использованы данные Регистра больных МВ в РФ (2018), формат которого соответствует европейскому [13]. Проект Регистра больных МВ в РФ 20.12.12 одобрен Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова». Всеми пациентами с МВ и / или их представителями подписано добровольное информированное согласие.

В исследовании принимали участие 2 216 детей из 2 366 состоящих в Регистре больных МВ в РФ (2018) от 0 до 18 лет, проживающих в 81 регионе Российской Федерации. Диагноз установлен на основании рекомендаций национального консенсуса и клинических

рекомендаций [14]. Сравнение параметров производилось между группой детей ($n = 599$) с установленным диагнозом полипозный ХРС (ХПРС) и лиц ($n = 1\,617$) без такового. При анализе не учитывались данные о больных МВ, состоящих в Регистре больных МВ в РФ ($n = 150$), у которых отсутствовали сведения о наличии у них ХПРС.

Сравнение проводилось по следующим параметрам:

- пол;
- возраст;
- генетические характеристики (распространенность «мягких» генотипов и гомозигот по F508del);
- микробиологический статус (интермиттирующее или персистирующее выделение *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (в т. ч. метициллинрезистентный (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) — MRSA, *Burkholderia cepacia* complex, *Haemophilus influenzae*, нетуберкулезная микобактерия, *Sternotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, неферментирующая грамотрицательная флора);
- распространенность осложнений (меконияльный илеус, аллергический бронхолегочный аспергиллез, синдром дистальной интестинальной обструкции, синдром псевдо-Барттера, сахарный диабет с ежедневным применением инсулина, поражение печени (в т. ч. цирроз), остеопороз);
- потребность и средняя длительность пребывания в стационаре, а также влияние на показатели бронхолегочного поражения (ОФВ₁, ФЖЕЛ) и нутритивный статус (показатель индекса массы тела — ИМТ).

Помимо этого, сравнивались используемые терапевтические опции (системные антибактериальные препараты (АБП), ингаляционная терапия) как косвенная характеристика тяжести бронхолегочного поражения [15]. Принято решение не включать в анализ такие данные, как возраст установления диагноза, организационные особенности молекулярно-генетической диагностики и ряд других параметров, не характерных для клинического течения самого заболевания.

Состояние функции легких анализировались по показателям ФЖЕЛ и ОФВ₁ (л), однако для здоровых людей того же возраста, пола, роста, расы оценка проводилась в процентах от должной величины. Использованы нормальные показатели для данной популяции — должные величины по *G. Polgar et al.* (1971) для детей [16] и рабочей группы Европейского сообщества стали и угля (*European Coal and Steel Community* — ECCS, 1993) — для взрослых [17]. Нутритивный статус больных рассчитывался на основании данных массы тела, роста и возраста и оценивался с помощью ИМТ (масса (кг) / рост (м)²) [18]. Расчет перцентилей ИМТ проводился при помощи программ Всемирной организации здравоохранения (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/> / <http://www.who.int/growthref/tools/en/>).

Генетические исследования гена *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — трансмембранный регуляторный белок МВ) проводились путем определения аллельной частоты всех обнаруженных мута-

ций, идентификации степени тяжести генотипа (для «тяжелого» генотипа обязательным являлось наличие мутации I–III класса, для «мягкого» – хотя бы 1 мутации IV–VI класса) [18].

Материалом исследования являлась ДНК больных МВ. Использовался метод выделения тотальной ДНК из цельной крови пациентов стандартным методом фенолхлороформной экстракции; метод генотипирования полиморфных вариантов генов с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. ДНК-диагностика проводилась согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» [19].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica v. 10* (*StatSoft, Inc.*, США).

В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). Число пациентов (n) и частота встречаемости (%) использовались для категориальных переменных. При сравнении средних значений или Me применялись t -критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средняя распространенность ХПРС среди детей с МВ, по данным Регистра (2018) составила 27,03 % и имеет закономерную тенденцию к росту с возрастом – от 0 % у детей в возрасте 1 года до 45,33 % – в возрасте 16 лет.

Динамика распространенности ХПРС в зависимости от возраста представлена на рисунке. Различий между группами по половому составу не зафиксировано.

Оцениваемые параметры большей частью достоверно коррелировали с развитием ХПРС (см. таблицу). Несмотря на отсутствие достоверной разницы между распространенностью «мягких» и «тяжелых» генотипов в сравниваемых группах, наиболее распространенная мутация F508del в гомозиготном состоянии (относящаяся ко II – «тяжелому» классу) чаще встречалась у больных ХПРС ($p = 0,037$).

При сравнении показателей функции внешнего дыхания (ФВД) получены следующие результаты: средняя ФЖЕЛ у детей с назальным полипозом составила $90,81 \pm 19,85$ %, у детей без полипоза – $85,77 \pm 20,07$ % ($p = 0,004$); ОФВ₁ – $87,89 \pm 21,92$ и $83,02 \pm 22,52$ % соответственно ($p = 0,0046$), при этом сравнение объемных показателей (мл) представлялось нецелесообразным в связи с разнородной по антропометрическим характеристикам группой детей 6–18 лет, у которых проводилась спирометрия.

Достоверно различался и микробиологический статус пациентов, основанный на выделении патогенной микрофлоры из нижних дыхательных путей. Так, у детей с верифицированным ХПРС чаще отмечалось хроническое и интермиттирующее инфицирование *P. aeruginosa* ($p < 0,01$; $p = 0,023$ соответственно), *S. aureus* ($p < 0,01$), включая MRSA ($p = 0,01$), при этом частота выделения *B. cepacia complex*, нетуберкулезной микобактерии, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* и неферментирующей грамотрицательной флоры у детей с ХПРС также превышала таковую у пациентов без назального полипоза, однако различия оказались недостоверными ($p = 0,51$; $p = 0,51$; $p = 0,27$; $p = 0,07$; $p = 0,79$ соответственно). Среди осложнений МВ со стороны других органов и систем в группе пациентов с ХПРС достоверно чаще встречались сахарный диабет с потребо-

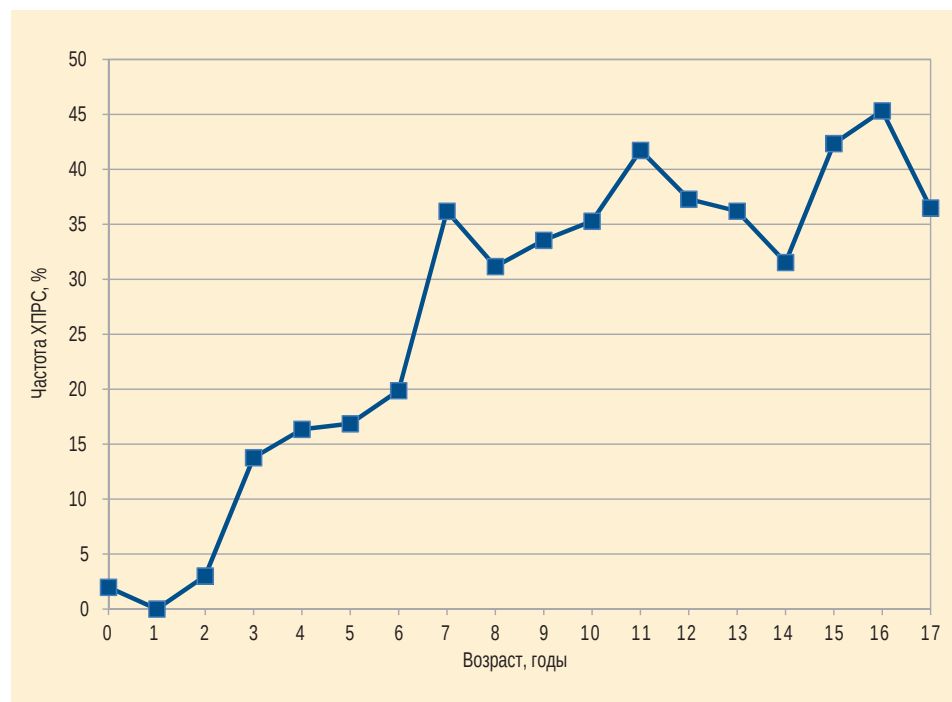


Рисунок. Динамика распространенности хронического полипозного риносинусита у детей с муковисцидозом в зависимости от возраста
Примечание: ХПРС – хронический полипозный риносинусит.
Figure. Prevalence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in children with cystic fibrosis depending on the age

стью в ежедневном применении инсулина ($p < 0,01$), поражения печени ($p < 0,01$) как с формированием цирроза с портальной гипертензией и гиперспленизмом ($p < 0,01$), так и без такового ($p < 0,01$), остеопороз ($p < 0,01$). При этом в отношении таких проявлений МВ, как мекониевый илеус, аллергический бронхолегочный аспергиллез и синдром дистальной кишечной обструкции подобных различий между группами не зафиксировано. Напротив, синдром потери солей (псевдо-Барттер) значительно чаще регистрировался у пациентов без полипозной трансформации ОНП ($p < 0,01$). В схеме лечения пациентов с ХПРС значимо чаще использовались длительные (> 3 мес.) курсы внутривенной антибактериальной терапии (АБТ) ($p < 0,01$) и пероральных макролидов ($p = 0,02$), а также все виды ингаляционной терапии (гипертонический солевой раствор ($p < 0,01$), ингаляционные АБП ($p < 0,01$), дорназа альфа ($p < 0,01$), ингаляционные глюкокортикостероиды ($p < 0,01$)) за исключением бронходилататоров, которые назначались с равной частотой в обеих группах (44,01 и 45,63 % соответственно). Также не отмечено различий в потребности в дотации кислорода между группами пациентов с ХПРС (1,68 %) и без такового (1,36 %) ($p = 0,59$). Относительно большая лечебная нагрузка на группу детей с ХПРС нашла свое отражение в общей длительности госпитализации — $31,46 \pm 13,01$ дня vs $23,01 \pm 13,02$ дня у детей без ХПРС ($p < 0,01$).

Средний ИМТ в группе детей с ХПРС и без такового составил $16,18 \pm 2,32$ и $15,85 \pm 3,80$ соответственно ($p < 0,01$). Таким образом, показатели ФВД и нутритивного статуса неожиданно оказались лучше у детей с ХПРС на фоне МВ.

Обсуждение

Полипозный риносинусит у российских детей с МВ, по данным Регистра (2018), встречается с частотой 27 % и имеет тенденцию к экспоненциальному росту в дошкольном и младшем школьном возрасте, достигая распространенности 45 % в 16–18 лет, что согласуется с данными ряда зарубежных исследований. Аналогичные результаты получены *S.Schraven et al.* в сопоставимых возрастных группах в Германии [13], однако иногда ХПРС в силу определенной подмены понятий отождествляется с ХРС. Учитывая, что распространенность последнего на фоне МВ с самого раннего детства стремится к 100 %, можно думать о некоторой общей гиподиагностике патологии ОНП при МВ.

При этом ХПРС, согласно полученным данным, рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор в отношении течения бронхолегочного поражения по нескольким причинам. Во-первых, встречаемость наиболее частого генетического варианта гена *CFTR* F508del в гомозиготном состоянии, отно-

Таблица

Результаты сравнения показателей (по которым выявлена достоверная корреляция) у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и без такового

Table

Comparison of groups of children with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and without one (only the indicators with a significant correlation)

Показатель	Дети с ХПРС	Дети без ХПРС	p-value
	n = 599	n = 1 617	
Генотип F508del/F508del	197 (34,08)	464 (30,45)	0,03685
<i>P. aeruginosa</i> , хроническое инфицирование	203 (34,18)	364 (22,89)	0,00000
<i>P. aeruginosa</i> , интермиттирующее течение	116 (20,14)	250 (15,97)	0,02322
Инфицирование <i>S. aureus</i>	406 (68,47)	905 (56,78)	0,00000
Инфицирование MRSA	31 (5,28)	47 (2,97)	0,01007
Синдром псевдо-Барттера	6 (1,01)	78 (4,84)	0,00003
Сахарный диабет с ежедневным применением инсулина	19 (3,19)	13 (0,8)	0,00003
Поражение печени	171 (28,64)	259 (16,05)	0,00000
Цирроз печени с портальной гипертензией и гиперспленизмом	54 (9,05)	87 (5,39)	0,00178
Поражение печени без цирроза	117 (19,6)	172 (10,66)	0,00000
Остеопороз	23 (5,32)	25 (2,21)	0,00137
Внутривенные АБП > 3 мес.	232 (39,26)	455 (28,21)	0,00000
Макролиды внутрь > 3 мес.	203 (34,29)	464 (29,05)	0,01806
Ингаляции гипертонического раствора > 3 мес.	486 (81,96)	1 107 (69,01)	0,00000
Ингаляционные АБП > 3 мес.	332 (55,89)	618 (38,36)	0,00000
Дорназа-альфа	595 (99,5)	1 570 (97,27)	0,00126
иГКС > 3 мес.	97 (16,22)	167 (10,35)	0,00015

Примечание: MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный *S. aureus*; ХПРС – хронический полипозный риносинусит; АБП – антибактериальные препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

сящегося к «тяжелым» мутациям [18], среди пациентов детского возраста с назальным полипозом выше. Во-вторых, микробиологический статус дыхательного тракта пациентов с ХПРС представляется достоверно худшим за счет более частого инфицирования основными бактериальными патогенами, которыми обусловлено прогрессирование бронхолегочного процесса при МВ, — *P. aeruginosa*, *S. aureus* (как метициллинчувствительными (*methicillin-sensitive* — MSSA), так и MRSA). В-третьих, продемонстрированная достоверно большая потребность в системной АБТ опять же свидетельствует о более тяжелом поражении нижних отделов респираторного тракта у пациентов с ХПРС и соотносится с более высокой средней длительностью пребывания в стационаре у больных этой группы. С одной стороны, в каждом конкретном случае объем терапии не всегда коррелирует с тяжестью поражения, а иногда является отражением региональных особенностей лекарственного обеспечения и других субъективных факторов. С другой стороны, результаты, полученные на подобной выборке, представляются крайне репрезентативными. Таким образом, согласно описанным закономерностям, еще раз подтверждается связь инфекционно-воспалительного процесса в верхних и нижних отделах дыхательных путей, что по-прежнему позволяет рассматривать ОНП как резервуар патогенной флоры и источник нисходящей контаминации.

Относительная сохранность показателей ФВД у пациентов с ХПРС, на первый взгляд, вступает в противоречие с описанными закономерностями. Вероятно, это связано с ограничением рассматриваемой когорты пациентов детским возрастом, при котором требуется анализ в возрастном континууме, т. е. формирование клинически значимой прогрессирующей дыхательной недостаточности требует определенного времени и может наблюдаться у значимой части пациентов старше 18 лет. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что дети с ХПРС получают более интенсивную ингаляционную терапию в виде муколитических препаратов (дорназа альфа), глюкокортикостероидов и ингаляционных АБП. Недостатком исследования является отсутствие анализа ФВД в группах больных детского и подросткового возраста при ХРС и без такового, что, возможно, явилось бы подтверждением сказанного.

Отсутствие негативного влияния ХПРС на нутритивный статус может иметь сходные объяснения. Помимо этого, согласно последним данным о влиянии системной АБТ на риск увеличения ИМТ, может обсуждаться и подобный механизм, т. к. у пациентов с назальным полипозом отмечена достоверно более высокая лекарственная нагрузка АБП.

Преобладание таких осложнений МВ, как поражение печени, остеопороз, МВ-ассоциированный сахарный диабет у детей с ХПРС вряд ли можно патогенетически объяснить аналогичным образом. Однако свой вклад в развитие этих осложнений явно вносит преобладание гомозигот по варианту F508del. Тем не менее при этом подтверждается возможность рассмотрения назального полипоза в качестве предиктора более тяжелого течения МВ в целом.

Заключение

Таким образом, по данным настоящего анализа установлено, что ХПРС у детей с МВ сопряжен с относительно худшим прогнозом течения бронхолегочного поражения с учетом микрофлоры дыхательного тракта и вызванных ею обострений, при которых требуются постоянная АБТ и госпитализации, и большим числом внелегочных осложнений МВ. Этот факт должен учитываться как лечащими врачами — специалистами по МВ, так и врачами-оториноларингологами, включенными в процесс динамического наблюдения данных пациентов. Усиление междисциплинарного взаимодействия данных врачебных специальностей, включение в штат центров МВ врачей-оториноларингологов, своевременная маршрутизация пациентов в специализированные оториноларингологические стационары II–III уровня для хирургического лечения остаются важной, однако пока не решенной задачей.

Для установления распространенности и влияния на течение МВ не только ХПРС, но и ХРС в целом, требуются дальнейшие исследования.

Литература

1. Schraven S.P., Wehrmann M., Wagner W. et al. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (3): 181–186. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.003.
2. Hansen S.K., Rau M.H., Johansen H.K. et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J.* 2012; 6 (1): 31–45. DOI: 10.1038/ismej.2011.83.
3. Ciofu O., Johansen H.K., Aanaes K. et al. *P. aeruginosa* in the paranasal sinuses and transplanted lungs have a similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 729–736. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.02.004.
4. Aanaes K., Johansen H.K., Skov M. et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients — can chronic lung infections be postponed? *Rhinology.* 2013; 51 (3): 222–230.
5. Khalfoun S., Tumin D., Ghossein M. et al. Improved Lung function after sinus surgery in cystic fibrosis patients with moderate obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018; 158 (2): 381–385. DOI: 10.1177/0194599817739284.
6. Macdonald K.I., Gipsman A., Magit A. et al. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology.* 2012; 50 (4): 360–369. DOI: 10.4193/Rhin11.271.
7. Liang J., Higgins T.S., Ishman S.L. et al. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3 (10): 814–822. DOI: 10.1002/alr.21190.
8. Vlastarakos P.V., Fetta M., Segas J.V. et al. Functional endoscopic sinus surgery improves sinus-re-

lated symptoms and quality of life in children with chronic rhinosinusitis: a systematic analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2013; 52 (12): 1091–1097. DOI: 10.1177/0009922813506489.

9. Xie D.X., Wu J., Kelly K. et al. Evaluating the sinus and Nasal Quality of Life Survey in the pediatric cystic fibrosis patient population. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2017; 102: 133–137. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.09.014.
10. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Белафина П.И. Хронический риносинусит у детей с муковисцидозом: современные тенденции диагностики и лечения. *Российская ринология*. 2018; 26 (4): 17–25. DOI: 10.17116/rostrino20182604117.
11. Ушакова С.Г., Белафина П.И., Симонова О.И., Карнеева О.В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (5): 72–79. Доступно на: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/952>
12. Gysin C., Allothman G.A., Papsin B.C. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30 (6): 481–489. DOI: 10.1002/1099-0496(200012)30:6<481::aid-ppul8>3.0.co;2-n.
13. ECFS. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro> [Accessed: 20.01.2021].
14. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf
15. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Бобровнический и др. Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306.
16. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
17. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 16 (Suppl.): 5–40.
18. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
19. Петрова Н.В., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016; 15 (11): 29–45. Доступно на: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188/165#>

References

1. Schraven S.P., Wehrmann M., Wagner W. et al. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (3): 181–186. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.01.003.
2. Hansen S.K., Rau M.H., Johansen H.K. et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J.* 2012; 6 (1): 31–45. DOI: 10.1038/ismej.2011.83.
3. Ciofu O., Johansen H.K., Aanaes K. et al. *P. aeruginosa* in the paranasal sinuses and transplanted lungs have a similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 729–736. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.02.004.
4. Aanaes K., Johansen H.K., Skov M. et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients – can chronic lung infections be postponed? *Rhinology*. 2013; 51 (3): 222–230.
5. Khalfoun S., Tumin D., Ghossein M. et al. Improved Lung function after sinus surgery in cystic fibrosis patients with moderate obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018; 158 (2): 381–385. DOI: 10.1177/0194599817739284.
6. Macdonald K.I., Gipsman A., Magit A. et al. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis of pulmonary function. *Rhinology*. 2012; 50 (4): 360–369. DOI: 10.4193/Rhin11.271.
7. Liang J., Higgins T.S., Ishman S.L. et al. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3 (10): 814–822. DOI: 10.1002/alr.21190.
8. Vlastarakos P.V., Fetta M., Segas J.V. et al. Functional endoscopic sinus surgery improves sinus-related symptoms and quality of life in children with chronic rhinosinusitis: a systematic analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2013; 52 (12): 1091–1097. DOI: 10.1177/0009922813506489.
9. Xie D.X., Wu J., Kelly K. et al. Evaluating the sinus and Nasal Quality of Life Survey in the pediatric cystic fibrosis patient population. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2017; 102: 133–137. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.09.014.
10. Polyakov D.P., Karneeva O.V., Belavina P.I. [Chronic rhinosinusitis in the children presenting with mucoviscidosis: the current trends in diagnostics and treatment]. *Rossiyskaya rinologiya*. 2018; 26 (4): 17–25. DOI: 10.17116/rostrino20182604117 (in Russian).
11. Ushakova S.G., Belavina P.I., Simonova O.I., Karneeva O.V. [New method of conservative treatment of chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2010; 9 (5): 72–79. Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/952> (in Russian).
12. Gysin C., Allothman G.A., Papsin B.C. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30 (6): 481–489. DOI: 10.1002/1099-0496(200012)30:6<481::aid-ppul8>3.0.co;2-n.

Поступила: 01.02.21

Принята к печати: 25.02.21

13. ECFS. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Available at: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro> [Accessed: 20.01.2021].
14. [Cystic fibrosis: clinical guidelines. 2020]. Available at: https://mukoviscidoz.org/doc/med_doc/klinrec_cistys_fibrosys.pdf (in Russian).
15. Kondratyeva E.I., Voronkova A.Yu., Bobrovnichiy V.I. et al. [Clinical, molecular, and microbiological characteristics of cystic fibrosis patients at Moscow region and Belarus' Republic]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 296–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-296-306 (in Russian).
16. Polgar G., Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: W.B.Saunders Co; 1971.
17. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 16 (Suppl.): 5–40.
18. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2002; 1 (2): 51–75. DOI: 10.1016/s1569-1993(02)00032-2.
19. Petrova N.V., Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A. et al. [National Consensus Project “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment” Section “Genetics of Cystic Fibrosis. Molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis”]. *Meditsinskaya genetika*. 2016; 15 (11): 29–45. Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188/165#> (in Russian).

Received: February 01, 2021

Accepted for publication: February 25, 2021

Информация об авторах / Author Information

Поляков Дмитрий Петрович — к. м. н., заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», доцент кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 779-16-71, e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)
Dmitriy P. Polyakov, Candidate of Medicine, Head of the Pediatric Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 779-16-71; e-mail: polyakovdp@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>)

Дайхес Николай Аркадьевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», заведующий кафедрой оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный оториноларинголог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 968-69-12; e-mail: glavotolar2017@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>)
Nikolay A. Daykhes, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Chief supernumerary otorhinolaryngologist Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 968-69-12; e-mail: glavotolar2017@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5636-5082>)

Юнусов Аднан Султанович — д. м. н., профессор, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 968-69-12; e-mail: doctoradnan@mail.ru (SPIN-код: 7938-1914, Author ID: 579562, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>)
Adnan S. Yunusov, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian

National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 968-69-12; e-mail: doctoradnan@mail.ru (SPIN-код: 7938-1914, Author ID: 579562, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7864-5608>)

Карнеева Ольга Витальевна — д. м. н., заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 968-69-12; e-mail: naukaotdel@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-1699>)
Ol'ga V. Karneeva, Doctor of Medicine, Deputy Director, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Professor, Otorhinolaryngology Department, Faculty of Continuing Professional Education, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 968-69-12; e-mail: naukaotdel@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-1699>)

Петров Алексей Сергеевич — врач-оториноларинголог, консультант отделения муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Детский клинический многопрофильный центр Московской области», врач экстренной оториноларингологической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф.Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (962) 993-67-25; e-mail: ENTpetrov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>)

Aleksey S. Petrov, Otorhinolaryngologist, Consultant, Cystic Fibrosis Department, Moscow Region Children's Clinical Multidisciplinary Center, Otorhinolaryngological Emergency Doctor, N.F.Filatov Moscow State Pediatric Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (962) 993-67-25; e-mail: ENTpetrov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)
Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Associate Professor, Genetics Department of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Center for Medical Genetics”; tel.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000322061528>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Горина Юлиа Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей Федерального

государственного автономного учреждения Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»; тел.: (499) 134-24-21; e-mail: ygorinova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3881-3483>)

Yuliya V. Gorinova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Rare and Hereditary Diseases in Children, National Medical Research Center for Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-24-21; e-mail: ygorinova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3881-3483>)

Участие авторов

Поляков Д.П. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, редактирование текста рукописи, дизайн исследования, отбор пациентов, выполнение всех хирургических вмешательств, катamnестическое наблюдение

Дайхес Н.А. — редактирование текста рукописи, научное руководство

Юнусов А.С. — редактирование текста рукописи, научное руководство

Карнеева О.В. — редактирование текста рукописи, научное руководство

Петров А.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, отбор пациентов, предоперационная подготовка, катamnестическое наблюдение

Шерман В.Д. — редактирование текста рукописи, отбор пациентов, предоперационная подготовка, катamnестическое наблюдение

Черняк А.В. — статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи

Горина Ю.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, отбор пациентов

Authors Contribution

Polyakov D.P. — writing the text of the manuscript, reviewing publications on the topic of the article, collecting data, the manuscript text editing, study design, patient selection, performing all surgical procedures, follow-up

Daykhes N.A. — the manuscript text editing, scientific guidance

Yunusov A.S. — the manuscript text editing, scientific guidance

Karneeva O.V. — the manuscript text editing, scientific guidance

Petrov A.S. — review of publications on the topic of the article, data collection, patient selection, preoperative preparation, follow-up

Sherman V.D. — the manuscript text editing, selection of patients, preoperative preparation, follow-up

Chernyak A.V. — statistical analysis, review of publications on the topic of the article

Gorinova Yu.V. — review of publications on the topic of the article, data collection, patient selection