

Особенности течения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом на фоне таргетной терапии CFTR-модуляторами

Г.Л.Шумкова¹ ✉, Е.Л.Амелина¹, С.А.Красовский^{1,2}, Н.А.Крылова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Хронический риносинусит (ХРС) у пациентов с муковисцидозом (МВ) развивается постепенно в течение жизни, усугубляясь с возрастом. Причинами этого являются механический застой слизи в околоносовых пазухах и персистенция в ней колоний патогенных микроорганизмов с выработкой факторов антибактериальной резистентности. Тяжесть течения ХРС значительно уменьшается при таргетной терапии модуляторами хлорного канала CFTR. Характер этих изменений и динамика микробного пейзажа верхних дыхательных путей (ДП) изучены недостаточно. **Целью** работы явилась демонстрация различных аспектов влияния CFTR-модуляторов на течение ХРС у взрослых больных МВ на основании данных литературы и серии собственных клинических наблюдений. Представлена серия клинических наблюдений течения ХРС у взрослых больных МВ на фоне терапии модуляторами CFTR при разной продолжительности применения. **Заключение.** На фоне таргетной терапии модуляторами CFTR происходит обратное развитие симптомов ХРС благодаря восстановлению нормальных реологических свойств назального секрета, улучшается клиническая картина и уменьшается степень тяжести ХРС. Однако данный вид лечения не оказывает прямого влияния на микробный пейзаж ДП, требуются дополнительные мероприятия в виде местной и системной антибактериальной терапии. На фоне терапии CFTR-модуляторами происходит изменение привычной клинической картины течения МВ в полости носа, глотки и гортани.

Ключевые слова: модуляторы CFTR, муковисцидоз, таргетная терапия, хронический риносинусит, полипы носа, компьютерная томография.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациентов, все данные пациентов обезличены.

© Шумкова Г.Л. и соавт., 2024

Для цитирования: Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Крылова Н.А. Особенности течения хронического риносинусита у взрослых больных муковисцидозом на фоне таргетной терапии CFTR-модуляторами. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 257–263 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-257-263

Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis receiving CFTR modulators

Galina L. Shumkova¹ ✉, Elena L. Amelina¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Natalia A. Krylova¹

¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Abstract

Cystic fibrosis-associated chronic rhinosinusitis (CRS) is a separate form of CRS that progresses gradually over the course of patient's life and worsens with age. The reasons for this are the mechanical congestion of mucus in the paranasal sinuses and the persistence of colonies of pathogenic antibiotic-resistant microorganisms. Therapy with CFTR modulators has resulted in a significant reduction in the severity of CRS. The nature of these changes and the dynamics in the microbial landscape of the upper respiratory tract are not sufficiently explored. **Aim** of the article is to highlight various aspects of the impact of CFTR modulators on the course of CRS in adult patients with cystic fibrosis (CF) based on literature data and a number of our own clinical observations. The article presents a series of clinical cases of CRS in adult CF patients treated with CFTR modulators for different periods of time. **Conclusion.** During targeted therapy with CFTR modulators, the symptoms of CRS are reversed due to the restoration of normal rheological properties of nasal secretions, the clinical picture improves, and the severity of CRS decreases. However, this type of treatment has no direct effect on the microbial landscape of the respiratory tract and requires additional interventions in the form of local and systemic antibacterial therapy. Therapy with CFTR modulators alters the course of CF in the nasal cavity, as well as in the pharynx and larynx.

Key words: CFTR-modulators, cystic fibrosis, targeted therapy, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, computer tomography.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. There was no sponsorship for the study.

Ethical review. The publication does not contradict ethical standards, is descriptive in nature and does not affect the personal interests of patients; all patient data is anonymized.

© Shumkova G.L. et al., 2024

For citation: Shumkova G.L., Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Krylova N.A. Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis receiving CFTR modulators. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (2): 257–263 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-257-263

Хронический риносинусит (ХРС) является одним из самых частых проявлений муковисцидоза (МВ). Часто начинаясь в детском возрасте, ХРС продолжается в течение всей жизни пациента, усугубляясь с течением времени и осложняя хроническую микробную патологию легких. Определение ХРС при МВ как самостоятельного заболевания впервые дано в Европейском рекомендательном документе по лечению ХРС (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS, 2020*): «ХРС является вторичным (как следствие МВ), диффузным (затрагивает все околоносовые пазухи (ОНП)) и механическим (развивается вследствие нарушения реологических свойств слизи полости носа и ОНП)». При этом ХРС при МВ имеет все признаки и обязательные симптомы классического ХРС – заложенность носа, отделяемое из носа, а также разлитые или локальные головные боли в проекции ОНП или ощущение тяжести и распирания в них, понижение или отсутствие обоняния и эндоскопические и компьютерно-томографические (КТ) признаки ХРС [1].

По данным российских и зарубежных ученых, ХРС встречается в 68–98 % случаев заболевания МВ. ХРС в таком случае разнообразен по тяжести течения, которая не имеет доказанной корреляционной связи с тяжестью генотипа и конкретными мутациями. При этом доказана прямая связь ХРС у больных МВ с наличием в мокроте *Pseudomonas aeruginosa* (как мукоидной, так и немучоидной форм) [2–5]. Тяжесть течения ХРС у пациентов с МВ часто усугубляется с течением времени, несмотря на проводимые хирургические и консервативные лечебные мероприятия, поскольку усиливается однообразие и патогенность, микробная устойчивость микробиома дыхательных путей (ДП) у каждого конкретного пациента [3]. Это происходит за счет сохранения механической природы ХРС при МВ.

Модуляторы CFTR – это препараты качественно нового механизма действия, которые нормализуют работу хлорного ионного канала мембран эпителиоцитов, тем самым устраняя одну из основных причин появления ХРС и делая его МВ-независимым. Однако при назначении препаратов указанной группы, в корне меняющих вектор развития ХРС и значительно снижающих тяжесть его течения, без определенных лечебных мероприятий невозможно излечить его полностью даже на фоне проведения таргетной терапии, поскольку данный вид лечения напрямую не влияет на состав микробного пейзажа ДП.

При МВ микробиом как нижних, так и верхних ДП с течением времени теряет видовое разнообразие в результате постоянного воспалительного процесса. Микробный пейзаж ОНП становится более однород-

ным с преобладанием одного или двух видов бактерий, чаще – грамотрицательных (*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp.*) либо грамположительных с формированием резистентности к антибактериальным препаратам (АБП) (метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (*Methicillin-resistant S. aureus* – MRSA)) и других патогенных свойств.

Также значимую роль в течении воспалительного процесса в ДП играют грибы рода *Aspergillus* и некоторые виды грибов рода *Candida*. Такой длительно протекающий ХРС достаточно сложно контролировать, поскольку ОНП представляют собой костные полости со сложной архитектурой строения, 2–5 мм в диаметре, соединенные с полостью носа через соустья. В этих резервуарах происходит значительное утолщение слизистой на фоне хронического воспалительного процесса, формирование нейтрофильно-эозинофильных или нейтрофильных полипов [6]. Ввиду блокировки соустьев полипозными массами, плотными обезвоженными гнойными корками и вязким муцином пазухи оказываются изолированными от внешней среды, являясь идеальным местом для развития колоний патогенных микроорганизмов и приобретения ими новых инфекционных свойств. Доказано, что микроорганизмы верхних и нижних ДП взаимно обмениваются [3, 4], по ходу перемещения передавая полученный «опыт» лекарственной устойчивости новым колониям [7].

Итак, основными патогенетическими факторами хронизации риносинусита при МВ и усугубления тяжести его течения у взрослых пациентов являются два основных фактора:

- сгущение и неподвижность слизисто-гнойного секрета в пазухах;
- нарастание патогенности микробного пейзажа ОНП (видовой и приобретенной).

Таким образом, для успешного лечения ХРС при МВ необходимо придерживаться двух направлений – восстановления текучести слизи и нормальной аэрации ОНП, а также эффективной противомикробной терапии.

Модуляторы хлорного канала CFTR являются одним из вариантов решения первой из указанных задач. Подбор таргетного препарата зависит от типа мутации и ее конкретного вида. Для лечения носителей т. н. «кельтской» мутации G551D используется препарат ивакафтор (одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA*) для 32 чувствительных мутаций с 2012 г., для 96 – с 2019 г.). Ивакафтор – потенциатор открытия канала CFTR на мембране – встраивается в молекулу хлорного канала на поверхности клетки и потенциру-

ет дефектный CFTR к открытию. Начиная с 2012 г., в США и Европе проводились клинические исследования и наблюдения, по данным которых показана эффективность данного качественно нового препарата в лечении ХРС. Так, по результатам наблюдательного исследования *J. McCormick et al.* (2019) [8], в котором приняли участие дети ($n = 129$) от 6 лет с мутацией G551D, демонстрируется значительное уменьшение суммарного показателя всех симптомов ХРС согласно стандартному опроснику SNOT-20, разбитого на кластеры (ринологические жалобы и качество жизни), на 1, 3 и 6-м месяцах лечения ивакафтором на всех временных интервалах ($p < 0,01$). Отмечена значительная динамика уменьшения синоназальных симптомов на всех точках контроля ($p < 0,01$).

По данным проспективного наблюдательного исследования *S.I. Sheikh et al.* (2015) [9] определена значимая положительная динамика течения ХРС по данным КТ ОНП в течение 12 мес. приема ивакафтора у пациентов ($n = 12$) смешанной возрастной группы (10–44 лет; медиана возраста – 17 лет). У 100 % обследованных показано значимое уменьшение затенения по данным КТ ОНП ($p < 0,01$), а также уменьшение тяжести течения ХРС (у 3 пациентов тяжелое течение ХРС перешло в среднетяжелое, у 4 – в легкое; у 4 пациентов среднетяжелое течение ХРС перешло в легкое). Такие результаты успешного лечения ХРС у пациентов с мутацией G551D также иллюстрируют клинические наблюдения, обнаруженные в научной литературе.

Появление во врачебном арсенале нового комбинированного модулятора CFTR (лумакафтор + ивакафтор) для пациентов с тяжелым генотипом – гомозигот по мутации F508del/F508del – обусловило возможность проведения таргетной терапии в Российской Федерации (препарат одобрен FDA с 2015 г., в России – с 2020 г. для детей с 6 лет и взрослых,

с 2021 г. – для детей с 2-летнего возраста). Лумакафтор представляет собой корректор, улучшающий процессинг белка CFTR к апикальной мембране эпителиальной клетки. Далее группа модуляторов белка CFTR пополнилась другой комбинацией – ивакафтор и тезакафтор. Тезакафтор также корректирует строение молекулы белка и обеспечивает успешное связывание его с белком-переносчиком к поверхности мембраны эпителиальной клетки. По результатам проспективного наблюдательного исследования *L. Wucherpfennig* (2023) [10] показано долгосрочное улучшение патологии ОНП у детей с МВ в возрасте от 7 мес. до 12 лет на фоне лечения комбинацией лумакафтор + ивакафтор по данным магнитно-резонансной томографии. Однако согласно данным клинических наблюдений, влияние этого препарата на течение ХРС у взрослых пациентов неоднозначно. По результатам собственных наблюдений отмечено, что комбинация лумакафтор + ивакафтор не всегда способна полностью восстановить воздушность ОНП.

В качестве примера приводится собственное клиническое наблюдение № 1.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Н. 27 лет, генотип F508del/F508del, хроническое инфицирование ДП *S. aureus* с возраста 5 лет. С ноября 2021 г. получала лумакафтор + ивакафтор в течение 2 лет с положительным эффектом. Также за этот период курсами проводилась терапия: системно доксициклин и сумамед ингаляционно в нижние ДП, тиамфеникол. Пациентка перенесла 5 обострений ХРС за год, предшествующий началу таргетной терапии, что соответствовало общей картине течения ХРС (5–6 обострений за год, сопровождающихся гноеотечением из носа, выраженной заложенностью носа, повышением температуры тела до фебрильных цифр, усилением разлитой головной боли и локальных интенсивных болей в области темени, проекции лобных и верхнечелюст-



Рис. 1. Компьютерная томограмма пациентки Н.: А – концентрическое утолщение слизистой стенок верхнечелюстных пазух (очерчено красным контуром); В – тотальное затенение лобных пазух (очерчено синим контуром)

Figure 1. Computer tomogram of patient N.: A, concentric thickening of the mucous membrane of the walls of the maxillary sinuses (outlined in red); B, total shading of the frontal sinuses (outlined in blue)

ных пазух и зоне корня носа). На фоне таргетной терапии наблюдалось значительное уменьшение тяжести течения ХРС — на 2-й год лечения обострения ХРС наблюдались 2 раза (легкое течение), симптомы ХРС — заложенность носа и насморк, локальные боли в области лба и верхнечелюстных пазух — значительно уменьшились (от 7–9 из 10 баллов до 1–3 баллов по визуальной аналоговой шкале). При этом по данным КТ полной регрессии признаков ХРС не отмечено (рис. 1). В содержимом ОНП через 2 года терапии модулятором CFTR в стандартной дозировке продолжал выделяться полирезистентный *S. aureus* как монофлора с плотностью посева 10^5 .

Данное клиническое наблюдение не единственное и демонстрирует необходимость проведения дополнительных к таргетной терапии комбинацией лумаксафтор + ивакафтор лечебных мероприятий.

Намного более оптимистичные результаты в терапии ХРС при МВ показаны при назначении препарата элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор (одобрен FDA с 2019 г.; в России — в 2023 г.). Элексакафтор является корректором CFTR II поколения, который работает при гетерозиготной мутации F508del. Эта комбинация обеспечивает максимальное восстановление нормальной проводимости ионов хлора через апикальную мембрану эпителиоцитов и таким образом устраняет механическую причину ХРС при МВ. В отношении взрослых пациентов эффект полного восстановления пневматизации ОНП достигается уже через полгода приема препарата как на регулярной (ежедневной), так и на нерегулярной основе (в один из двух или трех дней). Данные выводы основаны на результатах зарубежных проспективных исследований и собственных клинических наблюдений.

По результатам проспективного наблюдательного когортного исследования *A.L. Stapleton et al.* (2022) [11], в котором приняли участие пациенты с МВ ($n = 34$; возраст — 12–60 лет; средний возраст — 27 лет) с генотипом F508del/не F508del, показано, что на фоне терапии комбинацией элексакафтор + тезакафтор +

ивакафтор зарегистрировано достоверное улучшение признаков ХРС уже через 7 дней лечения и полная их нормализация к 28-му дню лечения:

- исчезновение полипов полости носа;
- нормализация КТ картины ОНП;
- купирование жалоб.

Сделан вывод о том, что на фоне лечения комбинацией элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор достигается быстрый и стойкий эффект в виде купирования всех проявлений ХРС. Данные выводы подтверждены результатами клинического наблюдения № 2.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Л. 31 года с генотипом F508del/F508del с хроническим инфицированием ДП *P. aeruginosa*. Исходно наблюдались ХРС тяжелого течения с обострениями 6–7 раз в год, боли в области ОНП, гнойные корки и слизистое отделяемое из носа, заложенность носа. На фоне терапии комбинацией элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор в течение 3 мес. отмечено снижение заложенности носа, купирование болей в области ОНП, значительное уменьшение выделения слизи и гноя через 5 нед. приема препарата, дальнейшее отсутствие насморка через 8 нед. На рис. 2 (МСКТ ОНП от 02.12.23 через 3 мес. после начала таргетной терапии) отмечается неполное восстановление пневматизации верхнечелюстных и лобных пазух.

Результаты более длительного приема таргетной терапии приведены в клиническом наблюдении № 3.

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка М. 27 лет с генотипом F508del/F508del. Хроническое инфицирование легких *B. cepacia complex*, инфицирование ОНП *S. aureus*. Пациентка перенесла хирургическое лечение (полисинусотомию и полипотомию носа) (2018), получала медикаментозное лечение ХРС, на фоне чего симптомы ХРС незначительно уменьшились,

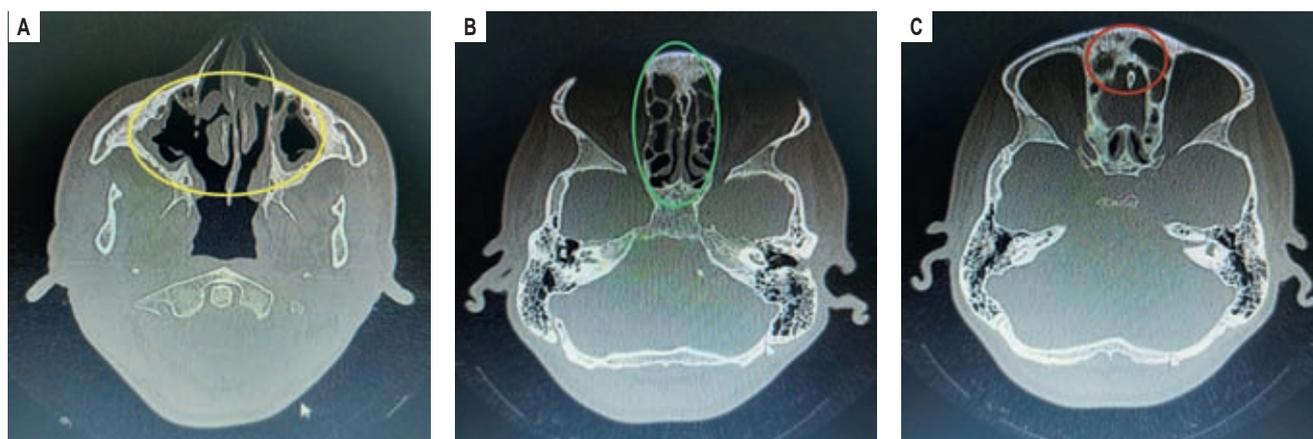


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух пациентки Л. от 02.12.23: А — состояние после таргетного лечения в течение 3 мес.; значительное улучшение пневматизации верхнечелюстных и лобных пазух (очерчено желтым контуром); В — полное восстановление пневматизации решетчатых пазух (очерчено зеленым контуром); С — нарушение пневматизации лобных пазух (очерчено красным контуром)

Figure 2. Multislice computed tomography of the paranasal sinuses of patient L. dated December 02, 2023: A, condition after targeted treatment for 3 months; significant improvement in pneumatization of the maxillary and frontal sinuses (outlined in yellow); B, complete restoration of pneumatization of the ethmoid sinuses (outlined in green); C, impaired pneumatization of the frontal sinuses (outlined in red)

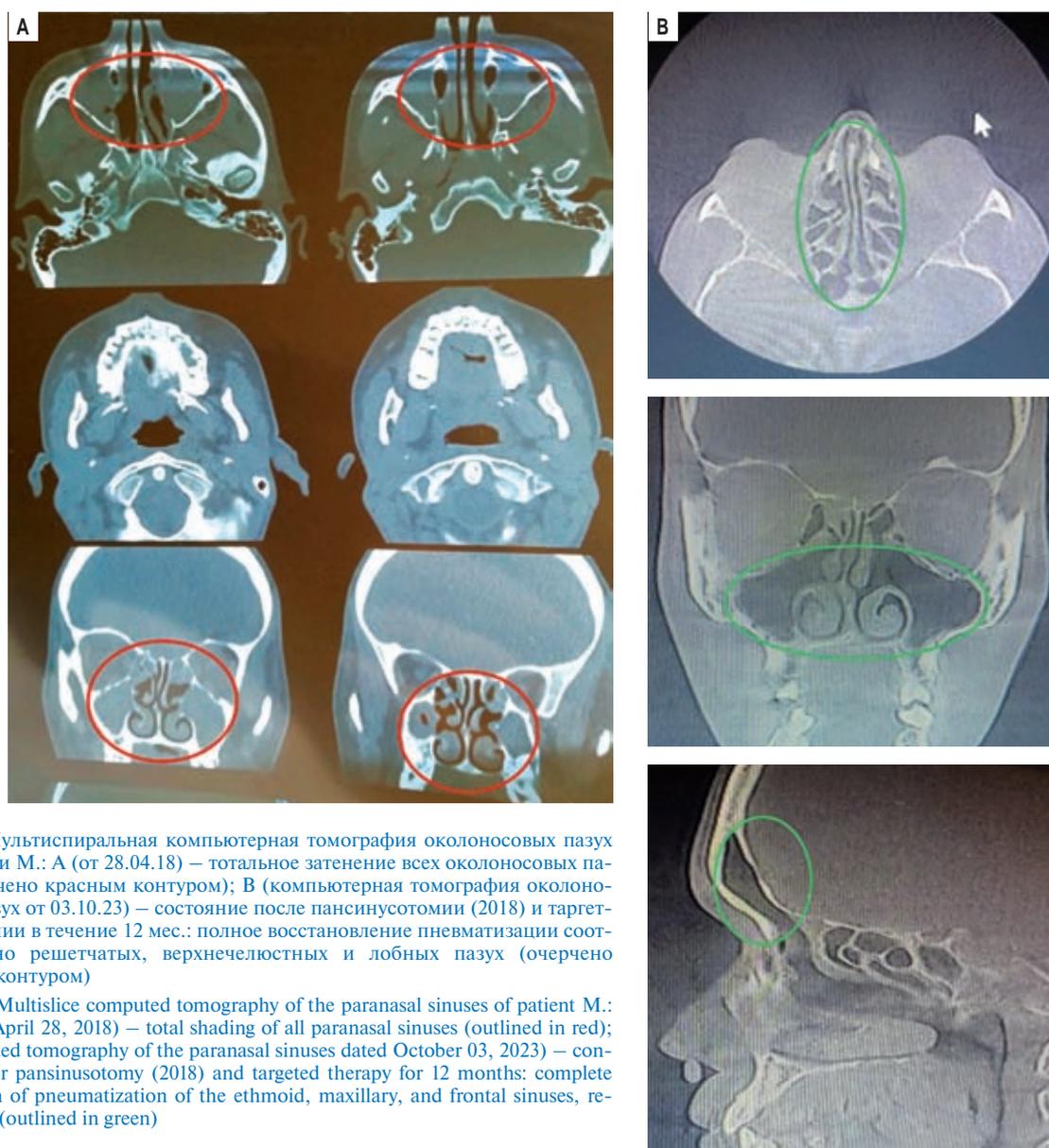


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух пациентки М.: А (от 28.04.18) – тотальное затенение всех околоносовых пазух (очерчено красным контуром); В (компьютерная томография околоносовых пазух от 03.10.23) – состояние после пансинусотомии (2018) и таргетной терапии в течение 12 мес.: полное восстановление пневматизации соответственно решетчатых, верхнечелюстных и лобных пазух (очерчено зеленым контуром)

Figure 3. Multislice computed tomography of the paranasal sinuses of patient M.: A (dated April 28, 2018) – total shading of all paranasal sinuses (outlined in red); B computed tomography of the paranasal sinuses dated October 03, 2023) – condition after pansinusotomy (2018) and targeted therapy for 12 months: complete restoration of pneumatization of the ethmoid, maxillary, and frontal sinuses, respectively (outlined in green)

обострения возникали 3 раза в год. Однако полное купирование симптомов ХРС достигнуто только на фоне терапии комбинацией элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор в течение года.

Пациентка отмечает полное купирование заложенности носа, болей в области ОНП, насморка с гнойными корками. В посеве лаважной жидкости из ОНП от 03.10.23 патогенной микрофлоры не выделено. По данным КТ ОНП (рис. 3С) отмечается восстановление пневматизации решетчатых, верхнечелюстных и лобных пазух.

Таким образом, можно сделать выводы об улучшении симптомов и КТ-картины при МВ на фоне терапии модуляторами CFTR и несомненным положительным влиянием на течение ХРС трехкомпонентных модуляторов CFTR последнего поколения. Это делает их незаменимыми не только при лечении патологии легких, но и в терапии ХРС, поскольку реснитчатый респираторный эпителий верхних и нижних ДП имеет идентичное гистологическое строение.

Однако по наблюдениям клиницистов, при прекращении таргетной терапии КТ-картина ОНП вновь

ухудшается в период от 3 мес. до полугода. Это связано с тем, что микробный пейзаж ОНП радикально не меняется на фоне лечения таргетными препаратами, в особенности в первое время терапии. По сути, у пациентов, получающих модуляторы CFTR, выявлен МВ-независимый гнойный ХРС (пансинусит), при котором также может наблюдаться тяжелое течение и устойчивость к антибактериальной терапии.

На фоне восстановления нормальных реологических свойств назальной слизи и восстановления функции соустьев ОНП происходит их постепенное опорожнение, усиливается назальный затек. Таким образом, массивный объем патогенных микроорганизмов из области ОНП устремляется в носоглотку и далее – в нижележащие отделы ДП, в т. ч. бронхолегочную систему. В начале приема таргетных препаратов эта проблема стоит наиболее остро. Поэтому свою актуальность не теряет антибактериальная терапия ХРС – как системная, так и местная, при помощи компрессорных ингаляционных систем с пульсирующей подачей аэрозоля в ОНП. АБП подбирается ин-



Рис. 4. Случай гнойного тонзиллита у пациентки с муковисцидозом на фоне терапии комбинацией элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор: А — в период течения болезни; В — результат микробиологического исследования посева со слизистой глотки в период острого течения тонзиллита после 10 дней терапии левофлоксацином 1 г в сутки

Figure 4. A case of purulent tonsillitis in a patient with cystic fibrosis during therapy with combination of elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor: A, during the course of the disease; B, the result of a microbiological assay of culture from the pharyngeal mucosa during acute tonsillitis after 10 days of therapy with levofloxacin 1 g per day

Отделяемое верхних дыхательных путей (зев)		
Посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам (бактериальный спектр)		
Микроорганизм/антибиотик	КОЕ/гр, мл	Норма
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (условно-патогенная)	10^7	менее 10^4 в 4 степени
Amikacin	S	
Cefepime	S	
Cefaclor	S	
Ciprofloxacin	S	
Imipenem	S	
Piperacillin/Tazobactam	S	
R — резистентный, I — умеренно-чувствительный, S — чувствительный		
Посев <i>Candida</i> и чувствительность к антимикотикам		
Микроорганизм/антибиотик	КОЕ/гр, мл	Норма
<i>Candida</i> spp. (условно-патогенная)	Не обнаружено	менее 10^4 в 4 степени
R — резистентный, I — умеренно-чувствительный, S — чувствительный		

Пол: Ж
Возраст: 22 года
дата валидации: 10.09.2023

двидуально с учетом чувствительности микробного пейзажа к различным группам АБП, применяются средства, разрешенные к внутрисполостному и ингаляционному применению, — колистиметат натрия, тобрамицин, тиамфеникол, диоксидин.

Кроме этого, отмечена еще одна клиническая особенность на фоне терапии модуляторами CFTR — возникновение острых гнойно-воспалительных процессов в области носо- и ротоглотки, обусловленных назальным затеком из ОНП, — гнойного назофарингита, аденоидита (в т. ч. у взрослых), а также гнойного тонзиллита. Данные состояния нехарактерны для больных МВ вне таргетного лечения. В случае, если таковые воспалительные процессы вызываются грамотрицательной микрофлорой (в т. ч. синегнойной инфекцией; рис. 4) или АБП-резистентными формами MRSA, они трудно поддаются стандартному лечению пероральными АБП. В таких случаях для эффективного лечения гнойно-воспалительного процесса рекомендуется взятие посева для определения возбудителя с поверхности воспаленной ткани и применение ингаляционных форм АБП в соответствии с чувствительностью выделенных микроорганизмов.

Заключение

На фоне таргетной терапии отмечается улучшение клинической картины течения ХРС у взрослых больных МВ, при этом микробный пейзаж ДП существенно не изменяется. С учетом приведенных в статье особенностей течения ХРС на фоне таргетной терапии

МВ возможно эффективное и быстрое лечение с восстановлением функции носового дыхания и аэрации ОНП и понижение микробной нагрузки на верхние и нижние ДП, представляющие собой единую и неделимую систему.

Необходимо также помнить о том, что на фоне таргетной терапии МВ возможно появление воспалительных заболеваний верхних и средних ДП (патологии носоглотки, рото- и гортаноглотки, гортани), не характерных для типичной клинической картины течения МВ.

Литература

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl. S29): 1–464. DOI: 10.4193/rhin20.600.
2. Mainz J.G., Naehrlich L., Schien M. et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009; 64 (6): 535–540. DOI: 10.1136/thx.2008.104711.
3. Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The nose and sinuses in respiratory disorders*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66. DOI: 10.1183/2312508X.10009616.
4. Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М. и др. Хронический риносинусит у взрослых больных муковисцидозом: клинические проявления и подходы к лечению. *Пульмонология*. 2019; 29 (3): 311–320. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-311-320.
5. Berkhout M.C., van Rooden C.J., Rijntjes E. et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13 (4): 442–448. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.011.
6. Mainz J.G., Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2012; 12 (2): 163–174. DOI: 10.1007/s11882-012-0250-y.

- Кондратенко О.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Поликарпова С.В. Микробиота респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2019; (3): 1–8. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-respiratornogo-trakta-u-patsientov-s-mukovistsidozom?ysclid=Iteb0xjjug10993699>
- McCormick J., Cho D.Y., Lampkin B. et al. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2019; 9 (3): 292–297. DOI: 10.1002/alr.22251.
- Sheikh S.I., Long F.R., McCoy K.S. et al. Ivacaftor improves appearance of sinus disease on computerised tomography in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *Clin. Otolaryngol*. 2015; 40 (1): 16–21. DOI: 10.1111/coa.12310.
- Wucherpfennig L., Wuennemann F., Eichinger M. et al. Long-term effects of lumacaftor/ivacaftor on paranasal sinus abnormalities in children with cystic fibrosis detected with magnetic resonance imaging. *Front. Pharmacol*. 2023; 14: 1161891. DOI: 10.3389/fphar.2023.1161891.
- Stapleton A. L., Kimple A.J., Goralski J.L. et al. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2022; 21 (5): 792–799 DOI: 10.1016/j.jcf.2022.03.002.
- respiratory disorders. *Sheffield: European Respiratory Society*; 2017: 48–66. DOI: 10.1183/2312508X.10009616.
- Shumkova G.L., Amelina E.L., Svistushkin V.M. et al. [Chronic rhinosinusitis in adult patients with cystic fibrosis: clinical manifestation and therapeutic approaches]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (3): 311–320. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-311-320 (in Russian).
- Berkhout M.C., van Rooden CJ, Rijntjes E. et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibrosis*. 2014; 13 (4): 442–448. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.011.
- Mainz J.G., Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2012; 12 (2): 163–174. DOI: 10.1007/s11882-012-0250-y.
- Kondratenko O.V., Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Polikarpova S.V. [Microbiota of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2019; (3): 1–8. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-respiratornogo-trakta-u-patsientov-s-mukovistsidozom?ysclid=Iteb0xjjug10993699> (in Russian).
- McCormick J., Cho D.Y., Lampkin B. et al. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2019; 9 (3): 292–297. DOI: 10.1002/alr.22251.
- Sheikh S.I., Long F.R., McCoy K.S. et al. Ivacaftor improves appearance of sinus disease on computerised tomography in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *Clin. Otolaryngol*. 2015; 40 (1): 16–21. DOI: 10.1111/coa.12310.
- Wucherpfennig L., Wuennemann F., Eichinger M. et al. Long-term effects of lumacaftor/ivacaftor on paranasal sinus abnormalities in children with cystic fibrosis detected with magnetic resonance imaging. *Front. Pharmacol*. 2023; 14: 1161891. DOI: 10.3389/fphar.2023.1161891.
- Stapleton A. L., Kimple A.J., Goralski J.L. et al. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros*. 2022; 21 (5): 792–799 DOI: 10.1016/j.jcf.2022.03.002.

Поступила: 13.01.24
Принята к печати: 05.03.24

References

- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl. S29): 1–464. DOI: 10.4193/rhin20.600.
- Mainz, J.G., Naehrlich L., Schien M. et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009; 64 (6): 535–540. DOI: 10.1136/thx.2008.104711.
- Hamilos D.L. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chané P., eds. *The nose and sinuses in*

Received: January 13, 2024

Accepted for publication: March 05, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Шумкова Галина Леонидовна — к. м. н., консультант-оториноларинголог, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru (SPIN-код: 5053-3013; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-2348>)

Galina L. Shumkova, Candidate of Medicine, Consultant Otorhinolaryngologist, Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; galina2212@yandex.ru. tel.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru (SPIN-код: 5053-3013; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9076-2348>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (926) 205-03-91, e-mail: eamelina@mail.ru. (SPIN-код: 6341-4662; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of the Cystic Fibrosis Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (926) 205-03-91, e-mail: eamelina@mail.ru. (SPIN-код: 6341-4662; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская

клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; 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 (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Physician, State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of the Department of Health of Moscow City”; Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Крылова Наталья Анатольевна — консультант-диетолог, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (905) 752-22-71; e-mail: nataliya_2007_78@mail.ru (SPIN-код: 6289-2376, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3788-0887>)

Natalia A. Krylova, Consultant-Nutritionist, Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (905) 752-22-71; e-mail: nataliya_2007_78@mail.ru (SPIN-код: 6289-2376, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3788-0887>)

Участие авторов

Амелина А.А., Красовский С.А., Шумкова Г.Л. — концепция и дизайн статьи
Шумкова Г.Л. — сбор и обработка материала, написание текста
Крылова Н.А., Амелина Е.Л. — редактирование текста
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Amelina A.A., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L. — article concept and design
Shumkova G.L. — collection and processing of the material, writing the text
Krylova N.A., Amelina E.L. — text editing
All authors made a significant contribution to the search, and analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.