

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРИ РАЗЛИЧНОМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОМ СТАТУСЕ

Ю.Ю. Руслецкий^{1,2}, У.С. Малявина^{1*}, Н.Д. Чучуева³, Ю.В. Горинова¹, О.И. Симонова^{1,3,4}, С.А. Горбунов²

¹ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва,

⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница», Москва

ASSESSMENT OF PARANASAL SINUSES IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS AND DIFFERENT MICROBIOLOGICAL STATES

Y.Y. Rusetsky^{1,2}, U.S. Malyavina^{1*}, N.D. Chuchueva³, U.V. Gorinova¹, O.I. Simonova^{1,3,4}, S.A. Gorbunov²

¹National Medical Research Centre of Children Health, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

³Sechenov State Moscow Medical University, Moscow, Russia,

⁴Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

E-mail: kil.ru

Аннотация

Колонизация дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) утяжеляет течение муковисцидоза (МВ), ухудшает качество жизни и сокращает продолжительность жизни пациентов. Персистенция *P. aeruginosa* может влиять на течение воспалительного процесса в околоносовых пазухах (ОНП). Цель исследования: оценка состояния околоносовых пазух у детей разного пола и возраста с муковисцидозом (МВ) на фоне хронической персистенции *P. aeruginosa* и без нее. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 104 ребенка с МВ в возрасте от 5 до 17 лет. Диагноз МВ ставился на основании положительного потового теста и подтвержденного генотипа МВ. Наблюдаемые дети разделены на две группы по наличию или отсутствию у них персистенции *P. aeruginosa*. Пациентам обеих групп была выполнена компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух, результаты проанализированы с использованием модифицированной шкалы Lund – Mackay, произведено сравнение средних показателей между группами. **Результаты.** Все пазухи были представлены только у 16 (29,1%) из 55 детей I группы и у 11(22.5%) из 49 пациентов II группы, в общем у 27 детей из 104, что составило лишь 25,9%. У большинства детей 54 (51.9%) не были представлены лобные пазухи при наличии клиновидных, еще в 3 наблюдениях (2.9%) отсутствовали клиновидные пазухи при наличии лобных. Отсутствие both, лобных и клиновидных пазух было выявлено у 20 детей (19.2%). Анализ компьютерных томограмм у детей изучаемых групп показал, что состояние ОНП у детей с МВ не зависит от пола и возраста ребенка. При этом, средний балл по модифицированной шкале Lund – Mackay у пациентов с хронической колонизацией *P. aeruginosa* был достоверно выше такового у пациентов без высеива *P. aeruginosa* (1.32 ± 0.34 против 1.10 ± 0.46 ; $p < 0.05$). **Вывод.** Хроническая персистенция *P. aeruginosa* существенно ухудшает состояние ОНП у детей с МВ, что следует учитывать при формировании протокола лечения и прогнозировании результата.

Ключевые слова: околоносовые пазухи, хронический синусит, муковисцидоз, дети, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

Colonization of the respiratory tract with *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) worsens the course of cystic fibrosis (CF), reduces the quality of life as well as the life span. Persistent *P. aeruginosa* may influence inflammatory processes in the paranasal sinuses.

Purpose. To assess the state of paranasal sinuses in children of different age and sex having cystic fibrosis either accompanied or not by chronic *P. aeruginosa* infection.

Methods. A total of 104 children with CF, aged 5 - 17, were enrolled into the trial. CF diagnosis was put in case of positive sweat test and/or confirmed CF genotype. Patients were divided into two groups depending on presence or absence of *P. aeruginosa*. All patients had CT of their paranasal sinuses. The obtained findings were analysed by the modified Lund-Mackay scale. Mean values in both groups were compared. **Results.** Information about all paranasal sinuses was available only in 16 out of 55 children in Group 1 (29.1%) and in 11 out of 49 children in Group 2 (22.5%); in total, 27 children out of 104 that amounts only to 25.9%. In the majority of patients (n 54 - 51.9%), there were no frontal sinuses, while there were sphenoid sinuses; in three more cases (2.9%), there were no sphenoid sinuses while there were frontal ones. Neither sphenoid nor frontal sinuses were registered in 20 (19.2%) children. Assessment of CT images in comparing groups did not reveal any correlation between the state of paranasal sinuses and sex or age of children. At the same time, the modified Lund-Mackay scale in patients with chronic colonization of *P. aeruginosa* was significantly higher than in patients without *P. aeruginosa* growth (1.32 ± 0.34 versus 1.10 ± 0.46 ; $p < 0.05$). **Conclusion.** Chronic persistence of *P. aeruginosa*

aeruginosa considerably worsens the state of paranasal sinuses in children with CF. It should be considered when developing clinical protocols and predicting outcomes.

Key words: cystic fibrosis, children, paranasal sinuses, chronic sinusitis, *Pseudomonas aeruginosa*.

Ссылка для цитирования: Русецкий Ю.Ю., Малявина У.С., Чучуева Н.Д., Горинова Ю.В., Симонова О.И., Горбунов С.А. Оценка состояния околоносовых пазух у детей с муковисцидозом при различном микробиологическом статусе. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 37-43.

Одним из проявлений муковисцидоза (МВ) является поражение околоносовых пазух (ОНП), отрицательно влияющее на качество жизни ребенка [1,2]. Ключевым звеном патогенеза хронического риносинусита (ХРС) при МВ является нарушение транспорта ионов хлора и бикарбоната через мембрану клеток эпителия, нарушение электролитного состава слизи и образование секрета повышенной вязкости. Это приводит к нарушению нормального дренирования ОНП и появлению гипоксии в них, развитию вторичной цилиарной дискинезии. При этом структура и частота биения ресничек при муковисцидозе не нарушены [2,3].

Возникший в результате синусит сопровождается хронической колонизацией патогенной микробиоты, включающей *Staphylococcus aureus*, нетипичные формы *Haemophilus influenzae* и, что особенно важно, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), которая имеет высокое сродство к слизистой оболочке дыхательных путей и также вносит свой вклад в нарушение мукоцилиарного клиренса (МЦК) [2,3].

Считается, что колонизация дыхательных путей *P. aeruginosa* утяжеляет течение муковисцидоза, ухудшает качество жизни и сокращает продолжительность жизни пациентов любого возраста [4-6].

Логично предположить, что персистенция *P. aeruginosa* будет влиять на течение воспалительного процесса в пазухах. Однако специальных исследований, посвященных выяснению этого влияния у детей, до сих пор не проводилось.

Целью нашей работы была оценка состояния околоносовых пазух у детей разного пола и возраста с муковисцидозом на фоне хронической персистенции *P. aeruginosa* и без нее.

Материалы и методы

Пациенты

Исследование проведено в Национальном медицинском центре здоровья детей, который является одним из головных центров по муковисцидозу в РФ.

В исследование включено 104 ребенка с различными формами МВ в возрасте от 5 до 17 лет, которые регулярно госпитализировались в Центр

для наблюдения и коррекции терапии с января 2013 г. по январь 2019 г. Диагноз МВ ставился на основании положительного потового текста и подтвержденного генотипа МВ.

Наблюдаемые дети разделены на две группы по наличию или отсутствию персистенции *P. aeruginosa*.

Пациенты, у которых *P. aeruginosa* высевалась как минимум дважды в течение 1 года перед анализируемой компьютерной томографией (КТ), расценивались как имеющие хроническую персистенцию синегнойной палочки. Эти критерии косвенно совпадали с критериями хронической персистенции M. Ballmann и соавт [7].

В группу сравнения мы включили детей, не инфицированных ранее, т. е. у них *P. aeruginosa* никогда в жизни не высевалась в образцах мокроты или в мазках при откашивании.

Критериями исключения из исследования являлись сведения о высеве *P. aeruginosa*, но менее 2 раз за последний год, а также наличие в анамнезе хирургических вмешательств на ОНП.

Пациентам обеих групп была выполнена КТ околоносовых пазух, результаты проанализированы с использованием модифицированной шкалы Lund – Mackay (LM), произведено сравнение средних показателей между группами.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено местным комитетом по медицинской этике. Письменное информированное согласие на проведение исследования было получено от обоих родителей / опекунов, а дополнительное согласие было получено от участника старше 15 лет.

Компьютерная томография

Компьютерная томография ОНП выполнялась всем детям согласно принятому в Центре протоколу комплексного обследования и динамического наблюдения. Исследование проводилось на станции Discovery 750 HD с использованием педиатрического низкодозного протокола с эффективной дозой 0.3 млЗвт.

Дальнейшая оценка состояния ОНП проводилась путем подсчета баллов с использованием шкалы LM для хронического риносинусита.

Согласно этому инструменту сначала по шкале 0 до 2 оценивается каждая из 5 околоносовых пазух или групп пазух (верхнечелюстная, клиновидная и лобная пазухи, передние и задние клетки решетчатого лабиринта) на каждой из сторон. Оценка 0 соответствует отсутствию затемнения, 1 – частичному затемнению и оценка 2 – полному затемнению. Далее отдельным пунктом оценивается состояние остиomeатального комплекса (0 – проходим, 1 – частично проходим, 2 – блокирован). Таким образом, минимальная сумма баллов 0, максимальная – 12 для каждой стороны и 24 балла в сумме [8-10].

Однако применение классической шкалы LM в педиатрической практике может привести к по-грешности, так как у многих детей в силу возраста некоторые пазухи еще отсутствуют и количество оцениваемых элементов может быть разным. Поэтому мы применили модифицированную шкалу, согласно которой суммарный балл, полученный по шкале, делился на количество элементов.

Мы подсчитывали среднее значение баллов по каждой группе и сравнивали значения.

Микробиология

Микробиологическое исследование нижних дыхательных путей проводилось во время каждой госпитализации до начала курса антибактериальной терапии. Хроническим высыпом считалось обнаружение *P. aeruginosa* как минимум дважды в течение года, предшествующего оцениваемой КТ [7].

Забор материала проводился натощак. Исследовалась откашливаемая мокрота.

Статистическая обработка

Данные, собранные в настоящем исследовании, были проанализированы с помощью SPSS для Windows версии 25.

Нормальность распределения по группам проверялась с помощью анализа описательной статистики и теста Шапиро – Уилка.

Оценка данных по шкале LM была представлена описательной статистикой, такой как сред-

нее значение и стандартное отклонение (SD), применялся параметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, сопоставимость групп по полу сравнивалась с помощью *z*-критерия равенства долей. Критическим уровнем значимости считалось *p*=0.05.

Корреляция между баллом по шкале LM и возрастом была исследована с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Всего в исследование было включено 104 ребенка (табл. 1). Группы признаны сопоставимыми по полу (*z*-критерий равенства долей, *p*=0.17) и возрасту (*t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, *p*=0.148).

Как и ожидалось, не у всех детей в силу возрастных особенностей околоносовые пазухи были хорошо развиты (табл. 2). Все пазухи были представлены только у 16 (29.1%) из 55 детей 1-й группы и у 11 (22.5%) из 49 пациентов 2-й группы, в общем у 27 детей из 104, что составило лишь 25.9%.

У большинства детей – 54 (51.9%) не были представлены лобные пазухи при наличии клиновидных, еще в 3 наблюдениях (2,9%) отсутствовали клиновидные пазухи при наличии лобных. И лобные, и клиновидные пазухи отсутствовали у 20 детей (19.2%) (см. табл. 2). Примеры томограмм околоносовых пазух детей с муковисцидозом с различной представленностью пазух приведены на рис. 1.

Мы проанализировали возможную зависимость состояния ОНП от пола наблюдавшихся детей (табл. 3). Выяснилось, что баллы по шкале LM у мальчиков и девочек с МВ статистически не отличаются, т. е. выраженность изменений в ОНП не зависела от пола ребенка.

Далее, мы попытались выявить корреляцию между состоянием ОНП и возрастом ребенка. Оказалось, что средний балл по шкале LM у детей с МВ не зависит от возраста ребенка (коэффициент корреляции Спирмена 0.047 при *p*-значении 0.637).

Характеристика групп детей с МВ, включенных в исследование

Параметр	1-я группа (ни одного высеива <i>P. aeruginosa</i>)	2-я группа (стойкая персистенция <i>P. Aeruginosa</i>)	Всего
Число пациентов	55	49	104
Средний возраст, годы (SD)	9.59±3.84	10.79±4.48	10.15±4.18
Мальчики, <i>n</i> (%) в группе	22 (40)	15 (31)	55 (36)
Девочки, <i>n</i> (%) в группе	33 (60)	34 (69)	49 (64)

Таблица 1

КТ -находки у детей с МВ

Параметр	1-я группа (ни одного высеива <i>P. aeruginosa</i>)	2-я группа (стойкая персистенция <i>P. aeruginosa</i>)	Всего
CT scan (<i>n</i>)	55	49	104
Все пазухи представлены, <i>N</i> (%)	16 (29.1)	11 (22.5)	27 (25.9)
Не представлены только лобные, <i>N</i> (%)	25 (45.5)	29 (59.2)	54 (51.9)
Не представлены только клиновидны, <i>N</i> (%)	2 (3.6)	1 (2)	3 (2.9)
Не представлены и лобные и клиновидные пазухи, <i>N</i> (%)	12 (21.8)	8 (16.3)	20 (19.2)
Модифицированный Lund Mackay score; среднее (<i>SD</i>)	1.10±0.46	1.32±0.34 *	1.21±0.42

**p*= 0.007 по сравнению с 1-й группой = 0.007.

Основной нашей задачей было выявить влияние хронической персистенции *P. aeruginosa* на выраженность воспалительных изменений в околоносовых пазухах.

Оказалось, что средние значения модифицированной шкалы LM статистически значимо (*p*=0.007) различаются между группами (см. табл. 2).

Таким образом, исследование показало, что состояние околоносовых пазух согласно модифицированной шкале LM у пациентов с хронической колонизацией *P. aeruginosa* было достоверно хуже такового у пациентов без высеива *P. aeruginosa*.

На основании чего можно судить, что персистенция *P. aeruginosa* существенно ухудшает состояние ОНП у детей с МВ, что следует учитывать при формировании протокола лечения и прогнозировании результата?

Обсуждение

Муковисцидоз – тяжелое системное наследственное заболевание, сопровождающееся нарушением функции желудочно-кишечного тракта и органов дыхания, являющееся важной медико-социальной проблемой у детей [1,2].

Ключевым звеном патогенеза при МВ является образование густого и вязкого секрета. Собираясь на поверхности слизистой оболочки, он нарушает такой важный процесс естественной антимикробной защиты, как МЦК, приводит к застою слизи и формирует питательную среду для патогенных микроорганизмов, среди которых *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococci*, анаэrobы. Однако наиболее распространенными и во многом определяющими течение и прогноз заболевания являются *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Считается, что хроническая инфекция *P. aeruginosa* связана с более низким объемом фор-

сированного выдоха за одну секунду в детстве, более быстрым снижением объема выдоха, несмотря на оптимальное управление дыханием, более низким уровнем смертности и более короткой средней выживаемостью [6, 7].

Так, в исследовании T.W. Lee было показано, что пациенты с хронической инфекцией *P. aeruginosa* имеют более серьезные жалобы и изменения по данным радиологического исследования [5].

На основе генотипирования и фенотипической характеристики S.K. Hansen и соавт. исследовали и сравнивали разнообразие популяций *P. aeruginosa* в пазухах и нижних дыхательных путях. Установлено, что ОНП являются важной нишей для колонизации бактерий у многих пациентов. Авторы предположили, что ОНП служат своего рода нишей для адаптированных клонов *P. aeruginosa*, которые в последующем могут распространяться в легкие [6].

O. Ciofu и соавт. сравнивали генетическую однородность штаммов *P. aeruginosa* в ОНП и в лаваже из трансплантированных, ранее не инфицированных легких. Сходство генотипа микробов подтвердило, что при МВ ОНП стоит рассматривать в качестве основного резервуара патогенной микрофлоры [11]. Авторы считают, что своевременная санация ОНП консервативно или хирургически благотворно влияет на течение хронического бронхолегочного процесса.

При этом до сих пор в литературе существуют противоречия в отношении связи патогенной микрофлоры и состояния околоносовых пазух.

Так, в работе M.R. de Freitas и соавт. была установлена обратная корреляция, т. е. при более тяжелом течении МВ картина в ОНП была более благоприятна [12]. J. Rasmussen и соавт. показали отсутствие взаимосвязи между клиническими симптомами, данными КТ-ОНП и бактериальным составом отделяемого из ОНП [10].

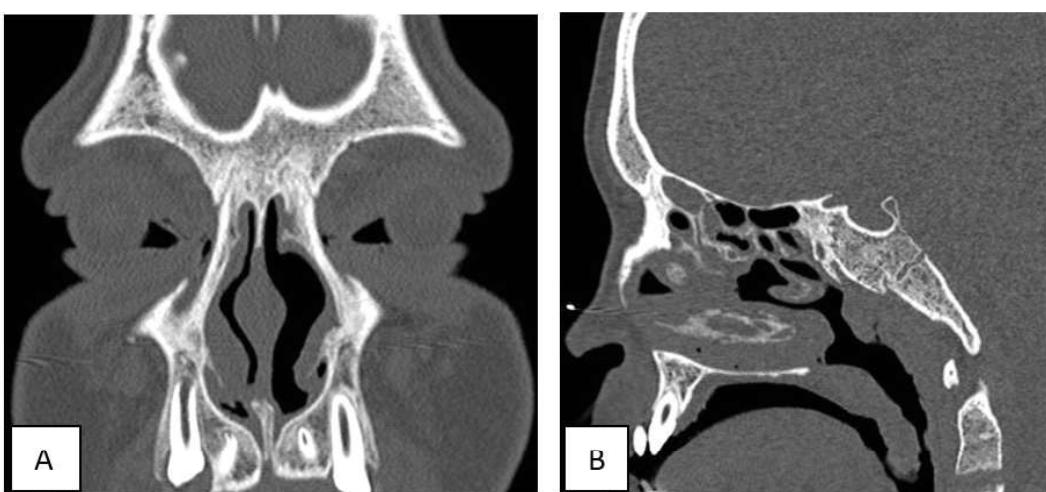


Рис. 1. Типичные томограммы детей с муковисцидозом с неразвитием лобных пазух (А – ребенок 13 лет, коронарная проекция); вместе лобных и клиновидных (В – ребенок 10 лет, сагиттальная проекция) пазух.

Наиболее полно различные аспекты состояния ОНП у детей с МВ представлены в работе M.C. Berkhouit и соавт. Авторы подробно и методично проанализировали возможные связи между классами мутаций в CFTR гене, симптомами риносинусита, нарушением воздушности ОНП и микробиологическим составом носоглотки и нижних дыхательных путей. Всего в исследование было включено 58 детей [4].

Отсутствие корреляции между симптомами и баллом по шкале LM было выявлено в этой работе. Авторы также показали зависимость состояния пазух от типа мутации и не выявили различия между возрастом и состоянием пазух.

Наше исследование было сужено до изучения связи только двух переменных – состояния околоносовых пазух и наличия *P. aeruginosa* в бронхиальном лаваже. В то же время исследование включало 104 пациентов, что почти в 2 раза больше, чем в работе M. C. Berkhouit и соавт. [4].

Забор микробиологических образцов из пазух у детей довольно травматичен. Поэтому мы выполняли посевы мокроты, исходя из показанного во многих статьях представления об идентичности флоры в нижних дыхательных путях и ОНП у детей с МВ [6, 13].

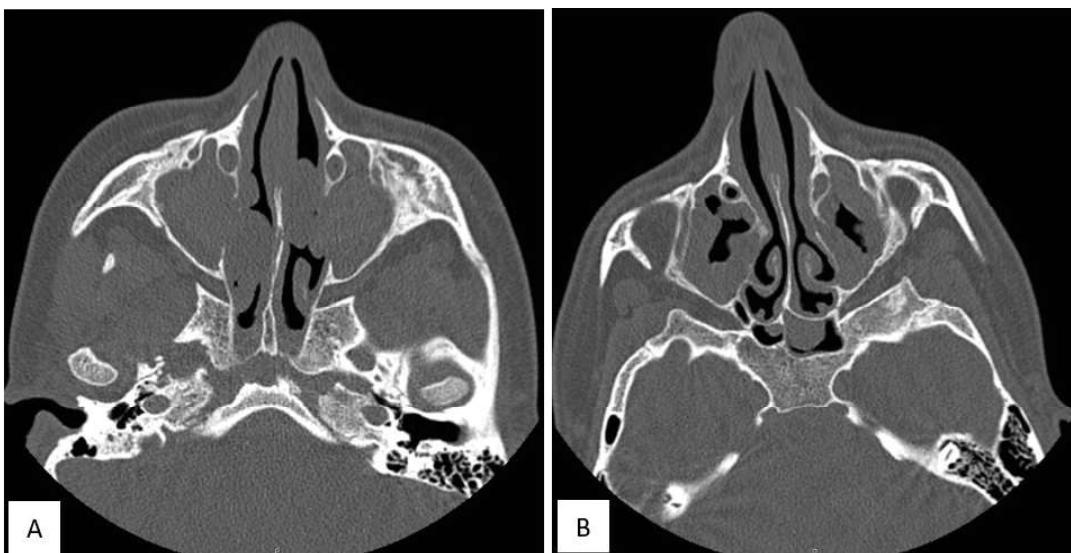
В представленном нами исследовании мы сравнивали состояние околоносовых пазух в «полярных» группах – у детей с хронической персистенцией *P. aeruginosa* и детей, у которых *P. aeruginosa* не была документально выявлена ни разу в жизни. Мы намерено исключили из исследования «промежуточные» случаи – детей с разовым высыпом *P. aeruginosa* и пациентов, у которых персистенция не была подтверждена, как минимум двумя исследованиями за текущий год. Наши критерии колонизации соответствовали использованным ранее M. Ballmann и соавт. [7]. В их работе колонизация *P. aeruginosa* была определена как хроническая, когда 50% культур в течение 12 мес должны были быть положительными. При этом пациентов осматривали регулярно от 1 до 4 раз в год [7].

Одним из маркеров тяжести синусита является нарушение воздушности околоносовых пазух, оцененное по КТ. Общепринятым инструментом оценки состояния пазух и выраженности воспаления в них является шкала LM, которая позволяет путем подсчета суммы баллов оценить изменения в ОНП [8]. Данная методика зарекомендовала себя в том числе и при оценке эффективности лечения с детей с МВ [9].

Таблица 3
Величина среднего балла по шкале LM у детей с МВ различного пола

Параметр	1-я группа (ни одного высыпа <i>P. aeruginosa</i>)		2-я группа (стойкая персистенция <i>P. Aeruginosa</i>)		Всего	
	М.	Д.	М.	Д.	М.	Д.
Пол	М.	Д.	М.	Д.	М.	Д.
Количество	22	33	15	24	37	67
Lund Mackay score (SD)	1.10 (0.41)	1.11 (0.50)	1.24 (0.39)	1.36 (0.32)	1.16 (0.40)	1.23 (0.43)
p-значение*	0.957		0.293		0.386	

* t-критерий Стьюдента для независимых выборок.



Рису. 2. Примеры томограмм детей с муковисцидозом, являющимся носителями синегнойной палочки (А) и без нее (В).

Так, В.А. До и соавт. использовали эту шкалу у детей с МВ, как в стандартном, так и в модифицированном варианте, для определения показаний к хирургическому вмешательству на ОНП. Авторы отметили высокую чувствительность (89.3%) и специфичность (69%) этого метода оценки ОНП [9].

Мы также использовали инструмент LM. Чтобы избежать ошибок оценки проходимости остио-меатального комплекса, мы не включали в исследования детей с послеоперационными изменениями анатомии околоносовых пазух.

Кроме того, при использовании шкалы LM у детей необходимо учитывать, что у многих из них пазухи еще полностью не развиты. Так, например, в нашей выборке все пазухи были представлены только у 16 (29.1%) из 55 детей 1-й группы и 11(22.5%) из 49 пациентов 2-й группы, в общем у 27 детей из 104, что составило лишь 25.9%. Для точности результатов мы последовали примеру M. C. Berkhout и соавт. и применили модифицированную шкалу. Согласно этой методике, сначала каждый синоназальный элемент (пазухи и 2 остиометальных комплекса), оценивается от 0 до 2 баллов, затем все баллы суммируются, далее сумма делится на количество представленных у ребенка элементов [4].

Результаты нашего исследования показали, что состояние пазух не зависит от пола и возраста ребенка. При этом выявлено, что хроническая персистенция *P. aeruginosa* статистически значимо ухудшает состояние ОНП у детей с МВ по данным КТ при оценке по шкале LM.

Аналогичные результаты, только у взрослых, продемонстрированы в ретроспективном исследовании M. Manzini и соавт. [14]. При анализе

компьютерных томограмм 138 пациентов с МВ установлено, что более высокие показатели по шкале Lund – Mackay наблюдаются при хронической колонизация *P. aeruginosa*. Однако в тех случаях, когда авторы выполняли КТ ОНП дважды, дальнейшего ухудшения состояния ОНП на фоне персистенции *P. aeruginosa* не отмечалось.

Эти результаты могут означать, что необходимо обследовать пациентов с тяжелым МВ с *P. aeruginosa* более регулярно или широко на предмет патологии носовых пазух, чем пациентов с МВ без *P. aeruginosa*.

Заключение

Длительная персистенция *P. aeruginosa* в дыхательных путях у детей с муковисцидозом способствует более тяжелому течению воспалительного процесса в ОНП по данным компьютерной томографии.

Литература

1. Riordan J. R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA //Science. – 1989. – V. 245. – №. 4922. – P. 1066–1073. doi:10.1126/science.2475911
2. Chabann M. R. et al. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review //American Journal of Rhinology & Allergy. – 2013. – V. 27. – №. 5. – P. 387–395. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3919
3. Wilson P. et al. Paranasal sinus pathogens in children with cystic fibrosis: do they relate to lower respiratory tract pathogens and is eradication successful? //J Cyst Fibros. – 2014. – V. 13. – №. 4. – P. 449–54. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.003
4. Berkhout M. C. et al. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis //J Cyst Fibros. – 2016. – V. 15. – №. 6. – P. 816–824. doi:10.1016/j.jcf.2016.03.004
5. Lee T. W. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients //J

6. Hansen S. 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. – V. 6. – №. 1. – P. 31–45. doi: 10.1038/ismej.2011.83
7. Ballmann M., Rabsch P., von der Hardt H. Long-term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis //Thorax. – 1998. – V. 53. – №. 9. – P. 732–737. doi: 10.1136/thx.53.9.732
8. Lund V. J., Mackay I. S. Staging in rhinosinusitis //Rhinology. – 1993. – V. 31. – №. 4. – P. 183–184.
9. Do B.A. et al. Lund-Mackay and modified Lund-Mackay score for sinus surgery in children with cystic fibrosis //Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2015. – V. 79. – №. 8. – P. 1341–1345. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.06.007
10. Rasmussen J et al. CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients //J Cyst Fibros. – 2012. – V. 11. – №. 2. – P. 93–99. doi: 10.1016/j.jcf.2011.09.009
11. Ciofu O. et al. *aeruginosa* in the paranasal sinuses and transplanted lungs have a similar adaptive mutation as isolates from chronically infected CF lungs //J Cyst Fibros. – 2013. – V. 12. – №. 6. – P. 729–736. doi: 10.1016/j.jcf.2013.02.004
12. Freitas M. R. et al. Nasal endoscopic and CT scan alterations of the paranasal sinuses as predictors of severity in patients with cystic fibrosis //Braz J Otorhinolaryngol. – 2013. – V. 79. – №. 4. – P. 480–486. doi: 10.5935/1808-8694.20130086
13. Lavin J., Bhushan B., Schroeder J. W. Correlation between respiratory cultures and sinus cultures in children with cystic fibrosis //Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2013. – V. 77. – №. 5. – P. 686–689. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.01.018
14. Manzini M. et al. Sinonasal computed tomography in pediatric cystic fibrosis: do we know the indications? //Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2018. – №. 113. – P. 204–207. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.07.049

Источник финансирования: не указан.

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Выражаем благодарность заведующей микробиологической лабораторией НМИЦ Здоровья Детей д.м.н. Лазаревой А.В. за помощь в написании лабораторной части данного исследования.