

Опыт интраназального применения препарата дорназа альфа у детей с хроническим риносинуситом с назальным полипозом при муковисцидозе

А.С. Петров¹, <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>, entpetrov@gmail.com

В.В. Шадрина², <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>, verashadrina@mail.ru

Д.П. Поляков^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>, polyakovdp@yandex.ru

А.Ю. Воронкова^{4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>, voronkova111@yandex.ru

Е.И. Кондратьева^{1,5✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

¹ Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

³ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Резюме

Введение. При использовании препарата дорназа альфа у детей с муковисцидозом (МВ) в виде ингаляций через компрессорный ингалятор с пульсирующей подачей аэрозоля достигается высокая концентрация аэрозоля в полости носа и околоносовых пазухах, что обеспечивает снижение тяжести течения ринологической патологии, а именно хронического риносинусита, в т. ч. с назальным полипозом. Также наблюдается положительное влияние на функцию внешнего дыхания вследствие уменьшения негативного влияния ринологической патологии на респираторный тракт, прежде всего за счет нисходящего инфицирования.

Цель. Оценить влияние интраназальной терапии препаратом дорназа альфа в составе комплексного лечения на функцию легких и показатели физического развития у детей с МВ.

Материалы и методы. В исследовании проведено сравнение эффективности применения препарата дорназа альфа при хроническом риносинусите с назальным полипозом с использованием разных видов подачи препарата у детей, не получавших таргетную терапию МВ. Сравнивалась группа детей, получавших две ингаляции дорназы альфа ($n = 43$), информация о пациентах этой группы взята из регистра 2020 г., и группа детей, получавших ингаляцию дорназы альфа только в нижние отделы дыхательных путей ($n = 28$), информация о пациентах этой группы взята из регистра 2016 г.

Результаты. Эффект от применения дополнительной интраназальной ингаляции препарата дорназа альфа наблюдался в виде роста показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Кроме того, отмечено улучшение показателей массы тела и роста в группе пациентов, получавших интраназальные ингаляции, однако выявленная разница не достигла достоверных значений.

Заключение. Полученные результаты в виде роста показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ позволяют сделать вывод об эффективности назначения дополнительной интраназальной ингаляции препарата дорназа альфа.

Ключевые слова: кистозный фиброз, функция внешнего дыхания, муколитики, ингаляционная терапия, Pari Sinus

Для цитирования: Петров АС, Шадрина ВВ, Поляков ДП, Воронкова АЮ, Кондратьева ЕИ. Опыт интраназального применения препарата дорназа альфа у детей с хроническим риносинуситом с назальным полипозом при муковисцидозе. *Медицинский совет.* 2023;17(19):62–67. <https://doi.org/10.21518/ms2023-424>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison of the effectiveness of dornase alfa in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis using different types of drug delivery

Aleksey S. Petrov¹, <https://orcid.org/0000-0001-8907-1910>, entpetrov@gmail.com

Vera V. Shadrina², <https://orcid.org/0000-0002-2588-2260>, verashadrina@mail.ru

Dmitry P. Polyakov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-6368-648X>, Polyakovdp@yandex.ru

Anna Yu. Voronkova^{4,5}, <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>, voronkova111@yandex.ru

Elena I. Kondratyeva^{1,5✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>, elenafpk@mail.ru

¹ Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

² Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ National Medical Research Center for Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

⁵ Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. When using the drug dornase alfa in children with cystic fibrosis (CF) in the form of inhalations through a compressor inhaler with a pulsating aerosol supply, a high concentration of aerosol is achieved in the nasal cavity and paranasal sinuses, which reduces the severity of rhinological pathology, namely chronic rhinosinusitis, including those with nasal polyposis. There is also a positive effect on the function of external respiration, due to a decrease in the negative impact of rhinological pathology on the respiratory tract, primarily due to descending infection.

Aim. To evaluate the effect of intranasal dornase alfa therapy as part of a complex treatment on lung function and indicators of physical development in children with CF.

Materials and methods. The study compared the effectiveness of the drug dornase alfa for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis using different types of drug delivery in children who did not receive targeted therapy for CF. A group of children who received two inhalations of dornase alfa ($n = 43$), information about patients in this group was taken from the 2020 register, and a group of children who received inhalation of dornase alfa only in the lower respiratory tract were compared ($n = 28$), information about patients in this group was taken from the 2016 register.

Results. The effect of additional intranasal inhalation of the drug dornase alfa was observed in the form of an increase in FEV_1 and FVC. In addition, there was an improvement in body weight and height in the group of patients receiving intranasal inhalations, but the identified difference did not reach significant values.

Conclusion. The results obtained in the form of an increase in FEV_1 and FVC allow us to draw a conclusion about the effectiveness of prescribing additional intranasal inhalation of the drug dornase alfa.

Keywords: cystic fibrosis, respiratory function, mucolytics, inhalation therapy, Pari Sinus

For citation: Petrov AS, Shadrina VV, Polyakov DP, Voronkova AYU, Kondratyeva EI. Comparison of the effectiveness of dornase alfa in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis using different types of drug delivery. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(19):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-424>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кистозный фиброз (муковисцидоз – МВ) – аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем [1–3].

Хронический риносинусит (ХРС), в т. ч. с назальным полипозом (НП) является одним из проявлений МВ. Вследствие изменения реологических свойств слизи нарушается мукоцилиарный клиренс и затрудняется очищение околоносовых пазух (ОНП) [4–6]. В исследованиях подтверждается, что микробиологический пейзаж в материале из верхнечелюстных пазух и бронхоальвеолярном лаваже имеет сходный генотип, что указывает на ухудшение статуса нижних дыхательных путей посредством нисходящего инфицирования из ОНП при МВ. Это подчеркивает важность ОНП как основного источника патогенной микрофлоры при данном заболевании [7, 8].

С 2011 г. в Российской Федерации действует проект «Национальный регистр пациентов с МВ», который соответствует европейским требованиям и является его составной частью [9–11]. По данным регистра больных МВ 2020 г., ХРС с НП выявлен у 31,8% пациентов, а ХРС без НП – у 28% [12]. Целью терапии ХРС при МВ является восстановление вентиляции и дренирование придаточных пазух носа. В лечении ринологической патологии

рекомендуется ирригационная терапия: промывания полости носа проводятся изотоническими (0,9%) или гипертоническими (3%) солевыми растворами 2 раза в сутки (или чаще по показаниям) ежедневно перед проведением ингаляций в полость носа. Рекомендуется терапия глюкокортикоидами в виде назального спрея при наличии НП [4, 13]. При отсутствии эффекта от консервативной терапии часто требуется проведение хирургического вмешательства на ОНП [14, 15].

Муколитический препарат дорназа альфа разрывает водородные связи молекул ДНК, которые являются основной составляющей гнойной мокроты, и может применяться интраназально в дозе 2,5 мг – по 1,25 мг (1,25 мл) в каждый носовой ход [16, 17]. Наиболее эффективным методом доставки считается устройство доставки лекарств в ОНП Pari Sinus посредством пульсирующего аэрозоля [18, 19].

В некоторых исследованиях было показано положительное влияние местного интраназального введения дорназы альфа в виде уменьшения тяжести проявлений ринологической патологии, однако влияние на другие проявления болезни, в т. ч. на функцию внешнего дыхания, остаются неизученными [20].

Цель – оценить влияние интраназальной терапии препаратом дорназа альфа в составе комплексного лечения на функцию легких и показатели физического развития у детей с МВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 71 ребенок с МВ и ХРС с НП. Диагноз МВ был установлен согласно клиническим рекомендациям 2021 г. [13]. Диагноз ХРС с НП был установлен в соответствии с определением European Rhinology Society (критерии EPOS 2012/2020) [21].

В 1-ю группу вошли 43 ребенка, которые ежедневно получали две ингаляции дорназы альфа: дополнительно к ингаляции в нижние отделы дыхательных путей через мундштук были добавлены 2,5 мг пульсирующих ингаляций через аппарат Pari Sinus (по 1,25 мг в каждую половину носа).

В качестве группы сравнения были использованы данные 28 пациентов с ХРС с НП из регистра больных МВ 2016 г. (2-я группа), поскольку с 2017 г. все дети с ХРС с НП Московского региона, наблюдающиеся в Центре МВ, получают дополнительную интраназальную ингаляцию дорназы альфа. Пациенты этой группы получали только одну ингаляцию дорназы альфа в день через мундштук и не применяли интраназальное введение дорназы альфа.

Кроме отличий в отношении лечения препаратом дорназа альфа, пациенты двух групп получали сходную терапию согласно клиническим рекомендациям [12]. Все дети, включенные в исследование, не получали таргетную терапию МВ.

Оценка спирометрии проводилась с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества [22] и рекомендаций Американского торакального (American Thoracic Society) и Европейского респираторного (European Respiratory Society) общества [23, 24].

Все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от возраста – от 6 до 12 и от 13 до 18 лет.

Оценку показателей спирометрии, массы тела и роста пациентов проводили в возрастных группах: от 6 до 12 лет (1-я группа – 23 ребенка, 2-я группа – 15 детей), от 13 до 18 лет (1-я группа – 20 пациентов, 2-я группа – 13 пациентов).

Исследование носило ретроспективный характер. Данные пациентов 1-й группы взяты из регистра больных МВ 2020 г. [12], а данные детей с ХРС с НП, получавших одну дозу дорназа альфа (2-я группа) – из регистра больных МВ 2016 г. [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов в возрасте 6–12 лет, получавших ингаляции дорназы альфа дважды в день (в т. ч. одну ингаляцию в день интраназально), показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду маневра (ОФВ₁) составили $97,89 \pm 11,63\%$, что было достоверно выше, чем у пациентов того же возраста, получавших одну ингаляцию дорназы альфа в день ($p = 0,049$). У пациентов, получавших только одну ингаляцию дорназы альфа через мундштук, показатели ОФВ₁ составили $88,36 \pm 14,19\%$.

Показатели ОФВ₁ у пациентов в возрасте 13–18 лет, получавших ингаляции дорназы альфа дважды в день (в т. ч. одну ингаляцию интраназально), составили

$85,22 \pm 16,13\%$, что было достоверно выше, чем у пациентов того же возраста, но получавших только одну ингаляцию дорназы альфа через мундштук, – $74,92 \pm 21,07\%$, $p = 0,049$.

Показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у пациентов, получавших две ингаляции дорназы альфа (в т. ч. одну ингаляцию интраназально), были также достоверно выше, чем у пациентов, получавших только одну ингаляцию дорназы альфа через мундштук (рис. 1).

Антропометрические показатели у пациентов, получавших две ингаляции дорназы альфа в день, были выше, чем у пациентов, получавших только одну ингаляцию дорназы альфа через мундштук, но без достоверной разницы (рис. 2).

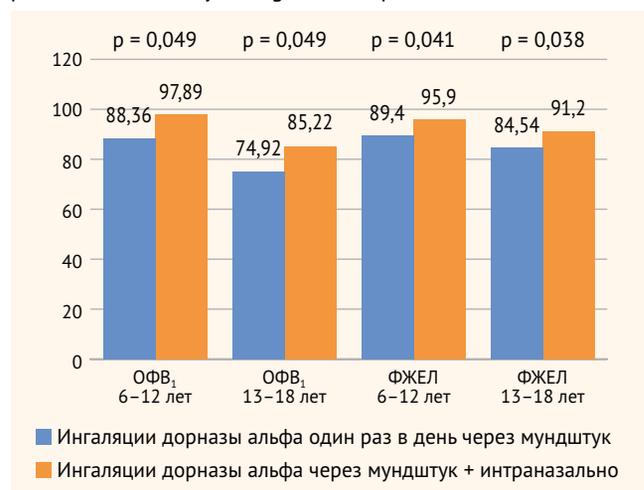
ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день большая часть исследований по применению препарата дорназа альфа при МВ посвящена ингаляционному введению препарата в нижние отделы респираторного тракта. В исследованиях с оценкой эффективности эндоназальных ингаляций в основном определялась тяжесть ринологической патологии.

Добавление к стандартной терапии МВ ингаляций дорназы альфа интраназально с помощью пульсирующей подачи аэрозоля через компрессорный ингалятор Pari Sinus, вероятно, приводило к повышению реологии секрета верхних дыхательных путей и улучшению носового дыхания, элиминации патогенной микрофлоры, что в итоге могло повлиять на улучшение функции легких [26]. Положительное влияние интраназального

● **Рисунок 1.** Сравнение функции внешнего дыхания у пациентов с хроническим риносинуситом с назальным полипозом, получавших ингаляции дорназы альфа однократно в день через мундштук и двукратно через мундштук и интраназально

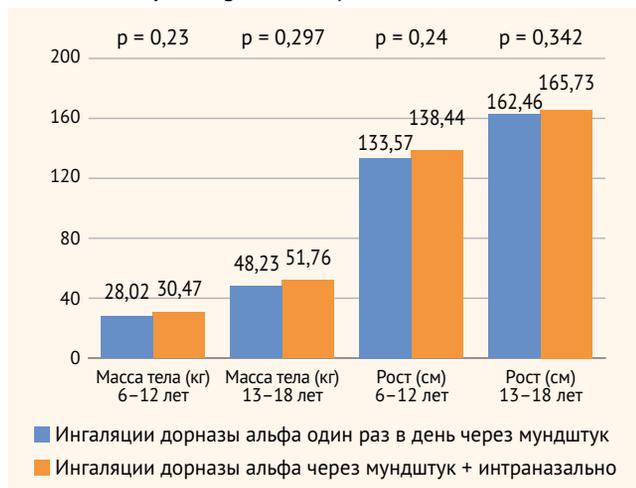
● **Figure 1.** Analyzing the function of external respiration in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis who received inhalation of dornase alfa once a day through a mouthpiece and twice a day through a mouthpiece and intranasal



ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 сек; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

● **Рисунок 2.** Сравнение антропометрических показателей у пациентов с хроническим риносинуситом с назальным полипозом, получавших ингаляции дорназы альфа однократно в день через мундштук и двукратно через мундштук и интраназально

● **Figure 2.** Analyzing anthropometric measurements in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis who received inhalation of dornase alfa once a day through a mouthpiece and twice a day through a mouthpiece and intranasal



введения дорназы альфа на функцию внешнего дыхания было отмечено и в исследовании J.G. Mainz et al. [27].

По нашему мнению, эндоназальное применение дорназы альфа становится наиболее эффективным при

восстановлении проходимости соустьев ОНП, которое достигается по возможности консервативно или же путем выполнения хирургического вмешательства с обеспечением доступа препарата в полость носа и ОНП к основным резервуарам и местам продукции густого секрета [28, 29].

Для достижения максимального терапевтического эффекта в лечении ХРС без НП и ХРС с НП при МВ необходимо усиление междисциплинарного взаимодействия между оториноларингологами и педиатрами, усовершенствование алгоритмов терапии [30]. Требуется дальнейшие исследования в данном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление к стандартной терапии ингаляционного муколитика дорназа альфа интраназально по 1,25 мг в каждую половину носа у детей с ХРС с НП приводило к достоверному улучшению функции внешнего дыхания в виде роста показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Кроме того, отмечено улучшение показателей массы тела и роста в группе пациентов, получавших интраназальные ингаляции, однако выявленная разница не достигла достоверных значений.



Поступила / Received 04.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2023
Принята в печать / Accepted 26.09.2023

Список литературы / References

- Каширская НЮ, Капранов НИ, Кондратьева ЕИ (ред.). *Муковисцидоз*. 2-е изд. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021. 680 с.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181(Suppl.):S4–S15.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>.
- Goetz D, Ren CL. Review of Cystic Fibrosis. *Pediatr Ann*. 2019;48(4):e154–e161. <https://doi.org/10.3928/19382359-20190327-01>.
- Каширская НЮ, Капранов НИ, Кондратьева ЕИ (ред.). *Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус: проект*. 2-е изд. М.: Компания БОРГЕС; 2018. 356 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf.
- Krajewska J, Zub K, Stowikowski A, Zatoński T. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(1):1–24. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06875-6>.
- Kang SH, Dalcin Pde T, Piltcher OB, Migliavacca Rde O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):65–76. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100009>.
- Tu Y, Liu J, Li T, Zhou X, Tan KS, Ong HH et al. Mucus composition abnormalities in sinonasal mucosa of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Inflammation*. 2021;44(5):1937–1948. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01471-6>.
- Мескина ЕР. Сравнительная эффективность препаратов пробиотиков в лечении острых инвазивных (дизентериеподобных) кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(6):118–126. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=373§ion=5745>.
- Meskina ER. Comparative efficacy of probiotic preparations in treatment of acute invasive (dysentery-like) intestinal infections in hospitalized children. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2019;98(6):118–126. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=373§ion=5745>.
- Stern M, Bertrand DP, Bignamini E, Corey M, Dembski B, Goss CH et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Quality Management in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(Suppl. 1):S43–59. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.011>.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
- Андреев ДА, Башлакова ЕЕ, Хачанова НВ, Давыдовская МВ. Регистры больных муковисцидозом: отечественный и зарубежный опыт. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):115–126. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1726>.
- Andreev DA, Bashlakova EE, Khachanova NV, Davydovskaia MV. Cystic fibrosis patient registries: domestic and foreign experience. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):115–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1726>.
- Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Старина МА, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Каширская НЮ и др. (ред.). *Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год*. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2022. 68 с. Режим доступа: http://audit-orfan.clin-reg.ru/assets/files/site_Registre_2020.pdf.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Куцев СИ, Авдеев СН, Полевиченко ЕВ, Белевский АС и др. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации*. М.; 2021. 225 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/372_2.
- Поляков ДП, Дайхес НА, Юнусов АС, Карнеева ОВ, Кондратьева ЕИ, Петров АС и др. Риносинусхирургия у детей с муковисцидозом. *Голова и шея*. 2021;9(1):35–44. Режим доступа: <https://hnj.science/rhinossinusoхирургия-u-detey-s-mukoviscidozom/>.
- Polyakov DP, Daykhes NA, Yunusov AS, Karneyeva OV, Kondratyeva EI, Petrov AS et al. Rhinosinusosurgery in children with cystic fibrosis. *Head and Neck Russian Journal*. 2021;9(1):35–44. (In Russ.) Available at: <https://hnj.science/rhinossinusoхирургия-u-detey-s-mukoviscidozom/>.
- Johnson BJ, Choby GW, O'Brien EK. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis-Current management and new treatments. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020;5(3):368–374. <https://doi.org/10.1002/lto2.401>.
- Yang CL, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:65–67. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.09.001>.

17. Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B. Dornase alfa in Cystic Fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):141. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01331-5>.
18. Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):461–470. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.02.005>.
19. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5>.
20. Shah GB, De Keyser L, Russell JA, Halderman A. Treatment of chronic rhinosinusitis with dornase alfa in patients with cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(6):729–736. <https://doi.org/10.1002/alr.22082>.
21. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
22. Чучалин АГ, Айсанов ЗР, Чикина СЮ, Черняк АВ, Калманова ЕН. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;(6):11–24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYu, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya.* 2014;(6):11–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>.
23. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>.
24. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>.
25. Красовский СА, Черняк АВ, Воронкова АЮ, Амелина ЕЛ, Каширская НЮ, Кондратьева ЕИ, Гембицкая ТЕ (ред.). *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год.* М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2018. 64 с. Режим доступа: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/Registre_2016%20ctp.pdf.
26. Ciofu O, Johansen HK, Aanaes K, Wassermann T, Alhede M, von Buchwald C, Høiby N. *P. aeruginosa* in the paranasal sinuses and transplanted lungs have similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs. *J Cyst Fibros.* 2013;12(6):729–736. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.02.004>.
27. Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):461–470. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.02.005>.
28. Karanth TK, Karanth VKLK, Ward BK, Woodworth BA, Karanth L. Medical interventions for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;4(4):CD012979. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012979.pub3>.
29. Spielman DB, Beswick DM, Kimple AJ, Senior BA, Aanaes K, Woodworth BA et al. The management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: An evidenced-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(9):1148–1183. <https://doi.org/10.1002/alr.22953>.
30. Biciuşcă V, Petrescu IO, Singer CE, Oancea AG, Petrescu AM, Stan IS et al. Multidisciplinary approach to patients with manifestations and pulmonary complications of cystic fibrosis. *Rom J Morphol Embryol.* 2020;61(2):397–406. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.2.09>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Кондратьева

Концепция и дизайн исследования – Д.П. Поляков, А.С. Петров

Написание текста – А.С. Петров, В.В. Шадрина

Сбор и обработка материала – А.Ю. Воронкова, Е.И. Кондратьева, А.С. Петров, Д.П. Поляков

Обзор литературы – А.С. Петров, В.В. Шадрина

Перевод на английский язык – А.С. Петров

Анализ материала – А.С. Петров, Д.П. Поляков, Е.И. Кондратьева

Статистическая обработка – А.С. Петров, А.Ю. Воронкова

Редактирование – Д.П. Поляков, Е.И. Кондратьева

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.П. Поляков, Е.И. Кондратьева

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kondratyeva

Study concept and design – Dmitry P. Polyakov, Aleksey S. Petrov

Text development – Aleksey S. Petrov, Vera V. Shadrina

Collection and processing of material – Anna Yu. Voronkova, Elena I. Kondratyeva, Aleksey S. Petrov, Dmitry P. Polyakov

Literature review – Aleksey S. Petrov, Vera V. Shadrina

Translation into English – Aleksey S. Petrov

Material analysis – Aleksey S. Petrov, Dmitry P. Polyakov, Elena I. Kondratyeva

Statistical processing – Aleksey S. Petrov, Anna Yu. Voronkova

Editing – Dmitry P. Polyakov, Elena I. Kondratyeva

Approval of the final version of the article – Dmitry P. Polyakov, Elena I. Kondratyeva

Информация об авторах:

Петров Алексей Сергеевич, врач-оториноларинголог, консультант отделения муковисцидоза, Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1; entpetrov@gmail.com

Шадрина Вера Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; verashadrina@mail.ru

Поляков Дмитрий Петрович, к.м.н., заведующий детским оториноларингологическим отделением, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; доцент, кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; polyakovdp@yandex.ru

Воронкова Анна Юрьевна, к.м.н., врач-педиатр отделения муковисцидоза, Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; voronkova111@yandex.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Детский клинический многопрофильный центр Московской области; 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; elenafpk@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey S. Petrov, Otorhinolaryngologist, Consultant at the Cystic Fibrosis Department, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; entpetrov@gmail.com

Vera V. Shadrina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; verashadrina@mail.ru

Dmitry P. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Children's Otorhinolaryngology Department, Leading Researcher, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; polyakovdp@yandex.ru

Anna Yu. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician of the Cystic Fibrosis Department, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; voronkova111@yandex.ru

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; elenafpk@mail.ru