

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**РИНОСИНУСИТИ**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2023**

**Зміст**

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	7
Скорочення.....	9
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	16
1. Загальні положення, включно зі шляхами комплексного догляду.....	17
1.1. Резюме.....	17
1.2. Класифікація, визначення та термінологія.....	17
1.3. Тягар гострого та хронічного риносинуситу.....	25
1.4. Гострий риносинусит, включно з застудою та рецидивуючим ГРС у дорослих та дітей.....	31
1.5. Епідеміологія, сприятливі фактори, патофізіологія та діагностика ХРС.....	33
1.6. Лікування хронічного риносинуситу в дорослих.....	41
1.7. Хронічний риносинусит у дітей.....	50
1.8. Супутні захворювання при хронічному риносинуситі.....	53
1.9. Участь пацієнтів, прогнозування, точна медицина та запровадження.....	58
1.10. Перспективи для фармацевтів відносно риносинуситу.....	60
1.11. Дослідницькі пріоритети для риносинуситу.....	61
1.12. Методи, що застосовуються в EPOS2020.....	61
2. Класифікація, визначення та термінологія.....	67
2.1. Визначення.....	67
2.2. Класифікація ХРС.....	70
2.3. Тривалість (у дорослих та дітей).....	71
2.4. Тяжкість захворювання.....	72
2.5. Загострення проти рецидиву.....	73
2.6. Контроль та невдачі.....	73
2.7. Фенотип.....	73
2.8. Ендотип.....	73
2.9. Супутні захворювання.....	73
2.10. Медикаментозне лікування.....	74
2.11. Хірургічне лікування.....	74
2.12. Точна медицина проти персоналізованої медицини.....	75
2.13. Тягар риносинуситу.....	75
2.14. Вік.....	75
2.15. Шляхи комплексного лікування.....	75
2.16. Резистентність до терапії проти рефрактерності.....	75
2.17. Промивання носа/лаваж/зрошування/полоскання.....	76
2.18. Імуномодуляція та імунотерапія.....	76

2.19. Алергія.....	76
2.20. Тривалість антибіотикотерапії.....	77
2.21. Інші визначення.....	77
2.22. Концепція контролю ХРС.....	77
3. Тягар гострого та хронічного риносинуситу.....	87
3.1. Якість життя (ЯЖ).....	87
3.2. Витрати, зумовлені риносинуситом.....	90
4. Гострий риносинусит разом зі звичайною застудою та рецидивуючий ГРС у дорослих і дітей.....	97
4.1. Епідеміологія гострого риносинуситу (ГРС).....	97
4.2. Рецидивуючий ГРС (РГРС).....	105
4.3. Фактори, пов'язані з ГРС і РГРС.....	105
4.4. Патофізіологія ГРС.....	110
4.5. Діагностика та диференціальна діагностика ГРС у дорослих і дітей.....	116
4.6. Медичне лікування ГРС.....	123
4.6.1. Вступ.....	123
4.6.2. Лікування гострого вірусного риносинуситу (звичайної застуди).....	123
4.6.3. Пероральні антибіотики – короткострокові курси.....	133
4.6.4. Інтраназальні кортикостероїди при гострому післявірусному риносинуситі.....	147
4.6.5. Пероральні кортикостероїди.....	155
4.6.6. Антигістамінні препарати (пероральні або для місцевого застосування).....	156
4.6.7. Антилейкотрієни.....	159
4.6.8. Назальні деконгестанти.....	159
4.6.9. Сольовий розчин.....	160
4.6.10. Пара / підігріте повітря.....	161
4.6.11. Фізіотерапія.....	161
4.6.12. Бактеріальні лізати.....	162
4.6.13. Гомеопатичні засоби.....	163
4.6.14. Препарати рослинного походження.....	164
4.6.15. Щеплення.....	169
4.6.16. Натрію гіалуронат.....	169
4.6.17. Муколітики.....	170
4.7. Ускладнення гострого бактеріального риносинуситу (ГБРС).....	170
5. Епідеміологія, провокуючі фактори, патофізіологія та діагностика ХРС.....	186
5.1. Епідеміологія та провокуючі фактори ХРС.....	186
5.2. Патофізіологія хронічного риносинуситу з та без поліпів у носовій порожнині.....	200

5.3. Встановлення діагнозу та диференціальний діагноз.....	243
5.3.1. Алергічний та неалергічний риніт.....	243
5.3.2. Розлади сприйняття запаху.....	244
5.3.3. Лицьовий біль.....	248
5.3.4. Діагноз і диференціальний діагноз.....	252
5.3.5. Діагностичні засоби.....	253
6. Лікування хронічного риносинуситу у дорослих.....	312
6.1. Медикаментозне лікування.....	312
6.1.1. Короткочасне лікування пероральними антибіотиками хронічного риносинуситу (ХРС) та загострень ХРС.....	312
6.1.2. Довгострокове застосування антибіотиків.....	320
6.1.3. Топічні антибіотики.....	329
6.1.4. Внутрішньовенні антибіотики.....	334
6.1.5. Назальні кортикостероїди.....	334
6.1.6. Кортикостероїд-елюючі імплантати.....	362
6.1.7. Короткострокові курси системних кортикостероїдів.....	366
6.1.8. Антигістамінні препарати (пероральні та місцеві).....	372
6.1.9. Антилейкотрієни.....	373
6.1.10. Протинабрякові препарати.....	377
6.1.11. Розчин натрію хлориду.....	378
6.1.12. Лікування аспірином після десенсибілізації (АТАД) при N-ERD.....	396
6.1.13. Протигрибкові препарати.....	402
6.1.14. Анти-IgE антитіла.....	408
6.1.15. Препарати антитіл до ІЛ-5.....	412
6.1.16. Препарати антитіл до ІЛ-4/ІЛ-13.....	416
6.1.17. Пробиотики.....	421
6.1.18. Мукоактивні препарати.....	422
6.1.19. Фітотерапія.....	423
6.1.20. Традиційна китайська медицина і акупунктура.....	427
6.1.21. Місцеве застосування фуросеміду та пероральний прийом верапамілу.....	428
6.1.22. Капсаїцин.....	431
6.1.23. Застосування інгібіторів протонної помпи у хворих на ГЕРХ.....	433
6.1.24. Бактерійні лізати.....	434
6.1.25. Гомеопатія.....	436
6.1.26. Фототерапія.....	437
6.1.27. Філграстім (p-мет-лГ-КСФ).....	438

6.1.28. Місцеві бар'єрні засоби, наприклад, продукти переробки водоростей (карагенани).....	439
6.1.29. Препарати колоїдного срібла.....	439
6.1.30. Імунотерапія.....	439
6.1.31. Нові потенційні засоби, які ще не з'явилися на ринку.....	439
6.1.32. Лікування ХРС під час вагітності.....	445
6.2. Хірургічне лікування.....	447
6.2.1. Первинні ендоскопічні хірургічні втручання.....	447
6.2.2. Ревізійні ендоскопічні операції.....	496
6.2.3. Показання до операцій із зовнішнім доступом.....	507
6.2.4. Периопераційні заходи для покращення стану операційного поля і результатів хірургічного лікування.....	512
6.2.5. Інформована згода/інформація для пацієнта при ХРС.....	524
6.2.6. Підготовка хірургів.....	529
6.2.7. Медикаментозна терапія в периопераційному періоді.....	531
7. Хронічний риносинусит у дітей.....	559
7.1. Епідеміологія, сприятливі фактори і супутні захворювання.....	559
7.2. Патофізіологія.....	568
7.3. Діагностика та диференційний діагноз.....	571
7.4. Ведення ХРС та супутніх захворювань у дітей.....	576
8. Супутні захворювання у пацієнтів із хронічним риносинуситом.....	586
8.1. Роль алергії у пацієнтів з хронічним риносинуситом.....	586
8.2. Імунодефіцити та їх роль в ХРС.....	589
8.3. Захворювання нижніх дихальних шляхів, в тому числі астма, у зв'язку з ХРС.....	593
8.4. Муковісцидоз.....	596
8.5. Первинна циліарна дискінезія.....	602
8.6. Грибковий риносинусит.....	605
8.7. Васкуліт, гранульоматозні хвороби і їх роль в ХРС.....	626
9. Участь пацієнтів, прогнозування, точна медицина та впровадження.....	661
9.1. Участь пацієнтів у лікуванні ХРС.....	661
9.2. Що означає EPOS 2020 для пацієнтів?.....	664
9.3. Профілактика захворювання.....	666
9.4. Прогнозування.....	678
9.5. Точна медицина.....	682
9.6. Впровадження.....	684
10. Погляд фармацевтів на проблеми ринусинуситу.....	688
10.1. Диференціювання риніту та риносинуситу працівниками аптек.....	688

10.2. Відпуск та застосування безрецептурних антибіотиків при ГВДШ.....	689
10.3. Тактика працівника аптеки при риніті та риносинуситі.....	693
10.4. Коли і як звертатися до лікаря або до вузького фахівця (ЛОР).....	699
10.5. Порада фармацевтам щодо пояснення пацієнтам способів застосування ліків.....	699
11. Потреба в дослідженнях та програма дій на наступне десятиліття.....	703
11.1. Вступ.....	703
11.2. Класифікація та визначення.....	703
11.3. Тягар, пов'язаний з гострим риносинуситом та хронічним риносинуситом.....	703
11.4. Гострий риносинусит, включаючи застудний та рецидивуючий ГРС у дорослих та дітей.....	703
11.5. Епідеміологія, сприяючі фактори, патофізіологія та діагностика ХРС.....	705
11.6. Тактика при хронічному риносинуситі у дорослих.....	708
11.7. Хронічний риносинусит у дітей.....	710
11.8. Супутні захворювання у пацієнтів з хронічним риносинуситом.....	711
11.9. Участь пацієнтів, прогнозування, точна медицина та впровадження.....	712
11.10. Погляд фармацевтів на проблеми риносинуситу.....	712
11.11. Загальні принципи.....	713
12. Методи, які використовуються в EPOS 2020.....	714
12.1. Вступ.....	714
12.2. Методи пошуку для ідентифікації RCT.....	715
12.3. Етапи дельфійського методу.....	718
12.4. Поширення та подальші оновлення.....	718
12.5. Незалежність від редакції.....	718
12.6. Деталі використаних стратегій пошуку.....	719

### **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Безшапочний Сергій Борисович	завідувач кафедри оториноларингології з офтальмологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (Полтавський державний медичний університет), д.мед.н., професор;
Деєва Юлія Валеріївна	завідувачка кафедри отоларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор, член експертної групи МОЗ України за напрямом «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Заболотна Діана Дмитрівна	провідний науковий співробітник державної установи «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Заболотний Дмитро Ілліч	директор державної установи «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», керівник відділу запальних захворювань ЛОР-органів (за згодою);
Зарицька Ірина Станіславівна	провідний науковий співробітник відділу запальних захворювань ЛОР-органів державної установи «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Косаковський Анатолій Лук'янович	завідувач кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Науменко Олександр Миколайович	перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Попович Василь Іванович	завідувач кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шії Івано-Франківського національного медичного університету;
Пухлик Сергій Михайлович	завідувач кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету;
Шкорботун Володимир Олексійович	завідувач кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана	начальник відділу стандартизації медичної допомоги
----------------	--

Іванівна Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

Шилкіна Олена заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги  
Олександрівна Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



**Рецензенти:**

Біль Богдан завідувач відділення Комунального неприбуткового  
Назарович підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 9», к.мед.н.,  
доцент кафедри отоларингології Національного університету  
охорони здоров'я ім.П.Л.Шупика, Заслужений лікар України

Москалик Оксана завідувач кафедри отоларингології Львівського національного  
Євгенівна медичного університету імені Данила Галицького, к.мед.н.,  
доцент

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік.**



## Скорочення

15LO	15 ліпооксигеназа
15-NETE	15-гідроксиейкозатетраєнова кислота
AAO-HNS	Американська академія отоларингології, хірургії голови та шиї
ABPA	Алергічний бронхолегеневий аспергільоз
ГБРС	Гострий бактеріальний риносинусит
ACE	Ангіотензинперетворювальний фермент
АСР	Антрохоанальний поліп
АСQ-7	Опитувальник з контролю над астмою-7
ACTH	Адренкортикотропний гормон
AD	Десенсибілізація аспірином
AdeV	Аденовірус
AE	Побічне явище
AECRS	Тяжке загострення хронічного риносинуситу
АІРЗ	Аспірин-індуковане респіраторне захворювання
АГРС	Алергічний грибковий риносинусит
АІА	Аспірин-індукована бронхіальна астма
АІТ	Алерген-специфічна імунотерапія
anti IgE	Антиімуноглобулін Е
APC	Антигенпрезентуюча клітина
AQLQ	Опитувальники для оцінки якості життя при бронхіальній астмі
AR	Алергічний риніт
ГРС	Гострий риносинусит
АТА	Бронхіальна астма з толерантністю до аспірину
АТАD	Лікування аспірином після десенсибілізації
B-SIT	Швидкий нюховий тест
BAFF	Фактор активації В-лімфоцитів
BAL	Бронхоальвеолярний лаваж
BCC	Балонна синусопластика
2 р/д	Двічі на добу
ВMT	Потовщення базальної мембрани
BND	Біодеградуєча носова пов'язка
BNO 1016	Біонорика 1016 (Bionorica 1016)
AT	Артеріальний тиск
BUD	Будесонід
CBCT	Конусно-променева комп'ютерна томографія
CC16	Білок клітин Клара 16
CCAD	Алергічне захворювання центральних компартментів
CCCRC	Коннектикутський хемосенсорний клінічний дослідницький центр
CD	Кластери диференціації
MB	Муковісцидоз
CSS	Дослідження хронічного синуситу

КТ	Комп'ютерна томографія
CTL	Цитотоксичні Т-лімфоцити
CVID	Варіабельний некласифікований імунодефіцит
CXCL11	Ліганд хемокіну з мотивом CXС
cysLTs	Цистеїніл-лейкотрієни
D	Десфлуран
DC	Дендроцит
DBPC	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване
DBPCT	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження
DC	Дендроцит
дд	Добова доза
DRS	Дексариноспрей
DSS	Розчин солей Мертвого моря
EBV	Вірус Епштейна–Барр
EC	Епітеліоцит
ECP	Еозинофільний катіонний білок
eXPC	Еозинофільний хронічний риносинусит
EESS	Розширена ендоскопічна хірургія навколоносових пазух
EMA	Європейське агентство з лікарських засобів
EMP1	Білок епітеліальних мембран-1
EMT	Епітеліально-мезенхімальний перехід
eNOS	Ендотеліальна NO-синтаза
ENT	Вухо, горло та ніс
EPOS	Європейський узгоджувальний документ з риносинуситу та назальних поліпів
Eq-5D	Європейський опитувальник для оцінки якості життя за 5 напрямками (EuroQoL-5D)
ESR	Швидкість осідання еритроцитів
ESS	Ендоскопічна хірургія навколоносових пазух
EV	Ентеровірус
F	Фентаніл
FDA	Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (США)
FESS	Функціональна ендоскопічна хірургія навколоносових пазух
FEV (ОФВ)	Об'єм форсованого видиху
FEV1	Об'єм форсованого видиху
FISH	Флуоресцентна гібридизація <i>in situ</i>
FNS	Фураат, спрей назальний
FOXP3	Транскрипційний фактор FOXP3
FP	Флутиказону пропіонат
FPANS	Флутиказону пропіонат, водний назальний спрей
FPND	Флутиказону пропіонат, назальні краплі
FPNS	Флутиказону пропіонат, назальний спрей
FVC (ФЖЄЛ)	Форсована життєва ємність легень
Ga2LEN	Європейський консорціум з вивчення алергічних захворювань та бронхіальної

	астми
G-CSF КСФ)	(Г- Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
GINA	Глобальна ініціатива з астми
GM-CSF КСФ)	(ГМ- Гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор
GORD (ГЕРХ)	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
GP	Лікарі загальної практики
GPCRs	Рецептори, зв'язані з G-білком
GWAS	Дослідження загальногеномних асоціацій
H3N2 (Aichi/7)	Підтип вірусу грипу А
Hb	Гемоглобін
HHV-6	Вірус герпесу людини 6 типу
HLA	Лейкоцитарний антиген людини
HLA-MHC	Основний комплекс гістосумісності за системою HLA
HMPV	Метапневмовірус людини
HNS	Гіпертонічний фізіологічний розчин
HOCl	Гіпохлориста кислота
HPA	Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковий
HPF	Поле зору під великим збільшенням
Hpi	Годин після інфікування
HPV	Папіломавірус людини
ЧСС	Частота серцевих скорочень
HRQL	Якість життя, зумовлена здоров'ям
HS	Гіпертонічний фізіологічний розчин
HSV1	Вірус простого герпесу 1 типу
I	Ізофлуран
I2	показник гетерогенності
IA	Інгаляційний наркоз
ICAM-1	Фактор міжклітинної адгезії 1
ICHD	Міжнародна класифікація головних болей
ICOR	Міжнародний консенсус із риносинуситу
ШКЛ	Шлях комплексного лікування
ICU	Палата інтенсивної терапії
IFI6	Альфа-інтерферон-індукований протеїн 6)
IFIH1	Інтерферон, індукований доменом 1 С-гелікази
IFN	Інтерферон
IFV	Вірус грипу
IgA	Імуноглобулін А
IgE	Імуноглобулін Е
IgG	Імуноглобулін G
IL	Інтерлейкін
IL-5Ra	Альфа-рецептор інтерлейкіну-5

ILC	Лімфоїдна клітина вродженого імунітету
IMOS	Інтегрована шкала медичних наслідків
ІНКС	Інтраназальні кортикостероїди у спреї
Inkt	Інваріантний природний кілерний Т-лімфоцит
iNOS	Індукована NO-синтаза
IOP	Внутрішньоочний тиск
IP-10	Гамма-інтерферон-індукований протеїн 10
IT	Імунотерапія
ITS	Внутрішній транскрибований спейсер
ITT	Популяція всіх пацієнтів, рандомізованих на лікування
в/в	внутрішньовенно
КТ	комп'ютерна томографія
KNHANES	Національна програма перевірки здоров'я та харчування Кореї
LGALS3BP	Попередник галектин-3-зв'язувального білка
LK	Ланд-Кеннеді
LKES	Оцінка ендоскопії за шкалою Ланда-Кеннеді
LM	Ланд-Маккей
LMS	Шкала Ланда-Маккея
LR	Відношення правдоподібності
LY6E	Е член родини лімфоцитарного антигену 6
MAIT	Інваріантні Т-кілери, асоційовані зі слизовими оболонками
MAP	Місцевий алергічний риніт
MARS	Інструмент оцінки гострого риносинуситу
MCA2	Мінімальна площа поперечного перерізу 1
MCC	Мукоциліарний кліренс
MCT	Час мукоциліарного кліренсу
MD	Різниця середніх значень
MDCT	Мультидетекторна КТ
MF	Мометазону фуроат
MFNS	Мометазону фуроат, спрей назальний
M-H	Мантеля-Хенселя
MID	Мінімальна значуща різниця
MII	Багатоканальний інтралюмінальний імпеданс
MIST	Малоінвазивна синусова техніка
MM	Середня частина носового ходу
MMP	Матриксна металопротеїназа
MOH	Головний біль, спричинений надмірним застосуванням медикаментів
MPO	Мієлопероксидаза
MPT	Магнітно-резонансна томографія
mRNA (мРНК)	Матрична РНК
MRSA	Метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i>
MSCT	Багатоспіральна КТ

MSS	Шкала вираженості симптомів
MUC5AC	Муцин 5AC
mUV/VIS	Змішане ультрафіолетове випромінювання та видиме світло
N-ERD	Захворювання дихальної системи, викликане НПЗП
NAPT	Назальний провокаційний тест
NAR	Неалергічний риніт
NARES	Неалергічний риніт з еозинофільним синдромом
NARESMA	Неалергічний риніт з еозинофілами та опасистими клітинами
NARMA	Неалергічний риніт з опасистими клітинами
NARNA	Неалергічний риніт із нейтрофілами
NECs	Назальні епітеліоцити
NF	Нуклеарний фактор
NIH	Національні інститути охорони здоров'я
NK	Натуральний кілер
NO	Оксид азоту
NOSE	Оцінка симптому назальної обструкції
NP	Назальні поліпи
NPS	Шкала оцінки назальних поліпів
NS	Назальний сольовий розчин
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
NSD	без значущої різниці
NSS	Шкала оцінки носової та синусової симптоматики
1 р/д	Один раз на добу
OERPs	Нюхові викликані потенціали
OR	Відношення ризиків
OUT	Операційна таксономічна одиниця
П	Пропофол
ПКС	Пероральні кортикостероїди
ПЦД	Первинна цилиарна дискінезія
PARP12	Полі(АДФ-рибоза)-полімераза
PCR (ПЛР)	Полімеразна ланцюгова реакція
PCV7	Пневмококова кон'югована вакцина
PD-1	Запрограмована загибель клітин 1
PEA	фенілетиловий спирт
PEF	Легенева швидкість видиху
PEFR	пікова швидкість видиху
PG	Простагландин
PIV	Вірус парагрипу
PMN	Поліморфноядерні нейтрофіли
PNA <sub>d</sub>	Адресин периферичних лімфатичних вузлів
PND	Стікання слизу з носоглотки
PNIF	Максимальна швидкість вдиху через ніс
POSE	Інтраопераційна ендоскопічна шкала оцінки навколоносових пазух

PROMS	Заповнення опитувальників пацієнтами про результативність лікування
PRRs	Рецептор розпізнавання патерну
PVR	Риносинусит після перенесеної вірусної інфекції
QOL	Якість життя
R	Реміфентаніл
RANTES	Хемокін, що експресується та секретується Т-клітинами при активації
RGPC	Рецидивуючий гострий риносинусит
RAST	Радіоалергосорбентний тест
RCT	Рандомізоване контрольоване випробування
REAH	Епітеліальні аденоматозні гамартоми дихальних шляхів
rG-CSF	Рекомбінантний гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор людини
RIG-1	Ген 1, індукований ретиноевою кислотою
RQLQ	Опитувальники для оцінки якості життя при ринокон'юнктивіті
RR	Відносний ризик
RS	Риносинусит
RSDI	Індекс інвалідазації внаслідок риносинуситу
RSOM-31	Опитувальник оцінки результатів лікування від риносинуситу-31
RSV	Респіраторно-синцитіальний вірус
RTP4	Транспортний білок рецептора 4
RV	Риновірус
S	Севофлуран
SBPCT	Просте сліпе плацебо-контрольоване дослідження
SBRT	Просте сліпе рандомізоване дослідження
SCCs	Солітарні хемосенсорні клітини
sct	Кліренс сахарину
SCUAD	Тяжке хронічне захворювання верхніх дихальних шляхів
SD	Стандартне відхилення
SF-12	Короткий опитувальник (12 пунктів) з оцінки стану здоров'я
SF-36	Короткий опитувальник (36 пунктів) з оцінки стану здоров'я
SHS	Пасивне куріння
SIA	Оцінка тяжкості синусової симптоматики
sIgE	Специфічний IgE
SMD	Стандартна різниця середніх значень
SNAQ	Опитувальник для оцінки носа та навколоносових пазух
SNOT	Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа та навколоносових пазух
SNPS	Однонуклеотидний поліморфізм
SOL IL-5Ra	Розчинний альфа-рецептор інтерлейкіну-5
SPA	Протеїн А сурфактанта
SPGB	Блокада крилопіднебінного вузла Меккеля
SPT	ін'єкційна шкірна проба
ssDNA	одноланцюгова ДНК
SSS	Шкала оцінки тяжкості синуситу

STT	Час пасажу сахарину
t-PA	Активатор тканинного плазміногену
TAME (-естеразна активність)	P-тозил-L-аргінін-метилефір гідрохлорид
TGF	Трансформуючий фактор росту
Th	T-хелпер
TIVA	Повна внутрішньовенна анестезія
TLR	Toll-подібний рецептор
TNF	Фактор некрозу пухлин
Treg	T-регуляторні клітини
TSLP	Тимічний стромальний лімфопоетин
TSS	Бал за шкалою загальних симптомів
UPSIT	Тест Пенсильванського університету на розпізнавання запахів
URTI	Інфекції дихальних шляхів
UVA	Ультрафіолет А
UVB	Ультрафіолет В
ВАШ	Візуально-аналогова шкала
VCAM	Молекула адгезії судинного ендотелію
ZBP1	Zipcode-зв'язувальний білок 1
ZO-1	Щільний контакт, або замикаючий контакт 1

### **Передмова мультидисциплінарної робочої групи**

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **Європейський погоджувальний документ щодо лікування риносинуситу та поліпів носа 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS 2020)**, що була обрана робочою групою, як приклад найкращої практики щодо профілактики та лікування риносинуситів і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів надання допомоги. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE II.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів у закладі охорони здоров'я. Клінічна настанова «Риносинусити» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.



## **1. Загальні положення, включно зі шляхами комплексного догляду**

### **1.1. Резюме**

Європейський погоджувальний документ з риносинуситу та назальних поліпів 2020 є оновленою версією схожих доказових узгоджувальних документів, опублікованих у 2005, 2007 та 2012 роках<sup>(1-3)</sup>. Основною метою настанови EPOS2020 є надати переглянуті, сучасні та чіткі доказові рекомендації та шляхи комплексного догляду при ГРС та ХРС. EPOS2020 надає оновлення опублікованої літератури та проведених досліджень за вісім років, після того як був опублікований узгоджувальний документ EPOS2012, та висвітлює сфери, які не повністю охоплені EPOS2012, такі як ХРС у дітей та хірургія навколоносових пазух. EPOS2020 також включає нові зацікавлені сторони, включно з фармацевтами та пацієнтами, а також звертається до нових цільових користувачів, які стали більш залученими до ведення та лікування риносинуситу з моменту публікації останнього документа EPOS, включно з фармацевтами, медичними сестрами, кваліфікованими особами, які здійснюють догляд, та, безумовно, самими пацієнтами, які все частіше демонструють самолікування свого захворювання, застосовуючи безрецептурні препарати. У документі надано рекомендації для подальших досліджень у цій галузі та пропонує оновлені настанови щодо визначень та критеріїв результативності дослідження в різних умовах.

EPOS2020 містить розділи про визначення та класифікацію, де ми визначили велику кількість термінів, а також вказали терміни переважного застосування. Запропонована нова класифікація ХРС на первинний та вторинний ХРС та подальший розподіл на локалізовану та дифузну форму захворювання на основі анатомічного поширення. Наявні розширені розділи стосовно епідеміології та сприятливих факторів, механізмів запалення, (диференціальної) діагностики болю у ділянці обличчя, алергічного риніту, генетики, муковісцидозу, аспірин-індукованого респіраторного захворювання, імунодефіцитів, алергічного грибкового риносинуситу та зв'язку між верхніми та нижніми дихальними шляхами. Розділи по гострому та хронічному риносинуситу у дітей повністю переписані. Систематично оглянуті всі доступні дані щодо ведення гострого риносинуситу та хронічного риносинуситу з або без назальних поліпів у дорослих і дітей, а також запропоновані шляхи комплексного догляду на основі даних. Незважаючи на помітне зростання кількості якісних публікацій в останні роки, залишається велика кількість практичних клінічних питань. Було вирішено, що найкращим способом їх розв'язання було проведення дельфійських вправ, що представляють собою структуровані прийоми комунікації, що спочатку розроблялися як систематичний, інтерактивний метод прогнозування, який спирається на групу експертів. Група EPOS2020 передусім віднесла до пріоритетних сфери для обговорення, у результаті чого ми в першу чергу сконцентрувалися на проблемах діагностики. Результати були включені до відповідних розділів. Врешті-решт, включені поради для пацієнтів і фармацевтів, а також новий список потреб досліджень.

### **1.2. Класифікація, визначення та термінологія**

#### **1.2.1. Вступ**

Риносинусит є поширеним захворюванням у більшій частині світу, що призводить до суттєвого тягаря на суспільство в плані споживання послуг у сфері охорони здоров'я та втрати працездатності<sup>(4-7)</sup>. Гострий риносинусит (ГРС) має щорічну поширеність 6-15% та зазвичай є наслідком ГРВІ. ГРС зазвичай самовиліковується, проте описувалися серйозні наслідки, що призводять до загрозливих для життя станів та навіть смертельних наслідків<sup>(8)</sup>. Це одна з найбільш частих причин для призначення антибіотиків і правильне ведення пацієнтів є надзвичайно актуальним у контексті

глобальної кризи внаслідок антибіотикорезистентності<sup>(9)</sup>. Хронічний риносинусит (ХРС) є важливою медичною проблемою та вражає 5-12% загальної популяції. Тут узагальнені основні визначення. Інші визначення див. у розділі 2.

## **1.2.2. Клінічне визначення риносинуситу**

### **1.2.2.1. Клінічне визначення риносинуситу в дорослих**

Риносинусит у дорослих визначається як:

- запалення носа та навколоносових пазух, що характеризується двома або більше симптомами, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- ± біль/тиск у ділянці обличчя

- ± зниження або втрата нюху

а також

- ендоскопічні ознаки:

- назальних поліпів, та/або

- слизово-гнійні виділення головним чином із середньої частини носового ходу та/або

- набряк/обструкція слизом головним чином у середній частині носового ходу та/або

- зміни на КТ:

- зміни у слизовій оболонці в межах остіомеатального комплексу та/або пазух

### **1.2.2.2. Клінічне визначення риносинуситу в дітей**

У дітей риносинусит визначається як:

- наявність двох або більше симптомів, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- ± біль/тиск у ділянці обличчя

- ± кашель

а також

- ендоскопічні ознаки:

- назальних поліпів, та/або

- слизово-гнійні виділення головним чином із середньої частини носового ходу та/або

- набряк/обструкція слизом головним чином у середній частині носового ходу та/або

- зміни на КТ:

- зміни у слизовій оболонці в межах остіомеатального комплексу та/або пазух

### **1.2.2.3. Визначення для епідеміологічних досліджень та загальної лікарської практики**

Для епідеміологічних досліджень та загальної лікарської практики визначення базується на сукупності симптомів, зазвичай без огляду ЛОРа або радіологічного дослідження. Ми усвідомлюємо, що це спричинятиме завищену оцінку поширеності внаслідок перекриття з алергічним та неалергічним ринітом<sup>(56-58)</sup>.

### **1.2.2.4. Гострий риносинусит (ГРС) у дорослих**

Гострий риносинусит у дорослих визначається як:

раптове виникнення двох або більше симптомів, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- ± біль/тиск у ділянці обличчя

- $\pm$  зниження або втрата нюху протягом  $<12$  тижнів;  
з безсимптомними інтервалами, якщо патологія рецидивує, із підтвердженням по телефону або при співбесіді.

#### **1.2.2.5. Гострий риносинусит у дітей**

Гострий риносинусит у дітей визначається як:  
раптове виникнення двох або більше симптомів:

- закладеність носа/обструкція/застійні явища
- або виділення з носа без кольору
- або кашель (вдень та вночі)

протягом  $<12$  тижнів;

з безсимптомними інтервалами, якщо патологія рецидивує;

із підтвердженням по телефону або під час особистого спілкування.

Слід включити питання про наявність алергічних симптомів (а саме чхання, водянисті виділення з носа, свербіж у носі, вологість і свербіж очей).

#### **1.2.2.5. Рецидивуючий гострий риносинусит (РГРС)**

ГРС може виникати одноразово або більше ніж один раз протягом визначеного періоду часу. Це зазвичай виражається в епізодах/рік, проте з повним зникненням симптомів між епізодами.

Рецидивуючим ГРС (РГРС) вважається  $>4$  епізоди на рік із безсимптомними інтервалами<sup>42,78</sup>.

#### **1.2.2.6. Визначення хронічного риносинуситу в дорослих**

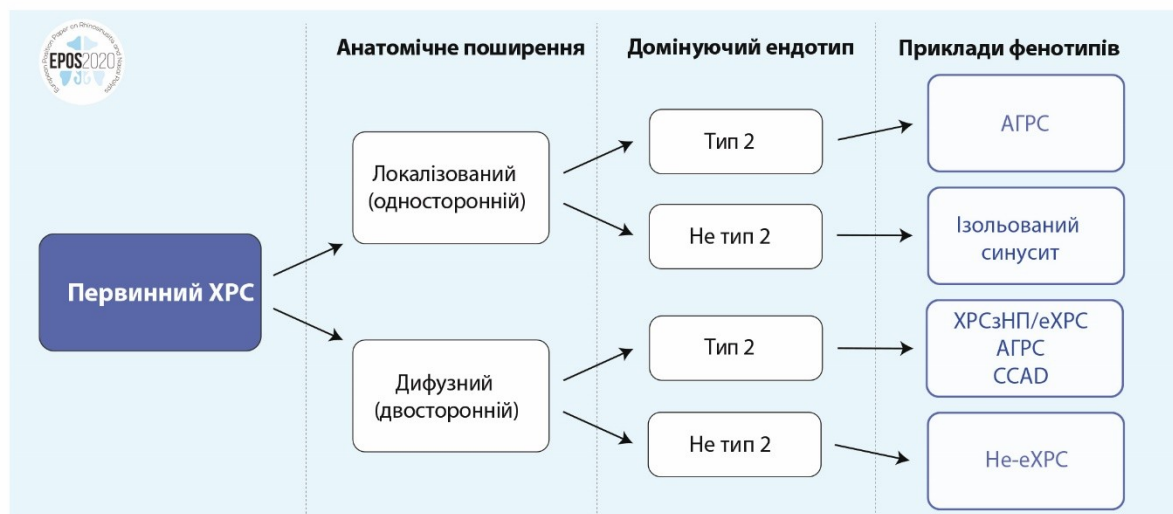
Хронічний риносинусит (з або без назальних поліпів) у дорослих визначається як:  
наявність двох або більше симптомів, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- $\pm$  біль/тиск у ділянці обличчя;
- $\pm$  зниження або втрата нюху;

протягом  $\geq 12$  тижнів

із підтвердженням по телефону або під час особистого спілкування.

Слід включити питання про наявність алергічних симптомів (а саме чхання, водянисті виділення з носа, свербіж у носі, вологість і свербіж очей).

Рисунок 1.2.1. Класифікація первинного ХРС (адапована з Grayson et al<sup>(154)</sup>).

АГРС – алергічний грибковий риносинусит; ССАД – алергічне захворювання центральних компартментів; ХРСзНП – хронічний риносинусит із назальними поліпами; еХРС – еозинофільний ХРС.

### 1.2.2.7. Визначення хронічного риносинуситу в дітей

Хронічний риносинусит (з або без назальних поліпів) у дітей визначається як наявність двох або більше симптомів, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- ± біль/тиск у ділянці обличчя;
- ± кашель;

протягом  $\geq 12$  тижнів;

із підтвердженням по телефону або під час особистого спілкування.

### 1.2.2.8. Визначення риносинуситу, що важко піддається лікуванню

Він включає пацієнтів, що мають постійні симптоми риносинуситу, незважаючи на належне лікування (рекомендовані медикаменти та хірургічне лікування). Хоча більшість пацієнтів із ХРС можуть контролювати його, деякі пацієнти не можуть цього досягти навіть за умови проведення максимального медикаментозного та хірургічного лікування.

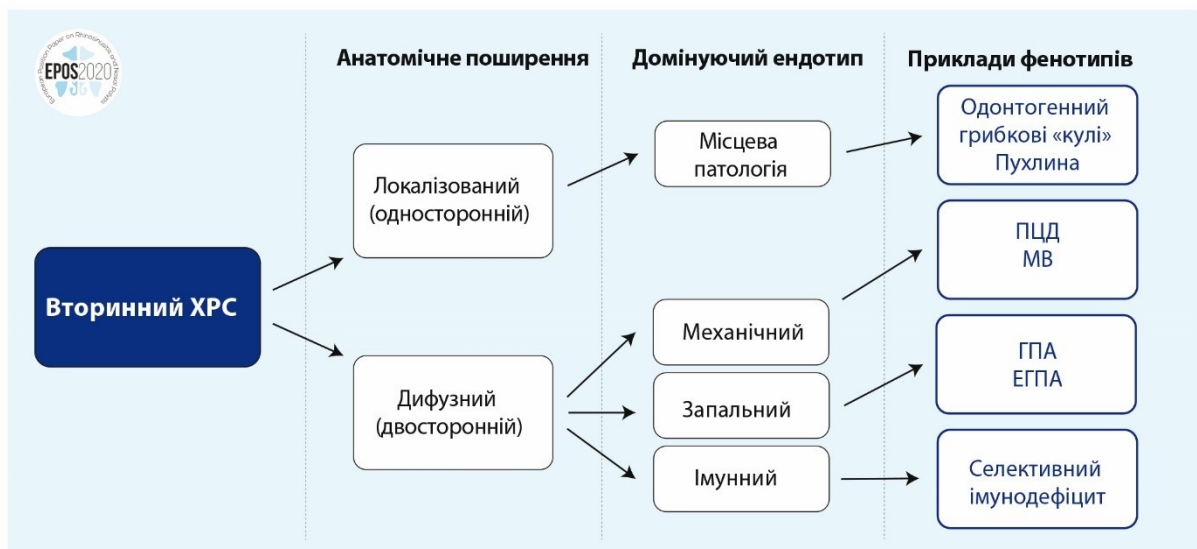
Пацієнти, які не досягають належного рівня контролю, незважаючи на адекватне хірургічне лікування, лікування інтраназальними кортикостероїдами та проведенням до двох коротких курсів антибіотикотерапії або системних кортикостероїдів за останній рік, можуть вважатися такими, що страждають на риносинусит, що важко піддається лікуванню.

Не було внесено змін порівняно з EPOS2012 до визначення тяжкості або гострого проти хронічного<sup>(3)</sup>. Для гострого риносинуситу термін ГРС включає вірусний ГРС (застудний) та ГРС після перенесеної вірусної інфекції. В EPOS2007 було обрано термін «невірусний ГРС» для того, щоб продемонструвати, що більшість випадків ГРС мають небактеріальну етіологію. Проте цей термін ймовірно призвів до плутанини, а отже в EPOS2012 ми вирішили обрати термін «ГРС після перенесеної вірусної інфекції» для відображення цього ж феномену. Невелика частка пацієнтів із ГРС після перенесеної вірусної інфекції матиме гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС). Хронічний

риносинусит традиційно поділяється на хронічний риносинусит із назальними поліпами (ХРСзНП) та без назальних поліпів (ХРСбНП). ХРСзНП – хронічний риносинусит, як зазначено вище, та двобічні поліпи у середній частині носового ходу, які візуалізуються ендоскопічно; а також ХРСбНП – хронічний риносинусит, як зазначено вище, та відсутність видимих поліпів у середній частині носового ходу, за необхідності після застосування деконгестанту.

Це визначення враховує широкий спектр захворювань у межах ХРС, включно з поліпоїдними змінами в синусах та/або в середній частині носового ходу, проте виключає поліпоїдні захворювання носової порожнини для запобігання співпадіння. Окрім того, поступово стало зрозуміло, що ХРС є складним захворюванням, що включає кілька варіантів захворювання з відмінностями патофізіології, яка лежить в їх основі<sup>(10,11)</sup>. Фенотипи не дають повного уявлення про всі глибинні клітинні та молекулярні патофізіологічні механізми ХРС, що стає надзвичайно важливим внаслідок мінливих зв'язків із супутніми патологіями, такими як бронхіальна астма, та відповідно на різні види лікування, включно з кортикостероїдами, хірургічним лікуванням та біологічними агентами<sup>(12-15)</sup>. Краще визначення ендотипів можливо дозволить досягти індивідуалізації терапії, яка може бути направлена на патофізіологічні процеси ендотипу пацієнта, з можливістю більш ефективного лікування та кращих наслідків для пацієнтів.

Рисунок 1.2.2. Класифікація первинного ХРС (адаптовано з Grayson et al<sup>(154)</sup>).



МВ – муковісцидоз; ЕГПА – еозинофільний гранулематоз із поліангітом (хвороба Черджа-Стросс); ГПА – гранулематоз із поліангітом (хвороба Вегенера); ПЦД – первинна циліарна дискінезія.

Рисунок 1.2.3. Оцінка сучасного клінічного контролю ХРС.

EPOS 2020: Оцінка сучасного клінічного контролю ХРС (за останній місяць)			
	Контрольована (усе наступне)	Частково контрольований (наявний щонайменше 1)	Неконтрольована (3 або більше)
Закладеність носа <sup>1</sup>	Немає або не турбує <sup>2</sup>	Наявна більшість днів тижня <sup>3</sup>	Наявна більшість днів тижня <sup>3</sup>
Ринорея/виділення задній стінці глотки <sup>1</sup>	Мало та слизові <sup>2</sup>	Слизово-гнійні більшість днів тижня <sup>3</sup>	Слизово-гнійні більшість днів тижня <sup>3</sup>
Біль у ділянці обличчя/тиск <sup>1</sup>	Немає або не турбує <sup>2</sup>	Наявна більшість днів тижня <sup>3</sup>	Наявна більшість днів тижня <sup>3</sup>
Нюх <sup>1</sup>	Нормальний або тільки незначно порушений <sup>2</sup>	Порушений <sup>3</sup>	Порушений <sup>3</sup>
Порушення сну або втома <sup>1</sup>	Відсутнє <sup>2</sup>	Наявне <sup>3</sup>	Наявне <sup>3</sup>
Назальна ендоскопія (за наявності)	Здорова або майже здорова слизова	Уражена слизова <sup>4</sup>	Уражена слизова <sup>4</sup>
Терапія порятунку (за останні 6 місяців)	Немає необхідності	Необхідний 1 курс терапії порятунку	Симптоми (як зазначено вище) персистують, незважаючи на терапію порятунку

<sup>1</sup> Симптоми ХРС; <sup>2</sup> Для дослідження ВАШ ≤5; <sup>3</sup> Для дослідження ВАШ >5; <sup>4</sup> Показує наявність назальних поліпів, слизово-гнійних виділень або запалення слизової оболонки

ХРС – хронічний риносинусит; ВАШ – візуальна аналогова шкала.

### 1.2.3. Класифікація ХРС

Координаційна група EPOS2020 вирішила розглядати ХРС в контексті первинного та вторинного (рисунки 1.2.1. та 1.2.2.) та розділяти кожен на місцеву та дифузну форму на основі анатомічного поширення. У випадку первинного ХРС, захворювання розглядається за домінуючим ендотипом, або типу 2 або не типу 2 (див. 1.5.2.2.).

У подальшому клінічно місцевий первинний ХРС поділяється на два фенотипи – алергічний грибковий риносинусит (АГРС) або ізольований синусит. У випадку дифузного ХРС клінічні фенотипи в основному представлені eХРС та не-eХРС, що зумовлюється кількісним гістологічним визначенням кількості еозинофілів, тобто число/поле зору під великим збільшенням, яке за погодженням групи EPOS становить 10/п.з. (400x) або більше.

Вторинний ХРС, знову ж, поділяється на місцевий та дифузний, а далі розглядається за чотирма категоріями, залежно від місцевої патології, механічних, запальних та імунологічних факторів. Відповідно включений перелік клінічних фенотипів як показано.

Обговорювалася можливість застосування сукупного терміна «еозинофільний грибковий риносинусит» проте було вирішено, що необхідно залишити «алергічний» грибковий як основний термін через широке застосування, враховуючи, що не всі випадки мають дані про наявність алергічної реакції на грибок, тобто позитивний прік-тест та/або специфічні IgE (також див. розділ 8.6).

### 1.2.4. Інші узгоджені терміни, пов'язані з лікуванням

Серед багатьох термінів, які стосуються достатнього медикаментозного лікування перед хірургічним втручанням перевагу віддають варіанту EPOS2020 «належне медикаментозне лікування». Іншими рішеннями були переважне застосування термінів «зрошування» або «полоскання» при застосуванні сольових розчинів, а стосовно тривалості антибіотикотерапії група EPOS також вирішила вважати «короткотривалою» таку, що тривала чотири тижні або менше, враховуючи, що в загальній практиці

тривалість зазвичай становить <10 днів, а >4 тижні будуть вважатися «довготривалою». Також було визнано, що мета короткотривалого лікування відрізнялася від довготривалого тим, що короткотривале лікування зазвичай призначається при тяжкій бактеріальній інфекції, у той час як довготривале лікування призначається через його імуномодулюючі властивості. Імуномодуляція включає всі терапевтичні втручання, направлені на модифікацію імунної відповіді, та є основним терміном EPOS2020. При лікуванні риносинуситу, вона включає застосування біологічних агентів та макролідів, як зазначено вище.

Стосовно хірургічного втручання, його функція включає відновлення фізіології та зазвичай, хоча не винятково, застосовується для ендоскопічної хірургії навколоносових пазух. Воно повинно відповідати таким критеріям:

- Створювати порожнину синуса, що включає природний отвір;
- Дозволяти адекватну вентиляцію синуса;
- Сприяти мукоциліарному кліренсу;
- Сприяти введенню топічних препаратів.

На противагу, «Full FESS» визначається як повне розкриття синуса, включно з передньою та задньою етмоїдектомією, антростоміями середньої частини носового ходу (ймовірно великі), сфеноїдотомією та фронтальним розкриттям (наприклад, Draf IIa).

Розширена ендоскопічна хірургія застосовується у тому ж контексті, що і «повна» (наприклад, Draf III), проте також може включати розширення між межами синусів, тобто основою черепа, очною ямкою, крилопіднебінною та підскроневою ямкою. Нарешті, радикальне втручання також включає значний обсяг видалення запаленої/ураженої слизової оболонки.

### **1.2.5. Контроль за захворюванням**

В EPOS2012 ми представили концепцію контролю<sup>(3)</sup>. Основною метою будь-якого лікування, особливо при хронічних захворюваннях, є досягнути та зберегти клінічний контроль, що може визначатися як стадія захворювання, коли пацієнт не має симптомів, або симптоми не впливають на якість життя. За останнє десятиліття було проведено деякі дослідження, в яких намагалися затвердити запропоновані заходи контролю EPOS2012<sup>(15-17)</sup>. На основі цих перевірочних досліджень, координаційна група EPOS2020 вважає, що теперішні критерії контролю EPOS2012 можуть переоцінювати відсоток пацієнтів із неконтрольованим захворюванням. Отже, з дослідницькою метою ми рекомендуємо застосовувати шкалу ВАШ для всіх симптомів: «не турбує» може замінитися на «ВАШ  $\leq 5$ », та «наявний/порушений» на «ВАШ  $> 5$ ». Отже, ми хочемо впевнитися, що симптоми пов'язані з ХРС та включені в таблицю. Наприклад, типову мігрень не слід враховувати при оцінці контролю ХРС. Результати перевірих досліджень все ж потребують подальшої психометричної перевірки (включно з внутрішньою узгодженістю, динамічністю та відомими відмінностями між групами) (рисунок 1.2.3.). Враховуючи важливість концепції контролю захворювання з клінічною та дослідницькою перспективою, все ще існує потреба в золотому стандарті оцінки контролю захворювання при ХРС.

### **1.2.6. Тяжке загострення хронічного риносинуситу (AECRS)**

Тяжке загострення хронічного риносинуситу (AECRS) визначається як погіршення інтенсивності симптому з поверненням до початкової інтенсивності симптомів ХРС, часто після лікування кортикостероїдами та/або антибіотиками. Поширеність залежить від когорти пацієнтів, що досліджується, пори року, а також того, як визначалося загострення. Точна етіологія загострення ХРС досі невідома і, найімовірніше, багатофакторна. Роль бактеріальної інфекції можливо переоцінювалася в минулому.

Звичайно, існує недостатня кількість бактеріальних патогенів, що визначаються в більшості пацієнтів із загостренням. Можливо, що оскільки багато з цих пацієнтів перенесли хірургічне втручання на навколососових пазухах у минулому, післяопераційні зміни мікробіоти створюють нове мікробне середовище та в дію вступають інші патогени. Мікробний дисбіоз у формі порушеного балансу бактеріальної флори скоріше ніж окремий патоген може спричиняти запальну відповідь в організмі хазяїна.

Вірусна інфекція найбільш імовірно є основною причиною загострення ХРС, особливо на фоні зростаючої кількості даних про те, що риновірусна інфекція може викликати еозинофільне запалення, а фокус на попередженні та лікуванні вірусних інфекцій може бути більш ефективним, ніж лікування вторинних інфекцій антибіотиками та еозинофільного запалення кортикостероїдами. Проте це питання потребує подальшого дослідження.

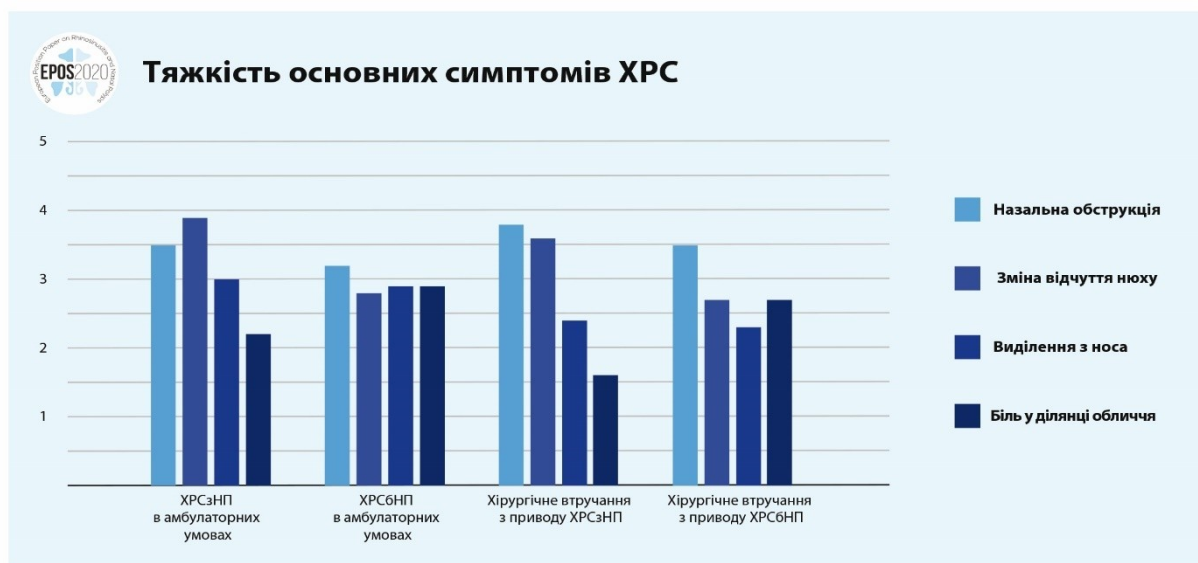
Все ще не вистачає надійних наукових даних про терапію АЕСРС, і доступні лише рекомендації, які спираються на клінічний досвід і експертну думку. Однак, через циклічну природу та тенденцію до самовиліковування АЕСРС слід враховувати «феномени регресії до середнього значення». Пацієнти більш ймовірно звертаються по медичну допомогу, коли почувають себе найгірше, вірогідність покращення висока, незалежно від лікування, що може впливати на клінічний досвід лікаря, а також дозволяє вважати клінічні дослідження без групи плацебо доволі беззмистовний.

Рисунок 1.3.1. Поширеність основних симптомів ХРС<sup>(25, 26)</sup>.



Рисунок 1.3.2. Тяжкість основних симптомів ХРС<sup>(25, 26)</sup>.





ХРС – хронічний риносинусит; ХРСБНП – хронічний риносинусит без назальних поліпів; ХРСзНП – хронічний риносинусит із назальними поліпами.

Незважаючи на цей фактор, що впливає на результати, ймовірно, що стероїди та антибіотики залишатимуться базою лікування в найближчому майбутньому, навіть при тому, що роль антибіотиків у лікуванні AECRS не підкріплена літературними даними (див. розділ 1.6 та 6.1).

### 1.3. Тягар гострого та хронічного риносинуситу

У розділі 3 висвітлено тягар риносинуситу, його вплив на якість життя та витрати, як прямі, так і непрямі.

#### 1.3.1. Якість життя (ЯЖ)

Як ГРС, так і ХРС асоційовані з серйозним побічним впливом на якість життя, застосовуючи різноманітні затверджені опитувальники, включно з загальномедичними EQ-5D<sup>(18, 19)</sup> та SF36<sup>(20, 21)</sup>, а також більш ринологічно специфічними SNOT16<sup>(22)</sup> та SNOT 22<sup>(23)</sup>. Хронічний риносинусит більше погіршує якість життя, ніж гострий<sup>(24)</sup>. Глікліх і Метсон вперше продемонстрували вплив ХРС на глобальну якість життя, виявивши, що ХРС має більший вплив на соціальне функціонування, ніж стенокардія або хронічна серцева недостатність<sup>(20)</sup>. Більш нещодавно вони показали, що значення оцінки стану здоров'я, виміряні за допомогою EQ-5D, були нижчими, ніж у загальній популяції, та схожими на інші хронічні захворювання, такі як бронхіальна астма<sup>(19)</sup>.

При ХРС «основними» симптомами є назальна обструкція або закладеність носа, виділення з носа (які можуть бути спереду/ззаду носоглотки), порушення відчуття нюху, а також біль та тиск у ділянці обличчя. Вони можуть відрізнятися за поширеністю серед пацієнтів, відібраних неселективно, в умовах первинної ланки, пацієнтів із ХРС у загальній популяції, в амбулаторних умовах та у тих, кому проводиться хірургічне втручання, а також за тяжкістю у тих, хто спостерігається амбулаторно та тих, кому проводиться хірургічне втручання (рисунок 1.3.1).

Назальна обструкція та порушення відчуття нюху і смаку обидва є найтяжчими та найпоширенішими симптомами при ХРСзНП, у той час як при ХРСБНП, назальна обструкція знову ж найтяжчий симптом, а біль у ділянці обличчя та виділення з носа однаково тяжкі, як і порушення відчуття нюху і смаку<sup>(25, 26)</sup> (рисунок 1.3.2.). У пацієнтів, які звертаються до ЛОР-клінік, наявність основних симптомів має прогностичну цінність позитивного результату 39,9, проте низьку специфічність для встановлення діагнозу ХРС<sup>(27)</sup>.

Загальна оцінка ступеня тяжкості симптомів безумовно сильно залежить від досліджуваної популяції. Пацієнти на вторинній ланці, що чекають на хірургічне втручання, повідомляють про середні значення оцінки тяжкості симптомів в діапазоні від помірних до тяжких, із середнім значенням SNOT-22 42,0 порівняно з контрольною групою, де повідомлялося про середню оцінку 9,3<sup>(23)</sup>. Пацієнти з ХРСБНП мали вищі передопераційні значення початкового рівня (44,2) порівняно з ХРСЗНП (41,0).

### 1.3.2. Витрати, зумовлені риносинуситом

Витрати на охорону здоров'я суттєво вищі при риносинуситі, ніж при інших захворюваннях, таких як пептична виразкова хвороба, гострий напад бронхіальної астми та поліноз<sup>(28)</sup>. У США прямі витрати на лікування ХРС тепер становлять між 10 та 13 мільярдами доларів на рік, або 2609 доларів на пацієнта на рік. У Європі Wahid et al. повідомляли про 2974 фунтів стерлінгів витрат на первинну та вторинну ланку медичної допомоги, екстрапольовані на період одного року порівняно з 555 фунтами стерлінгів у контрольній групі та 304 проти 51 фунта стерлінгів власних витрат<sup>(29)</sup>. Lourijsen et al. виявили щорічні прямі витрати у 1501 євро на рік у групі пацієнтів із ХРСЗНП<sup>(30)</sup>. Загалом ХРС призводить до поступового зростання витрат на охорону здоров'я до 2500 євро на пацієнта на рік. Найвищі прямі витрати були асоційовані з пацієнтами, що мали рецидив симптомів після хірургічного втручання<sup>(31)</sup>. Проте у той час, як хірургічне втручання коштує дорого, в діапазоні від 11 000 доларів у США до 1 100 доларів в Індії<sup>(32-34)</sup>, це призводить до зниження прямих витрат у подальші два роки після операції<sup>(35)</sup>. Непрямі витрати на риносинусит значно перевищують прямі.

Таблиця 1.4.1. Дані та рекомендації щодо лікування для дорослих та дітей із гострим вірусним риносинуситом (застуда)\*.

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
Антибіотики	1a (-)	Відсутні дані про переваги застосування антибіотиків при застуді або персистуючому гострому гнійному риніті у дітей або дорослих. Існують дані про те, що антибіотики спричиняють серйозні побічні явища у дорослих за умов прийому при застуді та в усіх вікових групах при гострому гнійному риніті. Не рекомендується рутинне застосування антибіотиків за цих умов
Назальний кортикостероїд	1a (-)	Сучасні дані не підтримують застосування назальних кортикостероїдів для симптоматичного лікування застуди
Антигістамінні	1a	Антигістамінні препарати мають обмежений короткотривалий (дні 1 та 2 лікування) позитивний ефект на тяжкість усіх симптомів у дорослих, а не середньо- чи довготривалий. Немає клінічно значущого впливу на закладеність носа, ринорею або чхання
Деконгестант (пероральний/назальний)	1a	Сучасні дані припускають, що високі дози деконгестантів можуть мати невеликий позитивний вплив на суб'єктивний ступінь закладеності носа у дорослих із застудою. Малоімовірно, що деконгестанти підвищують ризик побічних явищ у дорослих у короткий термін.
Парацетамол (Ацетаминофен)	1a	Парацетамол може допомагати полегшувати назальну обструкцію та ринорею, проте здається не покращує інші симптоми простуди (включно з болем у горлі, чханням та кашлем)
НПЗП	1a	НПЗП суттєво не знижують оцінку за шкалою загальних симптомів або тривалість застуди. Проте, для наслідків, пов'язаних із анальгезуючими впливами НПЗП (головний біль, біль у вухах, а також біль у м'язах і суглобах), НПЗП мають значні переваги, а загальне нездужання демонструє граничне покращення, хоча відсутнє покращення щодо подразнення горла. Озноб демонструє змішані результати. Оцінки для респіраторних симптомів, кашлю та виділень з носа не покращуються, проте оцінка для чхання суттєво покращується. Відсутні дані про

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
		зростання частоти побічних явищ у групах лікування НПЗП.
Комбінації антигістамінний препарат-деконгестант-анальгетик	Ia	Комбінації антигістамінний препарат-деконгестант-анальгетик мають певний загальний позитивний ефект у дорослих та дітей старшого віку із застудою. Слід зважувати ці переваги проти ризику виникнення побічних явищ. Відсутні дані про ефективність у дітей молодшого віку.
Іпратропію бромід	Ia	Наявні дані припускають, що іпратропію бромід імовірно ефективний у поліпшенні ринореї. Іпратропію бромід не має впливу на закладеність носа, а його застосування асоційоване з більшою кількістю побічних явищ порівняно з плацебо або групою без лікування, хоча вони добре переносялися та минали самостійно.
Зрошення порожнини носа сольовим розчином	Ib	Зрошення порожнини носа сольовим розчином можливо має переваги у полегшенні симптомів гострих ІВДШ, головним чином у дітей, і вважається одним із варіантів координаційною групою EPOS.
Пара/нагріте зволожене повітря	Ia (-)	Сучасні дані не показують жодних переваг чи шкоди від використання нагрітого зволоженого повітря, що використовується для лікування застуди.
Пробіотики	Ia	Пробіотики можуть мати більшу користь, ніж плацебо для попередження гострих ІВДШ. Однак, якість даних була (дуже) низькою.
Вітамін С	Ia	Враховуючи стабільний вплив вітаміну С на тривалість і тяжкість застуди у дослідженнях із регулярним прийомом, а також низьку вартість і безпечність, його застосування може бути доцільним у пацієнтів із застудою для індивідуального визначення, чи приносить їм користь терапія вітаміном С.
Вакцини	Ib (-)	Відсутні остаточні результати на підтримку застосування вакцин для попередження застуди у здорових людей. На протипагу вакцинам проти грипу.
Фізичні вправи	Ia	Регулярні вправи з помірною інтенсивністю можуть впливати на попередження застуди.
Ехінацея	Ia (-)	Препарати ехінацеї не продемонстрували позитивного впливу на лікування застуди, хоча, можливо існувала незначна користь від деяких препаратів ехінацеї: результати досліджень індивідуальної профілактики постійно демонструють позитивні (якщо статистично незначущі) тенденції, хоча клінічна значущість потенційних впливів спірна.
Цинк	Ia	Цинк, що приймається у вигляді таблеток для розсмоктування ацетату або глюконату цинку, у дозі $\geq 75$ мг/добу і протягом 24 годин від початку симптомів значуще знижує тривалість застуди. Тим, хто планує вживати цинк, рекомендується його вживання в цій дозі під час застуди. Стосовно профілактичного прийому цинку, на цей момент не можна розробити чіткі рекомендації через недостатню кількість даних.
Рослинні препарати (включно з ехінацеєю)	Ib	Деякі рослинні препарати, такі як BNO1016, <i>Cineole</i> та екстракт <i>Andrographis paniculata</i> SHA-10 мають значущий вплив на симптоми застуди без значних побічних явищ. Не вистачає формального систематичного огляду.
Фузафунгін	Ia	Фузафунгін є ефективним для лікування застуди, особливо при ранньому прийомі. Проте після застосування фузафунгіну виникали серйозні алергічні реакції із бронхоспазмом, хоча й рідко. З цієї причини препарату більше немає на ринку.

**Коментар робочої групи:** В Україні станом на 01.08.2023 р. згідно інструкції для медичного застосування лікарський засіб іпратропію бромід застосовують дітям віком від 6 років.. Дітям віком до 6 років застосовувати під наглядом лікаря.

В Україні станом на 01.08.2023 р. лікарський засіб фузафунгін не зареєстрований.

Таблиця 1.4.2. Дані та рекомендації щодо лікування для дорослих із гострим риносинуситом після перенесеної вірусної інфекції.

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
Антибіотики	1a (-)	Немає користі від призначення антибіотиків при ГРС після перенесеної вірусної інфекції у дорослих. Немає впливу на виліковування або тривалість захворювання, а також виникає більше побічних явищ. Спираючись на помірний рівень достовірності доказів та на той факт, що гострий риносинусит після перенесеної вірусної інфекції виліковується самостійно, координаційна група EPOS2020 не рекомендує застосовувати антибіотики у дорослих у цій ситуації.
Назальні кортикостероїди	1a	Назальні кортикостероїди ефективні в зниженні балу за шкалою загальних симптомів у дорослих, що страждають від гострого риносинуситу після перенесеної вірусної інфекції. Проте ефект незначний. Назальні кортикостероїди продемонстрували вплив на ЯЖ. Гострий риносинусит після перенесеної вірусної інфекції виліковується самостійно. Спираючись на помірний рівень достовірності доказів та незначний вплив, координаційна група EPOS2020 рекомендує призначити назальний кортикостероїд лише тоді, коли зменшення симптоматики гострого риносинуситу після перенесеної вірусної інфекції вважається необхідним.
Системні кортикостероїди	1a	Системні кортикостероїди, з або без призначення антибіотиків, не мають позитивного впливу на одужання на 7-14 дні. Є незначний, проте значимий вплив системних кортикостероїдів порівняно з плацебо на біль у ділянці обличчя у дні 4-7 після початку лікування. Відсутні дослідження, що порівнюють системні кортикостероїди з назальними кортикостероїдами. Однак, якість даних низька. Спираючись на доказові дані, число лікованих пацієнтів на одноговилікуваного та потенційну шкоду від системних кортикостероїдів, координаційна група EPOS2020 не рекомендує застосовувати системні кортикостероїди пацієнтам, які страждають на гострий риносинусит після перенесеної вірусної інфекції.
Деконгестант (пероральний/назальний)	1b	Назальні деконгестанти можуть бути ефективними в покращенні мукоциліарного кліренсу в гостру фазу захворювання. Не проводилися дослідження для оцінки впливу на зникнення або зменшення симптомів ГРС після перенесеної вірусної інфекції. Спираючись на відсутність клінічно достовірних даних, координаційна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування деконгестантів при гострому риносинуситі після перенесеної вірусної інфекції.
Зрошення порожнини носа сольовим розчином	1b	Одне невелике дослідження не виявило різниці між сольовим назальним спреєм та відсутністю лікування. Одне дуже невелике дослідження виявило більший ефект промивання високим об'ємом сольового розчину порівняно з промиванням низьким об'ємом на гнійну ринорею та стікання слизу з носоглотки. Спираючись на дуже низький рівень достовірності доказів не можна дати однозначну рекомендацію щодо застосування зрошення назальним сольовим розчином, хоча теоретично сольовий розчин скоріше корисний, ніж шкідливий.
Гомеопатія	1b	Ми знайшли одне дослідження, що оцінює вплив гомеопатії (sinfrontal) і демонструє значне покращення симптомів та покращення рентгенологічної картини порівняно з плацебо. Спираючись на обмежені дані, координаційна група EPOS2020 не може однозначно рекомендувати застосування гомеопатії при гострому риносинуситі після перенесеної вірусної інфекції.
Рослинні препарати	1b	Деякі фітопрепарати, такі як таблетки BNO1016 та краплі пеларгонії сидовидної, а також капсули міртолу (та інші ефірні олії) мають значний вплив на симптоми гострого риносинуситу після перенесеної вірусної інфекції без суттєвих побічних явищ.

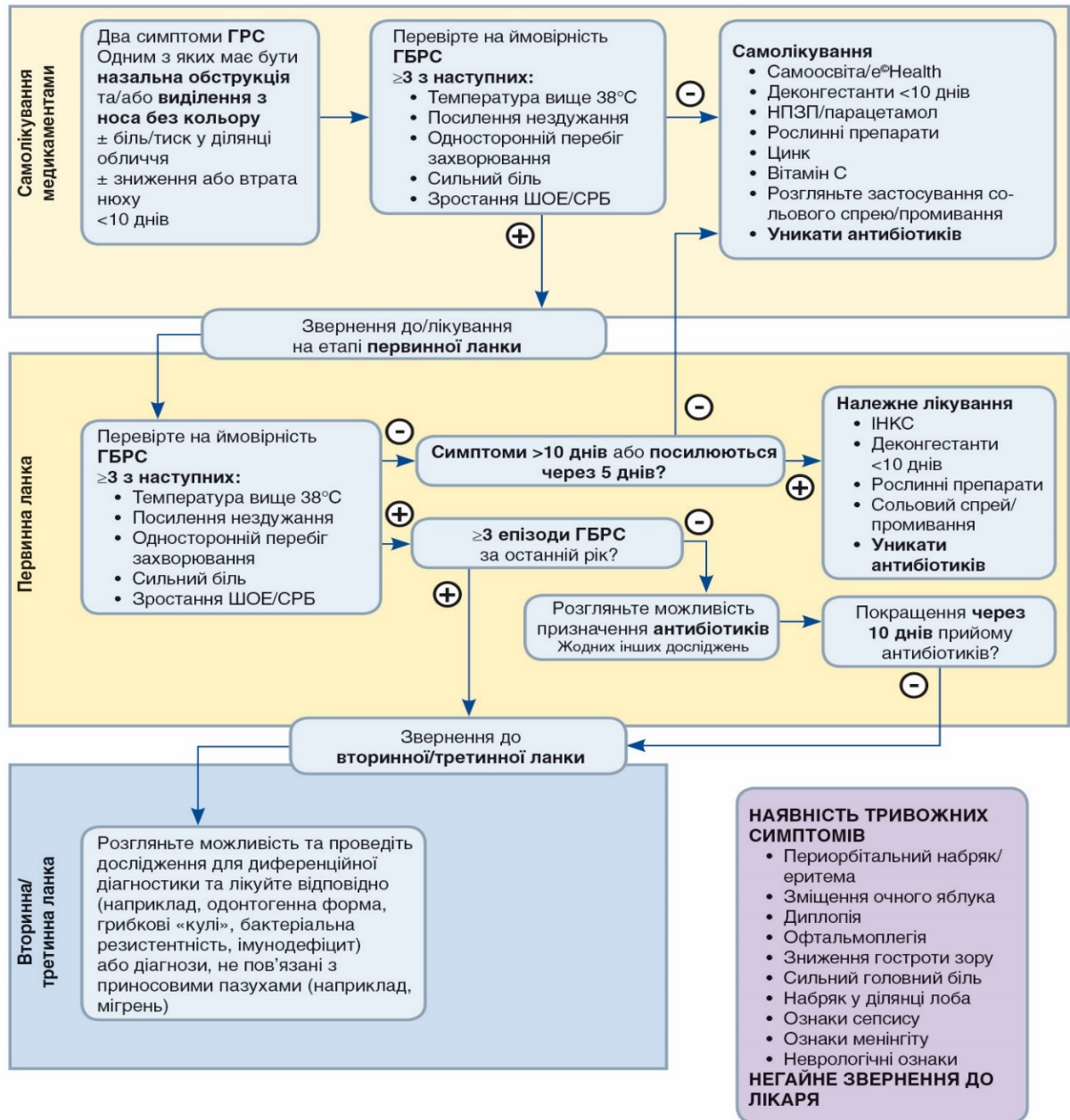
ГРС – гострий риносинусит; ЯЖ – якість життя.

Таблиця 1.4.3. Дані та рекомендації щодо лікування для дітей із гострим риносинуситом після перенесеної вірусної інфекції.

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
Антибіотики	1a (-)	Застосування антибіотиків у дітей із гострим риносинуситом після перенесеної вірусної інфекції не асоційоване з кращим вилікуванням/значним покращенням. Спираючись на помірний рівень достовірності доказів та на той факт, що гострий риносинусит після перенесеної вірусної інфекції виліковується самостійно, координаційна група EPOS2020 не рекомендує застосовувати антибіотики у дітей у цій ситуації.
Назальні кортикостероїди	1a	Імовірно, назальні кортикостероїди ефективно знижують бал за шкалою загальних симптомів у дітей, що страждають від гострого риносинуситу після перенесеної вірусної інфекції поряд із антибіотиками (неефективними). Гострий риносинусит після перенесеної вірусної інфекції виліковується самостійно. Спираючись на дуже низький рівень достовірності доказів, координаційна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування назальних кортикостероїдів у дітей із гострим риносинуситом після перенесеної вірусної інфекції.
Антигістамінні	1b (-)	Існує одне дослідження, в якому оцінено антигістамінні препарати проти плацебо разом з (неефективними) антибіотиками у дітей із ГРС після перенесеної вірусної інфекції і продемонстровано відсутність адитивного ефекту антигістамінних препаратів до призначеного лікування. Спираючись на дуже низький рівень достовірності доказів, координаційна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування антигістамінних препаратів при ГРС після перенесеної вірусної інфекції.
Лізати бактерій	1b	Одне дослідження продемонструвало користь від застосування OM-85-BV у скороченні тривалості захворювання.

ГРС – гострий риносинусит.

Рисунок 1.4.1. Шлях комплексного лікування гострого риносинуситу.



ГБРС – гострий бактеріальний риносинусит; ІНКС – інтраназальні кортикостероїди.

Оскільки 85% пацієнтів із риносинуситом перебувають у працездатному віці (діапазон: 18-65 років), непрямі витрати, такі як пропущені робочі дні (невихід на роботу) та знижена продуктивність на роботі (вихід на роботу під час хвороби) суттєво підвищують економічний тягар захворювання<sup>(35)</sup>. Як наслідок, риносинусит є одним із 10 найдорожчих захворювань для роботодавців США<sup>(36)</sup>. Загалом, загальні непрямі витрати на ХРС оцінювалися більше ніж у 20 млрд доларів на рік у США<sup>(37)</sup> в основному за рахунок виходу на роботу під час хвороби.

#### 1.4. Гострий риносинусит, включно з застудою та рецидивуючим ГРС у дорослих та дітей

У розділі 4 описано епідеміологію, патофізіологію, діагностику та диференційну діагностику, а також лікування ГРС у дорослих і дітей. Також запропонований новий шлях комплексного лікування на основі всіх даних.

##### 1.4.1. Епідеміологія

В EPOS2012 було запропоновано поділяти ГРС на вірусний ГРС (застуду), ГРС після перенесеної вірусної інфекції та ГБРС (гострий бактеріальний риносинусит). За останнє десятиліття дослідження проводилися із застосуванням цієї класифікації. У нещодавній голландській статті, де застосовувався опитувальник GA2LEN, була виявлена поширеність 18% (17-21%) для симптомів, що вказують на ГРС після перенесеної вірусної інфекції ГРС у трьох різних центрах у Нідерландах<sup>(38)</sup>. ГБРС – це рідкісне захворювання із поширеністю 0,5-2% від вірусного ГРС (застуди)<sup>(2, 39)</sup>. РГРС вважається >4 епізоди на рік із безсимптомними інтервалами<sup>(40-43)</sup>. Кожен епізод повинен відповідати критеріям гострого риносинуситу після перенесеної вірусної інфекції (або бактеріального риносинуситу). Координаційна група EPOS2020 рекомендує наявність щонайменше одного підтвердженого діагнозу ГРС після перенесеної вірусної інфекції із проведенням ендоскопії та/або КТ перед тим як розглядати діагноз РГРС.

##### 1.4.2. Сприятливі фактори для ГРС та РГРС

Сприятливі фактори для ГРС рідко оцінюються. Існують деякі свідчення того, що анатомічні аномалії можуть сприяти рецидивуючому гострому риносинуситу (РГРС)<sup>(44-47)</sup>.

Таблиця 1.4.4. Дані та рекомендації щодо лікування для дорослих із гострим бактеріальним риносинуситом (ГБРС).

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
Антибіотики	1a	Антибіотики ефективні у відібраній групі пацієнтів із симптомами та ознаками, що наводять на думку про ГБРС. Спираючись на обмежені доступні дані (два дослідження проти одного), ймовірно амоксицилін/пеніцилін (бета-лактами) особливо ефективні, а моксифлоксацин (фторхінолон) – ні. Ефективність бета-лактамів очевидна на третій день, коли пацієнти зазвичай відчують помітніше покращення симптомів, та переходить у вищу кількість вилікувань після завершення лікування. Проте необхідний ретельний відбір пацієнтів у групі з ГБРС, щоб уникнути зайвого застосування антибіотиків та побічних ефектів.
Антигістамінні	1b (-)	Існує одне дослідження, в якому оцінювали антигістамінні препарати порівняно з плацебо у дорослих із алергічним ринітом та ГБРС і продемонстровано відсутність ефекту. Спираючись на дуже низький рівень достовірності доказів, координаційна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування антигістамінних препаратів при ГРС після перенесеної вірусної інфекції та ГБРС.
Зрошення порожнини носа сольовим розчином	1b (-)	Одне дослідження, в якому порівнювали гіпертонічний сольовий назальний спрей, ізотонічний сольовий назальний спрей та відсутність лікування в комбінації з антибіотиками, не виявило різниці між групами. Спираючись на дуже низький рівень достовірності доказів, не можна дати рекомендацій щодо застосування зрошення назальним сольовим розчином.
Натрію гіалуронат	1b	Одне дослідження, в якому оцінювали гіалуронат натрію порівняно з плацебо, в ампулах для небулайзера для промивання носа в комбінації з левофлоксацином та преднізолоном, продемонструвало значно менше симптомів та кращий нюховий поріг у групі натрію гіалуронату. Спираючись на дуже низький рівень достовірності доказів, не можна дати рекомендацій щодо застосування натрію гіалуронату.

ГБРС – гострий бактеріальний риносинусит; ГРС – гострий риносинусит.

Таблиця 1.4.5. Дані та рекомендації щодо лікування для дітей із гострим бактеріальним риносинуситом (ГБРС).

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
Антибіотики	1a (-)	Дані про ефективність антибіотиків для лікування/покращення симптомів при ГБРС у дітей дуже обмежені. Існує лише два дослідження з обмеженою кількістю пацієнтів, що не демонструють значущої різниці з плацебо, проте показують суттєво вищий відсоток побічних явищ. Необхідні більші дослідження, щоб пояснити різницю між дорослими, у яких антибіотикотерапія при ГБРС була ефективною, та цим наслідком.
Муколітики	1b (-)	Ердостейн, як додаток до антибіотика, не був ефективнішим, ніж плацебо

ГБРС – гострий бактеріальний риносинусит.

Активне та пасивне куріння сприяє розвитку ГРС, та існують деякі дані, що супутнє хронічне захворювання може підвищити шанс виникнення ГРС після інфекції грипу<sup>(48-50)</sup>.

Інші потенційні фактори, такі як алергія та ГЕРХ малоімовірно сприяють виникненню ГРС<sup>(51, 52)</sup>.

### 1.4.3. Патолофізіологія ГРС

Патолофізіологія ГРС систематично оцінюється, знову намагаючись впорядкувати літературу за різними категоріями ГРС. З виходу EPOS2012 зростає кількість експериментальних даних, що свідчать на користь того, що назальний епітелій є первинними воротами для респіраторних вірусів, а також активною частиною первинної відповіді організму хазяїна на вірусну інфекцію. Каскад запальних реакцій, ініційований назальними епітеліоцитами, призведе до пошкодження інфільтруючими клітинами, що викликають набряк, застій, діapedез рідини, вироблення слизу та обструкцію синусів у процесі, врешті-решт призводячи до ГРС або загострення ГРС (див. розділ 4.2.).

### 1.4.4. Діагностика та диференційна діагностика ГРС у дорослих та дітей

ГРС після перенесеної вірусної інфекції це поширена патологія у суспільстві, що зазвичай розвивається після ІВДШ. Більшість гострих вірусних ІВДШ проходять самостійно, таким чином, ГРС після перенесеної вірусної інфекції не слід діагностувати до 10-денної тривалості симптомів, якщо немає чіткого погіршення симптомів через п'ять днів.

Суб'єктивна оцінка повинна враховувати тяжкість та тривалість симптомів (див. вище). Рекомендований метод оцінки тяжкості симптомів із застосуванням візуальної аналогової шкали (ВАШ), де пацієнт робить відмітки на 10 см лінії, даючи оцінку в діапазоні від 1 до 10. При ГРС може виникати бактеріальна інфекція, проте в більшості випадків антибіотики мають незначний вплив на перебіг захворювання (див. 1.4.5.). У багатьох дослідженнях клініцисти намагалися підібрати комбінації симптомів та ознак, що прогнозують більш тяжке захворювання, особливо бактеріальної етіології, а також вірогідність відповіді на антибіотикотерапію<sup>(53)</sup>. Координаційна група EPOS2020 вирішила залишити пропозиції, внесені до більш ранніх версій EPOS: щонайменше три з п'яти симптомів виділень без кольору, сильного місцевого болю, лихоманки, підвищення ШОЕ/СРБ та посилення нездужання.

### 1.4.5. Лікування ГРС у дорослих та дітей

Для EPOS2020 було проведено систематичний огляд, де окремо оцінювали лікування різних категорій ГРС (вірусний, після перенесеної вірусної інфекції або



ГБРС). Для гострого вірусного риносинуситу ми знайшли багато відмінних систематичних оглядів та повідомлення про них. Щодо риносинуситу після перенесеної вірусної інфекції та ГБРС було зроблено систематичний огляд літератури для дітей та дорослих. Різні види лікування, рівні доказовості та рекомендації GRADE наведені в таблицях 1.4.1-1.4.5.

Для медикаментів, що не вказані в цій таблиці, ми не змогли знайти РКВ.

На основі систематичного огляду запропонований новий шлях комплексного лікування (рисунок 1.4.1.). На цьому рисунку підкреслюється, що лікування майже всіх пацієнтів із ГРС повинно бути симптоматичним, якщо необхідно, в комбінації з місцевими кортикостероїдами. Місце для антибіотиків дуже обмежено та їх слід призначати лише в ситуаціях, що вказують на тяжке захворювання із такими симптомами та ознаками як висока лихоманка, погіршення самопочуття, сильний біль та підвищення ШОЕ<sup>(3)</sup>.

Врешті-решт, у розділі 4 обговорюються ускладнення ГБРС. Ускладнення бактеріального риносинуситу рідкісні, проте потенційно серйозні. Проте велика кількість досліджень показала, що їх не можна уникнути, рутинно призначаючи антибіотики. Для їхньої ранньої діагностики слід завжди підтримувати низький поріг настороженості.

## **1.5. Епідеміологія, сприятливі фактори, патофізіологія та діагностика ХРС**

### **1.5.1. Епідеміологія та сприятливі фактори**

Було виявлено, що загальна поширеність симптомного ГРС у популяції становить між 5,5% та 28%<sup>(4, 5, 54, 55)</sup>, ГРС частіше зустрічається у курців, ніж у тих, хто не палить<sup>(4)</sup>. Поширеність виявленого лікарями ХРС, про який самостійно повідомляли пацієнти, сильно корелює із поширеністю ХРС, діагностованого ЕРОС<sup>(4)</sup>. Коли симптоматика поєднується з ендоскопією або проведенням КТ, поширеність зменшується до 3-6%<sup>(56-58)</sup>.

ХРС асоційований із бронхіальною астмою, із поширеністю бронхіальної астми близько 25% у пацієнтів із ХРС порівняно з 5% у загальній популяції. ХРС також асоційований із ХОЗЛ, N-ERD, гіпогаммаглобулінемією та ГЕРХ (див. розділ 5.1). Куріння, забруднене повітря та шкідливі виробничі фактори негативно корелюють з ХРС (симптомами).

Поширеність алергії при ХРС може відрізнятись за фенотипом, з більш сильним зв'язком ССАД та АГРС, аніж ХРСЗНП і ХРСБНП<sup>(59, 60)</sup>. Суттєва частка пацієнтів із діагнозом хронічного захворювання верхніх дихальних шляхів повідомляли про погіршення симптомів<sup>(61)</sup>.

### **1.5.2. Генетичні дослідження**

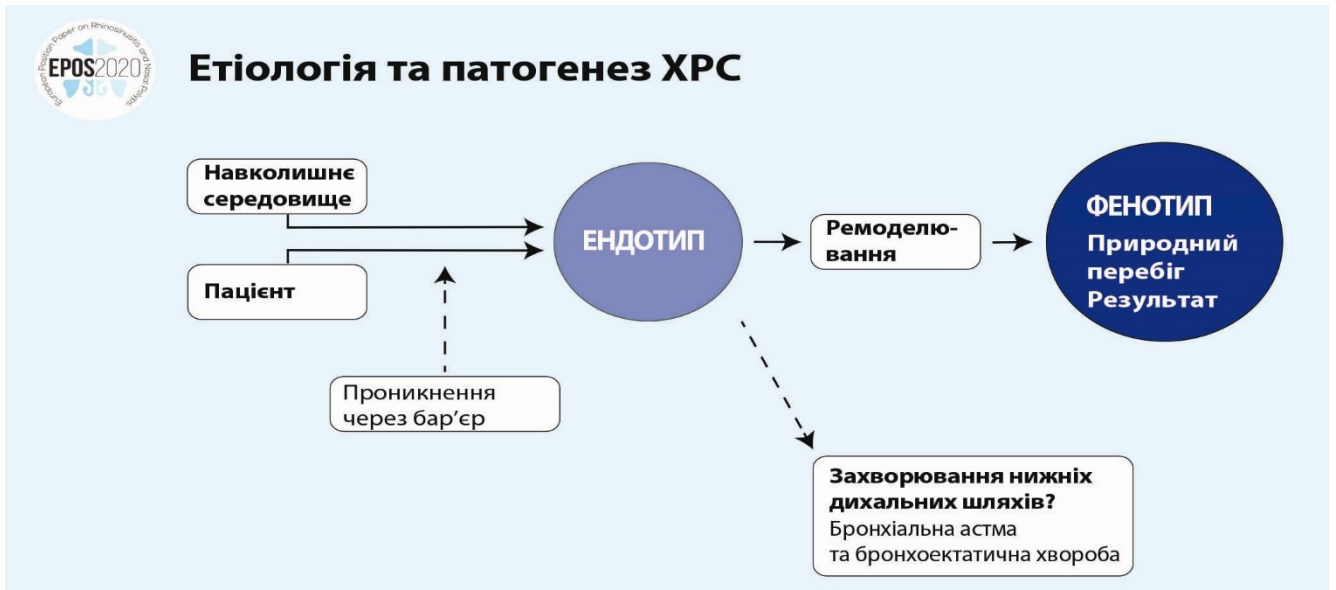
Сучасна база даних щодо геноміки ГРС обіцяє виявлення нових механізмів розвитку захворювання, а також маркерів, що передбачають оптимальну відповідь на доступні методи лікування. Проте на цей момент генетичні дослідження не дозволяють передбачити захворювання або його наслідок, і їхнє застосування зараз обмежується надзвичайними випадками для розуміння молекулярного підґрунтя патологій. Імовірно, що з плином часу ми виявимо індивідуальні або комплексні генетичні ознаки, що забезпечують сприйнятливість до ГРС, прогресування захворювання та відповідь на медикаментозне або хірургічне лікування<sup>(62, 63)</sup>.

### **1.5.3. Перспективна клінічна значущість патофізіології ХРС**

Дослідження етіології та патогенезу хронічного риносинуситу надзвичайно неактуальне для клініциста з мінімальним впливом на лікування. Історично ХРС поділявся на дві групи на основі наявності або відсутності поліпів та, дуже узагальнено, кортикостероїди зазвичай застосовувалися при ХРСЗНП, а антибіотики – при ХРСБНП.

Обґрунтування цих режимів спиралося на давніх припущеннях, що ХРСБНП був результатом недолікованої гострої бактеріальної інфекції, що потім переходила в «хронічну», а ХРСЗНП мав якийсь зв'язок із місцевою або системною «алергією». Хірургічне лікування було єдиним варіантом у випадку невдачі. Щонайменше останні 20 років було зрозуміло, що така оцінка була меншою мірою спрощена. Перспективною думкою було те, що ХРС – це синдром із багатофакторною етіологією, що виникає внаслідок порушення взаємодії між різними факторами середовища та імунною системою пацієнта.

Рисунок 1.5.1. Етіологія та патогенез ХРС.



ХРС – хронічний риносинусит

Проте було незрозуміло, які фактори навколишнього середовища та пацієнта були важливими, навіть у популяції загалом, не кажучи про окремого пацієнта із ХРС. Проте було проведено дослідження із первинною ціллю визначення причин ХРС як шляху до лікування. Пізніше результати цих зусиль змістили наголос на вплив на тканини, що виникає внаслідок цих причинних факторів з самих цих факторів. Наступна коротка анотація описує, як ця 20-річна подорож врешті-решт починає впливати на те, як ми лікуємо пацієнтів із ХРС.

Дослідження етіології та патогенезу ХРС вперше було запущене роботою про гриби, що були запропоновані як ключовий етіологічний чинник, принаймні у пацієнтів із резистентним ХРС. Це сталося незадовго після того, як *Staphylococcus aureus* був запропонований як основний патоген, що можливо забезпечує вищу резистентність у формі біоплівки. Пізніше було запропоновано більше узагальнених гіпотез мікробного дисбіозу, при тому що загальний мікробіом був ненормальним та патогенним, які пропагували те, що запалення носа та навколоносових пазух виникає в анатомічно вразливих ділянках. На жаль, терапія, направлена на грибки, золотистий стафілокок та навіть мікробіом у цілому були, у кращому випадку, посередніми. Це пропонує застосовувати протилежну терапевтичну тактику: змістити увагу з протигрибкових препаратів на ціль корекції будь-якого порушення імунітету в окремого пацієнта із ХРС. Проте тоді стало зрозуміло, що і ніс, і навколоносові пазухи не були стерильними: процес, який розпочинається при народженні швидкою колонізацією вірусами, бактеріями та грибами. У здорових осіб слизова оболонка слугує відносним бар'єром, що регулює взаємодію з імунною системою пацієнта, забезпечуючи толерантність та симбіоз, а також попереджуючи або обмежуючи запалення. У пацієнтів із ХРС бар'єр порушується, у результаті виникає хронічне запалення, яке у багатьох випадках призводить до ремоделювання тканини та клінічних симптомів. Теоретично, повинно бути можливим визначення специфічних генетичних або епігенетичних варіацій в імунній системі пацієнта, що дозволяють розвиток ХРС, створюючи цілі для лікування в майбутньому. На жаль, поза муковісцидозом та МВТР, генетика ХРС здається достатньо складною для типового пацієнта, включно з множинними генами, кожен з невеликим розміром ефекту. Більше того, генетичні дослідження у великих популяціях, необхідні для визначення цих генів, були б дуже дорогими і зазвичай не проводяться. Об'єктивно цей підхід був визнаний непрактичним, і терапевтичні підходи до лікування ХРС на основі гіпотетичних етіологічних чинників – пов'язаних і з організмом пацієнта, і з навколишнім середовищем – майже не вплинули на клінічну практику. Утім, цей масив роботи виявив багато даних про природу запалення, наявного в тканині пацієнтів із ХРС.

Неефективність етіотропного лікування ХРС є ретроспективною, що не дивно, оскільки ХРС зазвичай виникає в дорослому віці із встановленням діагнозу, як правило, на п'ятому десятилітті життя. Такий довгий преморбідний період дозволяє припустити наявність складної взаємодії «організм-навколишнє середовище», дуже варіабельної за природою, з поєднанням та інтенсивністю екзогенних стресових факторів, включно з накладенням випадкових подій. Відокремлення процесу в конкретного пацієнта стало б грандіозним, якщо не неможливим завданням, що все ще може не привести до просування вперед у лікуванні. За аналогією, визначення канцерогенності куріння може допомогти попередити виникнення раку в майбутньому шляхом уникання, проте значно не вплине на рекомендації щодо лікування для пацієнта, який вже має цю проблему. Доданий рисунок (рисунок 1.5.1.) ілюструє сучасну модель патогенезу ХРС. Зацікавленість наразі спрямована на результуюче запалення, що виникає в тканині

синуса, а не на аналіз складних і зазвичай невідомих факторів, що спричиняють ХРС в окремого пацієнта. Фокус спрямований на виявлення молекулярного шляху(-ів) або ендотипів, які активуються. Цим зусиллям сприяв новітній прогрес у розумінні фізіологічної імунної відповіді на патогени у бар'єрах слизових оболонок. Коли бар'єр порушується, виникає самостійна імунна захисна відповідь, що характеризується клітинним та цитокінним набором, спрямованим на один із трьох класів патогенів: імунні відповіді типу 1 спрямовані на віруси; відповіді типу 2 спрямовані на паразитів, а типу 3 – на позаклітинні бактерії та грибки, усі з яких завершуються елімінацією патогенів і відновленням цілісності бар'єру. У випадках із ХРС проникнення через бар'єр призводить до хронічної запальної відповіді, що не розрішується, а все ще зазвичай йде шляхами типу 1, 2 або 3 окремо чи в поєднанні. Запалення типу 2 характеризується цитокінами IL-4, IL-5 та IL-13, а також активацією і залученням еозинофілів і лаброцитів. Дослідження ХРС виявило, що пацієнти з окремим або змішаним ендотипом типу 2 зазвичай більш резистентні до сучасного лікування, демонструючи високий рівень рецидивів порівняно з окремими ендотипами типу 1 або 3. Більше того, у той час як ХРС типу 2 чітко розрізняється серед пацієнтів за інтенсивністю запалення, підтипи можуть існувати при тому що окремі аспекти шляху відносно посилені (наприклад, активація тучних клітин, активація еозинофілів та активність плазмоцитів). Що більш важливо, зараз стали доступними біологічні агенти, спрямовані на запалення типу 2. У найближчому майбутньому можливо буде пропонувати персоналізоване лікування пацієнтам із ХРС, де лікування буде засноване на молекулярних біомаркерах для ендотипу або субендотипу, активованого в конкретного пацієнта.

Ремоделювання синоназальних тканин при ХРС найчастіше представлене утворенням поліпів, гіперплазією келихоподібних клітин та порушеннями епітеліального бар'єру, що в сукупності може корелювати з більшістю симптомів ХРС. У випадку ремоделювання бар'єру, результатом є вища проникність, що ймовірно сприяє персистенції або рецидивуванню ХРС. Усі ці зміни більш явні при ХРС типу 2, можливо враховуючи більш явну симптоматику та вищу частоту невдалого лікування. Точний зв'язок між ендотипом та шляхом ремоделювання цілком не зрозумілий, проте нещодавні дані припускають, що це може бути причинно-наслідковим зв'язком, як зображено на рисунку 1.5.1. Головним чином, застосування біологічних агентів, що пригнічують ендотип типу 2, також зменшує поліпи. Пригнічення гіперплазії келихоподібних клітин ще не було документально зафіксовано, проте дослідження *in vitro* припускають, що ремоделювання, пов'язане з бар'єром, безпосередньо активується, головним чином, канонічними цитокінами типу 2. Біологічні агенти, що пригнічують запалення типу 2, можуть, таким чином, пригнічувати запалення, припиняти ремоделювання та обмежувати рецидивування, а отже, змінюючи клінічний перебіг найтяжчих фенотипів ХРС. Подальше дослідження запалення типу 2 сильно допоможе в застосуванні цих потужних препаратів, що мають потенціал перегорнути лікування ХРС<sup>(64)</sup>.

Рисунок 1.6.1. Дані та рекомендації щодо лікування для дорослих із хронічним риносинуситом.

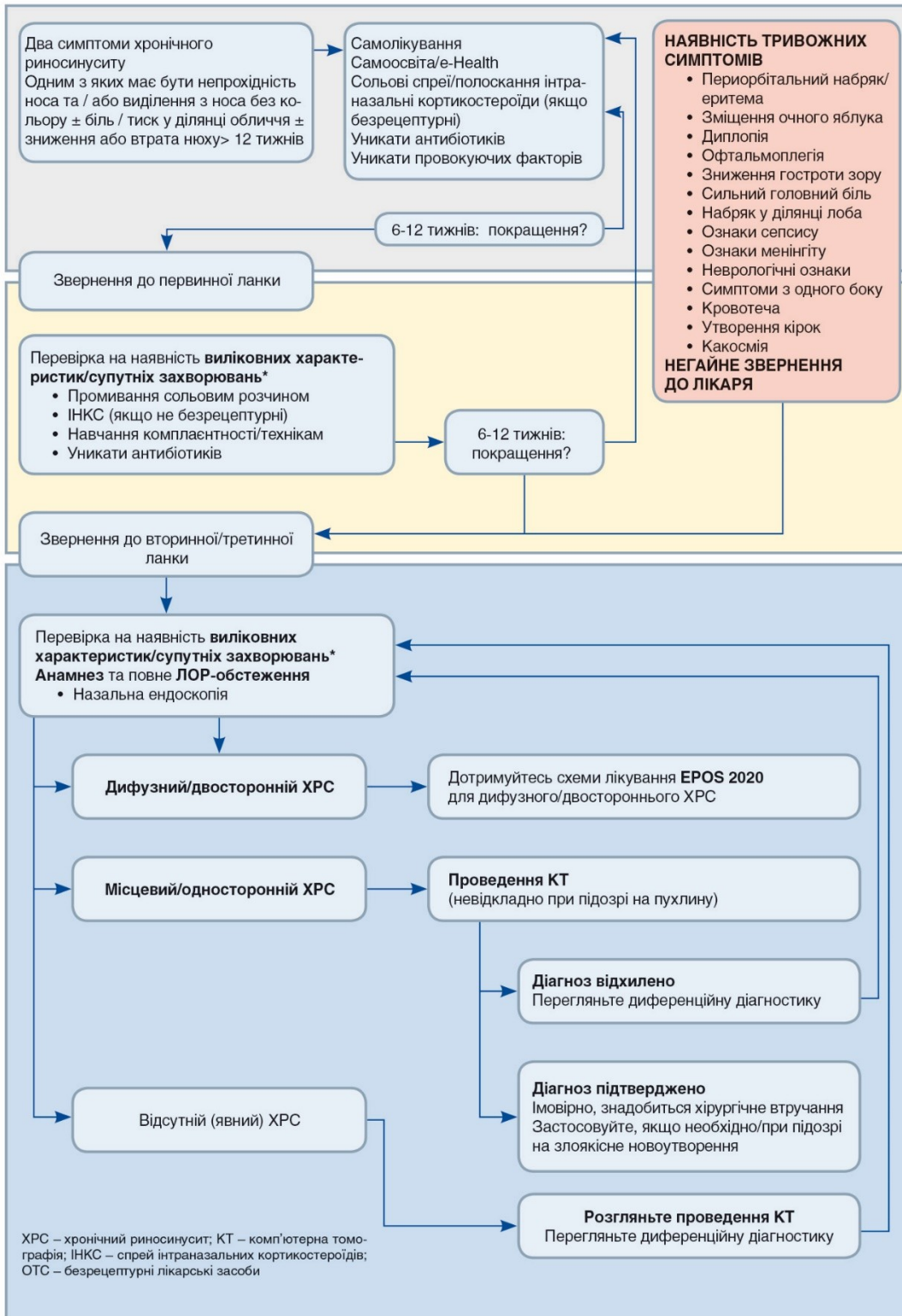
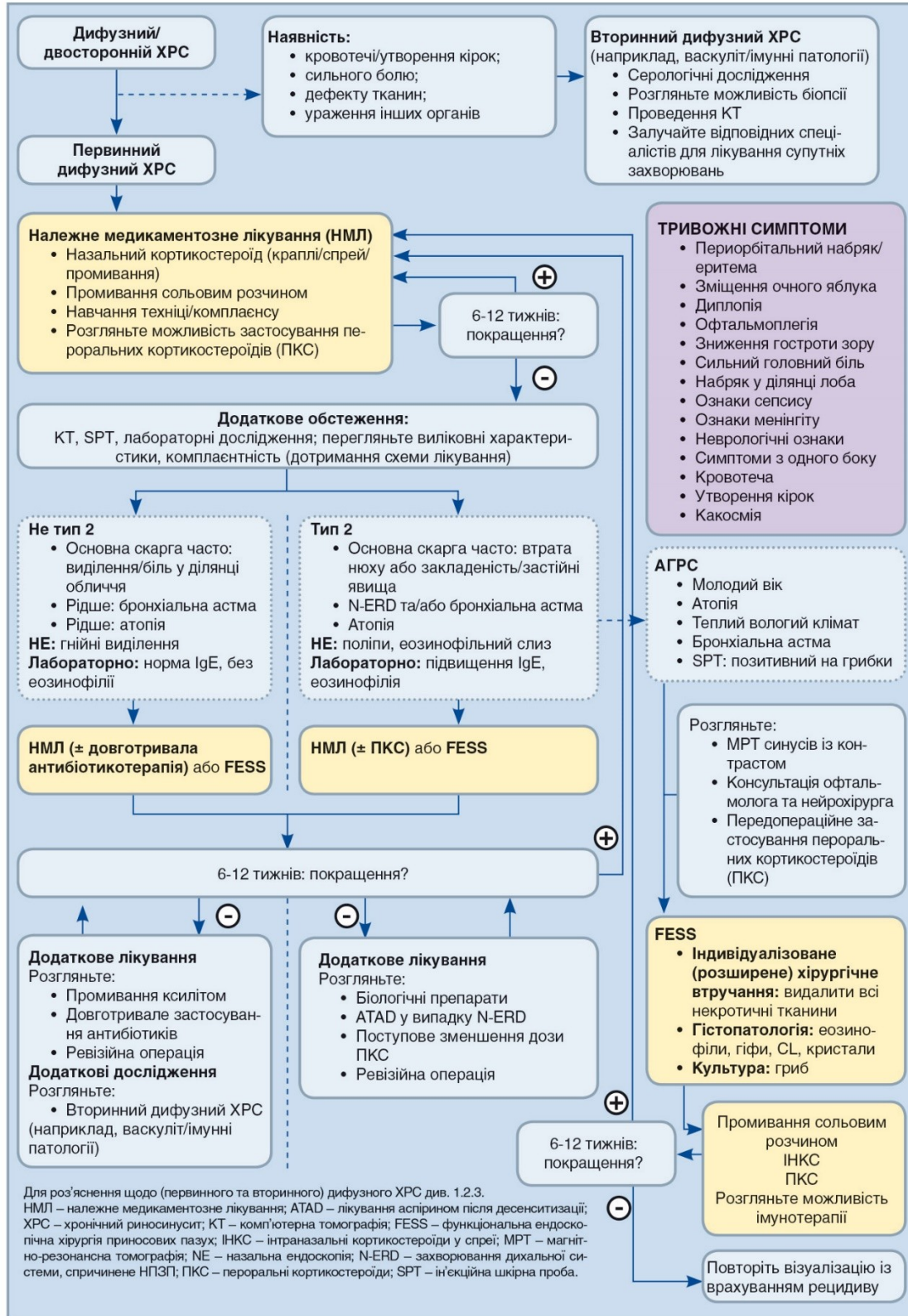


Рисунок 1.6.2. Схема лікування дифузного ХРС EPOS2020.



## 1.5.4. Диференційна діагностика та діагностичні засоби

### 1.5.4.1. Диференційна діагностика

Було прийняте рішення включити більше інформації до EPOS2020 для кращої диференційної діагностики риносинуситу з певними іншими станами та спільними симптомами, а саме алергічним та неалергічним ринітом, втратою нюху та болем у ділянці обличчя. Ми також включаємо оновлений та розширений діапазон діагностичних засобів, хоча багато з них суттєво не змінилися з 2012 року. Захворювання верхніх дихальних шляхів проявляються різноманітними комбінаціями спільних симптомів, таких як назальна обструкція та виділення з носа, що створює труднощі в епідеміологічній диференційній діагностиці ХРС із алергічним та неалергічним ринітом на основі симптоматики. При поєднанні даних із різних досліджень створюється картина значного перехресту в частоті поширеності та тяжкості симптоматики. Проте, оскільки зазвичай на КТ спостерігається менше запальних змін у синусах при AR та NAR, ніж при ХРС<sup>(65)</sup>, комбінація симптомів, даних КТ-сканування та назальної ендоскопії може вказати на правильний напрямок.

Втрата нюху є одним із основних симптомів ХРС, проте має широкий спектр для диференційної діагностики<sup>(66)</sup>. Поширеність випадків розладу нюху в загальній популяції становить приблизно 3-5 % для повної втрати нюху (аносмії) та 15-25 % для часткового погіршення (гіпосмії)<sup>(67, 68)</sup>. При ХРС механізм, що призводить до погіршення, є двояким: запальний та повністю механічний внаслідок обструкції нюхової борозни<sup>(69, 70)</sup>, що пояснює, чому не всі пацієнти відчувають покращення нюху окремо після хірургічного видалення поліпів, а навпаки потребують подальшого протизапального лікування. Проте втрата нюху, пов'язана з ХРС, має гарний рівень успішного покращення, якщо ХРС лікують, навіть якщо не завжди протягом тривалого часу.

Біль у ділянці обличчя є іншим основним симптомом ХРС, що може виникати при багатьох інших станах<sup>(71)</sup>. Проте біль у ділянці обличчя, якщо виникає ізольовано, рідко спричиняється ХРС, а отже якщо він виникає без інших скарг з боку носа або відхилень при огляді, його не слід (первинно) лікувати хірургічно.

### 1.5.4.2. Засоби діагностики

Були оцінені різні засоби візуалізації в діагностиці риносинуситу [традиційна рентгенографія, комп'ютерна томографія (КТ), конусно-променева КТ та магнітно-резонансна томографія (МРТ)]<sup>(72)</sup>. Загальна КТ залишається золотим стандартом при радіологічній оцінці ринологічних захворювань, особливо ХРС<sup>(73-75)</sup>. Проте при гострому риносинуситі діагноз виставляється клінічно, і КТ не рекомендована<sup>(3)</sup>, якщо тільки патологічний стан не персистує, незважаючи на лікування, або немає підозри на ускладнення<sup>(76)</sup>. Традиційні рентгенографії більше не показані ні при ГРС, ні при ХРС.

Найпоширенішою та найбільш достовірною системою оцінки синоназальних запальних змін залишається шкала Ланда-Маккея (LMS), яка має максимальний бал 24 або 12/сторону<sup>(77)</sup>. Значення LMS 2 або менше має відмінну прогностичну цінність негативного результату, а значення LMS 5 або більше відмінну прогностичну цінність позитивного результату, достовірно вказуючи на істинне захворювання. При ХРС проведення КТ зазвичай не рекомендували до моменту неефективності курсу належного медикаментозного лікування<sup>(3, 78)</sup> і без виникнення гострого стану, проте більш нові дослідження припускають, що КТ-сканування може бути більш економічно доцільним порівняно з розширеними курсами антибіотиків, що призначаються емпірично, та йому віддають перевагу пацієнти<sup>(79-81)</sup>. Мультидетекторні КТ (MDCT) сканери та конусно-променева КТ зменшують дозу радіації, у той час зберігаючи якість зображення шляхом

скорочення часу сканування та застосування технологій подальшої обробки даних<sup>(82, 83)</sup>, не жертвуючи анатомічною точністю<sup>(84)</sup>, що робить їх усе більш привабливими<sup>(85, 86)</sup>.

У вимірюванні якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (HRQL), доступний широкий діапазон затверджених опитувальників для пацієнтів про результативність лікування (PROMS), проте на цей момент жоден із встановлених опитувальників PROMS не охоплює всі бажані аспекти ХРС; SNOT-22 не враховує тривалість захворювання або застосування медикаментів. Сучасні рекомендації включають застосування шкал SNOT-22 із повторенням через деякий час, шкал ендоскопічної оцінки Ланд-Кеннеді та додаткових питань для оцінки потреби в застосуванні системних препаратів або переходу до хірургічного втручання, прихильність та побічні ефекти лікування, додаткову інформацію про частоту виникнення симптомів, а також вплив на здатність вести нормальну активність<sup>(87)</sup>.

Назальна ендоскопія залишається невід'ємною частиною ринологічного обстеження. Останній систематичний огляд аналізував точність назальної ендоскопії в діагностиці хронічного риносинуситу (ХРС) порівняно з комп'ютерною томографією (КТ) навколоносових пазух. Було включено шістнадцять досліджень-спостережень або ретроспективних досліджень, що виявили високу кореляцію ( $r=0,85$ ; 95% довірчий інтервал [ДІ] [0,78-0,94],  $p<0,0001$ ,  $I^2$  77%) між ендоскопією та КТ в плані діагностичної точності для ХРС<sup>(88)</sup>.

Клінічний анамнез, що підкріплюється ін'єкційною шкірною пробою або вимірюванням рівня сироваткового IgE ймовірно залишиться золотим стандартом діагностики алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів, проте очікується прогрес від молекулярної діагностики *in vitro*, яка може змінити цей тренд, через покращення технології, що дозволяє більш швидко встановлення діагнозу для більш широкої панелі алергенів<sup>(89, 90)</sup>.

Оскільки пацієнти з ХРС, як правило, не повністю усвідомлюють погіршення нюху або нездатні оцінити тяжкість втрати, рекомендоване застосування нюхового тесту для об'єктивної оцінки цього розладу<sup>(91, 92)</sup>. Найбільш широко застосовуються Північноамериканський UPSIT<sup>(93)</sup>, його скорочена версія (SIT, B-SIT) та European Sniffin'Sticks<sup>(94)</sup>. Хоча існує багато інших, усі мають культурні упередження, і з'явилися нещодавні удосконалення для подолання цих культурних упереджень, універсальні нюхові тести<sup>(95)</sup>.

Назальна обструкція є найважливішим із основних симптомів риносинуситу і назальна прохідність може бути об'єктивно оцінена за допомогою максимальної швидкості вдиху через ніс (PNIF), (активної передньої) риноманометрії (AAR), а також акустичної ринометрії (AR). Більш нові методи, такі як обчислювальна флюїдодинаміка<sup>(96)</sup>, на цей момент застосовуються головним чином для досліджень<sup>(97, 98)</sup>, проте можуть набути значення в майбутньому.

Окрім підтвердження діагнозу, гістопатологія стає все більш важливою для допомоги в ендотипуванні запального захворювання, таким чином вказуючи на потенційне лікування, наприклад, біологічне. Еозинофільний ХРС (eХРС), вимагає підрахунку кількості еозинофілів, тобто числа/поле зору під великим збільшенням (400x) і EPOS2020 визнає значення 10 або >/п.з. під великим збільшенням. Подальша стратифікація може бути проведена між особами з 10-100 еозинофілами на п.з. під великим збільшенням у двох або більше ділянках, а також тими, у кого наявні >100 еозинофілів на п.з. під великим збільшенням у двох або більше ділянках<sup>(99)</sup>.

Обсяг еозинофільної інфільтрації та загальна інтенсивність запальної відповіді тісно пов'язані з прогресуванням та тяжкістю захворювання<sup>(100)</sup>. До недавнього часу



більшість тестів у пацієнтів із ХРС проводилися для діагностики імунодефіцитів і васкуліту. Проте нещодавно варіанти біологічної терапії більше наголосили на маркерах захворювання типу 2, хоча наразі нам не відомі біомаркери, які можуть передбачити відповідь на біологічну терапію при ХРС<sup>(101)</sup>. Для мікробіологічних досліджень, на додаток до стандартних культурозалежних тестів, більш нові культурозалежні технології, включно з секвенуванням наступного покоління, можуть дати значний прорив у патофізіології ХРС. Це могло б включати секвенування усїєї ДНК (метагеноміку) або усїєї транскрибованої РНК (метатранскриптоміку), або ідентифікацію білків (метапротеоміку), або метаболітів (метаболоміку), показуючи не лише істину різноманітність і структуру, але й повний генетичний потенціал та активність *in situ* мікробіоти слизової<sup>(102)</sup>.

EPOS2020 також включає оновлення щодо мукоциліарного дослідження та інших тестів на первинну циліарну дискінезію (ПЦД), потового тесту та інших тестів на муковісцидоз, а також прогрес у генетичних дослідженнях поряд з усіма новими діагностичними можливостями для N-ERD. Врешті-решт, не оминають і нижні дихальні шляхи, і висвітлений повний діапазон доступних досліджень, від пікової швидкості видиху до провокаційних проб та вимірювання видихуваного оксиду азоту.

## **1.6. Лікування хронічного риносинуситу в дорослих**

### **1.6.1. Вступ**

Важливі відмінності від EPOS2012 полягають у тому, що ми вирішили відійти від безпосереднього розрізнення лікування ХРСБНП та ХРСЗНП. Розуміння за останнє десятиліття ендотипування ХРС та впливу ендотипів на лікування захворювання призвело до рішення описати лікування ХРС на основі ендотипування та фенотипування.

Ми пропонуємо нову клінічну класифікацію на основі місцевої (часто односторонньої) або дифузної (завжди двосторонньої) форми захворювання. Обидві ці групи можна далі поділити на захворювання типу 2 або не типу 2 (рисунок 1.2.1.). Великою проблемою є знайти надійні біомаркери, що визначають запалення типу 2 та передбачають реакцію на лікування. На жаль, останні великі дослідження з моноклональними антитілами, направлені на ендотипи типу 2 не виявили надійних біомаркерів для прогнозування реакції на лікування<sup>(103, 104)</sup>. Наразі комбінація фенотипу (наприклад, ХРСЗНП, N-ERD), відповіді на лікування (системні кортикостероїди), а також маркерів, таких як еозинофіли, періостин та IgE і в крові, і в тканинах, дозволяє нам найкраще оцінити ендотип та реакції на лікування. На сьогоднішній день ця галузь швидко розвивається, і ми сподіваємось, що будуть необхідними часті оновлення.

### **1.6.2. Лікування ХРС: шлях комплексного лікування**

Було здійснено повний систематичний огляд літератури щодо лікування ХРС (див. розділ 6 та таблицю 1.6.1.). Багато форм місцевого ХРС (рисунок 1.2.1.) загалом, і типу 2, і не типу 2, не відповідають на медикаментозне лікування та потребують хірургічного втручання. З цієї причини ми радимо пацієнтам із односторонньою формою захворювання звертатися до вторинної ланки для подальшої діагностики.

Багато досліджень не розмежовують ХРСБНП та ХРСЗНП. Дуже мало досліджень далі виділяють фенотипи або ендотипи ХРС. Дослідження ХРС виявило, що пацієнти з окремим або змішаним ендотипом типу 2 зазвичай більш резистентні до сучасного лікування, демонструючи високий рівень рецидивів порівняно з окремими ендотипами типу 1 або 3.

Для дифузного, двобічного ХРС, місцеві кортикостероїди та сольові розчини залишаються базовим лікуванням (рисунок 1.6.1.).

Більше того, шлях комплексного лікування (ШКЛ) радить перевіряти виліковні характеристики, щоб уникнути провокуючих факторів та не радить застосовувати антибіотики. На етапі вторинної ланки назальна ендоскопія може підтвердити захворювання, вказати на вторинні ХРС (наприклад, васкуліт) та провести подальшу диференціацію між місцевою та дифузною формою захворювання (рисунок 1.6.2.).

Окрім того, наголошується на оптимальних технологіях доставки лікарських препаратів та комплаєнтності. Якщо лікування назальним кортикостероїдом та сольовим розчином недостатньо, необхідне додаткове обстеження за допомогою КТ та ендотипування. Залежно від визначеного ендотипу, лікування може бути індивідуалізоване більше до профілю типу 2 або не типу 2. Міжнародні рекомендації відрізняються за тим, чи слід включати довготривалу антибіотикотерапію та пероральні кортикостероїди до належного медикаментозного лікування (НМЛ), що відображає протиріччя в сучасних літературних даних<sup>(3, 78, 105)</sup>, а також занепокоєння щодо побічних ефектів. Існує багато дискусій щодо влучного моменту для хірургічного лікування при ХРС<sup>(105)</sup>. В останньому дослідженні серед дорослих пацієнтів із неускладненим ХРС було вирішено, що ESS можна пропонувати, якщо бал за шкалою Ланда-Маккея за даними КТ становить  $\geq 1$  та щонайменше восьмижневого пробного періоду застосування топічного назального кортикостероїда та короткого курсу системного кортикостероїда (ХРСзНП) або короткого курсу системного антибіотика широкого спектру/спрямованого на конкретну культуру чи застосування тривалого курсу системного протизапального антибіотика в низьких дозах (ХРСбНП) із загальним балом після лікування за шкалою SNOT-22  $\geq 20$ . Ці критерії розглядалися як мінімальний поріг, і цілком зрозуміло, що не всі пацієнти, які відповідають критеріям, мають проходити хірургічне втручання, проте їхнє застосування має знизити кількість випадків проведення непотрібного хірургічного втручання та варіативність клінічної практики. Подальше дослідження застосувало ці критерії ретроспективно до пацієнтів, задіяних у багатоцентровому когортному дослідженні, та виявило, що пацієнти у випадках, коли хірургічне втручання вважалося «неприйнятним», повідомляли про значно менше покращення своєї якості життя після операції<sup>(106)</sup>.

Важливо підкреслити, що ХРС – це хронічне захворювання, а ESS є кроком у лікуванні, що перш за все спрямований на створення кращих умов для місцевого лікування. Після хірургічного втручання обов'язковим є постійне належне медикаментозне лікування.

Якщо хірургічне втручання в поєднанні з належним медикаментозним лікуванням є неефективним, слід розглянути призначення додаткового лікування. Як варіант можливе лікування аспірином після десенсибілізації аспірином (АТАД)<sup>(107)</sup>, триваліше (із поступовим зниженням дози) лікування ПКС, довготривала антибіотикотерапія<sup>(108)</sup> та/або біологічні агенти за показаннями.

**Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу аспірин – ацетилсаліцилова кислота.

### 1.6.3. Нові варіанти лікування біологічними препаратами (моноклональними антитілами)

Включення дупілумабу (анти ІЛ-4R $\alpha$ ) до лікування ХРСзНП Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) у 2019 році суттєво змінило

варіанти лікування ХРС типу 2, і очікується, що за цим посліднують інші моноклональні антитіла.

***Коментар робочої групи:** В Україні станом на 01.08.2023 р. лікарський засіб дупілумаб не зареєстрований.*

Рисунок 1.6.3. Показання для застосування біологічної терапії при ХРС.

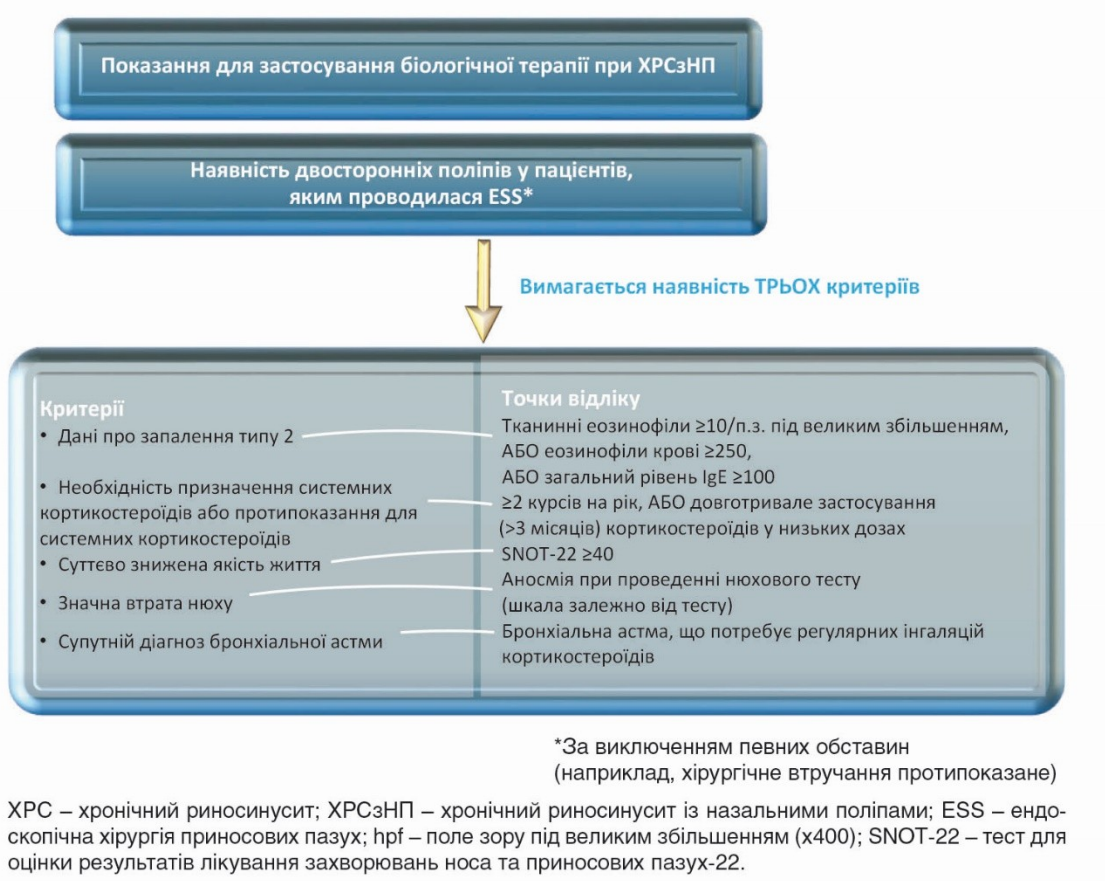
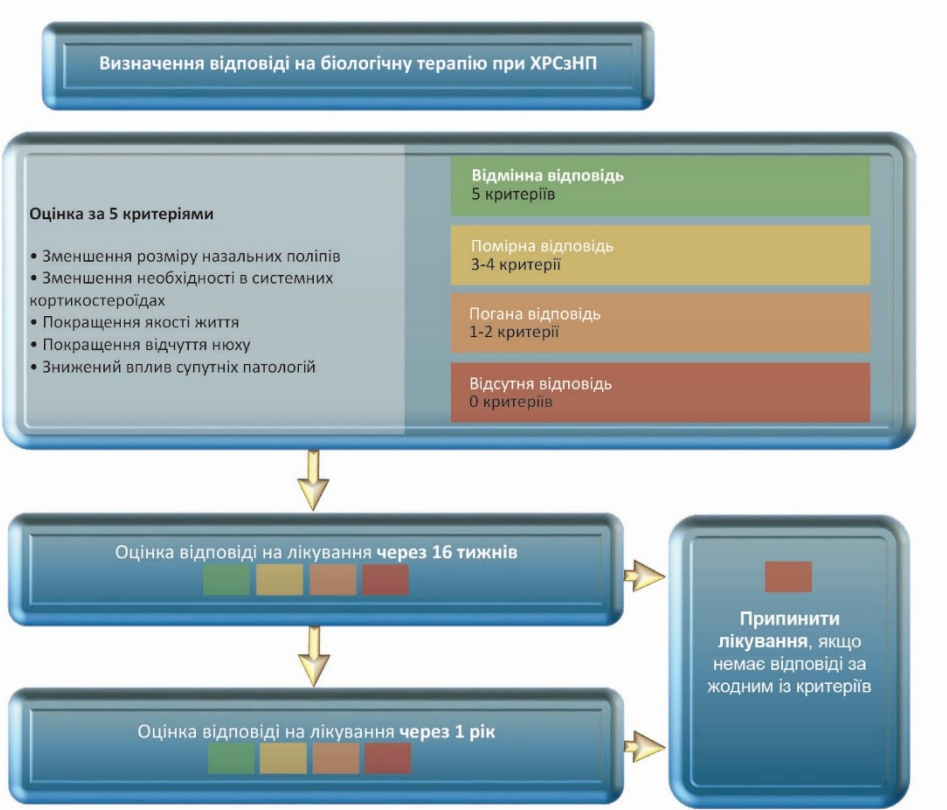


Рисунок 1.6.4. Критерії відповіді на біологічні препарати при лікуванні ХРС.



Таблиця 1.6.1. Дані та рекомендації щодо лікування для дорослих із хронічним риносинуситом.

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
Короткотривала антибіотикотерапія при ХРС	1b (-)	<p>Було проведено лише два невеликих плацебо-контрольованих досліджень: одне щодо ХРС, інше щодо загострення ХРС. Обидва демонструють відсутність ефекту на симптоматику, окрім значного зниження оцінки за шкалою симптомів для стікання слизу по задній стінці глотки на тижні 2 у дослідженні ХРС. Сім досліджень оцінювали два різних режими антибіотикотерапії, тільки одне з яких було плацебо-контрольованим. Одне з семи досліджень у пацієнтів із ХРС продемонструвало значний вплив на SNOT на 2 та 4 тижні, а ще одне дослідження — значне покращення симптомів інфекції від дня 3 до дня 5 на тлі застосування одного антибіотика проти іншого у змішаній групі пацієнтів із ХРС та загостренням. Інші 5 досліджень не продемонстрували різниці в симптоматиці. Лише в двох із семи досліджень, результати яких були негативними, оцінювали вплив через місяць.</p> <p>Через дуже низький рівень достовірності доказів координаційна група EPOS2020 не впевнена, чи має вплив короткотривала антибіотикотерапія на наслідки у дорослих пацієнтів із ХРС порівняно з плацебо. Також, через дуже низький рівень достовірності доказів, неясно, чи має вплив короткотривала антибіотикотерапія на наслідки у дорослих пацієнтів із ХРС порівняно з плацебо. Часто повідомляють про побічні явища, пов'язані зі шлунково-кишковим трактом (діарея та анорексія).</p>
Короткотривала антибіотикотерапія при загостренні ХРС	1b (-)	Через дуже низький рівень достовірності доказів координаційна група EPOS2020 не впевнена, чи має вплив короткотривала антибіотикотерапія на наслідки у дорослих пацієнтів із загостренням ХРС порівняно з плацебо. Часто повідомляють про побічні явища, пов'язані зі шлунково-кишковим трактом (діарея та анорексія).
Довготривала антибіотикотерапія при ХРС	1a (-)	Через дуже низький рівень достовірності доказів координаційна група EPOS2020 не впевнена, чи має вплив довготривала антибіотикотерапія на наслідки у дорослих пацієнтів із ХРС, особливо у світлі потенційного підвищення ризиків виникнення серцево-судинних небажаних явищ для деяких макролідів. Необхідні подальші дослідження в більшій популяції, які перебувають в процесі.
Антибіотики місцевого застосування	для 1b (-)	Місцева антибіотикотерапія не виглядає більш ефективною, ніж плацебо у покращенні симптоматики в пацієнтів із ХРС. Проте вона може давати клінічно незначуще покращення симптомів, оцінок SNOT-22 та ендоскопічної шкали ЛК порівняно з пероральними антибіотиками. Через дуже низький рівень достовірності доказів координаційна група EPOS2020, не впевнена, чи має вплив місцеве застосування антибіотиків на наслідки у дорослих пацієнтів із ХРС порівняно з плацебо.
Назальні кортикостероїди	1a	Існують дані з високим рівнем достовірності про те, що довготривале застосування назальних кортикостероїдів ефективно та безпечно для лікування пацієнтів із ХРС. Вони впливають на назальні симптоми та покращення якості життя, хоча ефект на оцінку SNOT-22 менший, ніж мінімальна клінічно значуща різниця. Розмір ефекту на симптоматику більший для ХРСзНП (SMD -0,93, 95% ДІ від -1,43 до -0,44), ніж для ХРСбНП (SMD -0,30, 95% ДІ -0,46). Мета-аналіз не виявив різниці між різними видами назальних кортикостероїдів. Хоча в мета-аналізі здається, що більш високі дози та деякі ніші методи доставки лікарського засобу мають більший розмір ефекту на симптоматику, головним чином не вистачає прямих порівнянь. При ХРСзНП назальні кортикостероїди зменшують розмір назальних поліпів. При призначенні після ендоскопічного хірургічного втручання на навколоносових пазухах назальні кортикостероїди попереджують рецидивування поліпів. Назальні кортикостероїди добре переносяться. Більшість побічних явищ, про які повідомляють, легкого або середнього ступеня тяжкості. Назальні кортикостероїди не впливають на внутрішньоочний тиск або помутніння кришталика. Координаційна група EPOS2020 радить застосовувати назальні

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
		кортикостероїди пацієнтам із ХРС. Спираючись на низький та дуже низький рівень достовірності доказів для більш високих доз або різних методів доставки лікарського засобу, а також недостатнього прямого порівняння, координаційна група не може дати рекомендації на користь більш високих доз або певних методів доставки.
Імпланти, елюйовані кортикостероїдами	1a	Встановлення синусових імплантів, елюйованих кортикостероїдами, в решітчасту кістку пацієнтів із рецидивуючим поліпозом після хірургічного втручання на навколоносових пазухах має значущий, проте невеликий (0,3 за шкалою 0-3) вплив на назальну обструкцію, проте значно зменшує потребу в хірургічному втручанні та зменшує бал за шкалою назальних поліпів. Спираючись на помірний та високий рівень достовірності доказів, координаційна група вважає встановлення синусових імплантів, елюйованих кортикостероїдами, в решітчасту кістку одним із варіантів.
Системні кортикостероїди	1a	Короткий курс системних кортикостероїдів з або без місцевого лікування кортикостероїдами призводить до значного зниження балу за шкалою загальних симптомів та балу за шкалою назальних поліпів. Хоча вплив на бал за шкалою назальних поліпів залишається значним до трьох місяців після початку лікування, до того часу вже немає впливу на шкалу загальних симптомів. Координаційна група EPOS2020 вважає, що 1-2 курси системних кортикостероїдів на рік можуть бути корисним додатком до терапії назальними кортикостероїдами у пацієнтів із частково контрольованим або неконтрольованим захворюванням. Короткий курс системних кортикостероїдів перед операцією, здається, не має впливу на якість життя. Системні кортикостероїди можуть мати серйозні побічні ефекти.
Антигістамінні	1b	Було проведено одне дослідження, в якому повідомляється про вплив антигістамінних препаратів на пацієнтів із частковими проявами алергії та ХРСзНП. Хоча не було різниці балу за шкалою загальних симптомів, кількість днів із балом за шкалою загальних симптомів $\leq 1$ була вищою в групі лікування. Якість даних щодо порівняння антигістамінних препаратів та плацебо була дуже низькою. Недостатньо даних для того, щоб прийняти рішення щодо впливу застосування антигістамінних препаратів для лікування пацієнтів із ХРС.
Антилейкотрієни	1b (-)	Спираючись на дуже низький рівень достовірності доказів, координаційна група EPOS2020 не впевнена щодо можливості застосування монтелукасту при ХРС та не рекомендує його використання, за винятком ситуацій, коли пацієнти мають непереносимість назальних кортикостероїдів. Окрім того, якість даних щодо порівняння монтелукасту та назальних кортикостероїдів низька. На основі даних, координаційна група не радить додавати монтелукаст до назальних кортикостероїдів, проте відсутні дослідження, що оцінюють вплив монтелукасту на пацієнтів, яким не допомогли назальні кортикостероїди.
Деконгестант	1b	Існує одне невелике дослідження серед пацієнтів з ХРСзНП, що демонструє значно кращий ефект оксиметазоліну в комбінації з MFNS, ніж тільки MFNS без стимуляції реактивного набряку. Не спостерігалось ефекту від ксилометазоліну порівняно з сольовим розчином у ранньому післяопераційному періоді. Цей огляд виявив низький рівень достовірності, що додавання назального деконгестанту до інтраназальних кортикостероїдів покращує симптоматику ХРС. Хоча ризик розвитку реактивного набряку не демонструвався в цьому дослідженні, координаційна група EPOS2020 пропонує загалом не використовувати назальні деконгестанти при ХРС. У ситуаціях, коли ніс дуже сильно закладений, можна розглядати тимчасове додавання назального деконгестанту до назального кортикостероїда.
Зрошення порожнини носа сольовим розчином	1a	Існує велика кількість досліджень, в яких оцінюють ефективність зрошень носової порожнини. Проте якість досліджень не завжди дуже хороша, що ускладнює надання чітких рекомендацій. Проте дані демонструють: Зрошення носової порожнини ізотонічним сольовим розчином або розчином Рінгера лактату ефективно у пацієнтів із ХРС. Недостатньо даних щодо того, що великий об'єм більш ефективний, ніж

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
		<p>назальний спрей.</p> <p>Додавання ксиліту, натрію гіалуронату та/або ксилоглюкану до зрошення носової порожнини сольовим розчином може мати позитивний ефект.</p> <p>Додавання дитячого шампуню, меду або декспантенолу, а також вища температура та вища концентрація солі в розчині не додають користі.</p> <p>Координаційна група радить застосовувати зрошення носової порожнини ізотонічним сольовим розчином або розчином Рінгера лактату з або без додавання ксиліту, натрію гіалуронату та/або ксилоглюкану, а також радить не застосовувати дитячий шампунь і гіпертонічні сольові розчини через побічні ефекти.</p>
Лікування аспірином 1a після десенсибілізації (ATAD) перорально при N-ERD		<p>Пероральне лікування ATAD продемонструвало значно більшу ефективність та клінічну значущість, ніж плацебо в покращенні ЯЖ (вимірюється за допомогою SNOT) та балу за шкалою загальних симптомів у пацієнтів із N-ERD. Проте зміна оцінки SNOT від перорального лікування ATAD порівняно з плацебо не досягла клінічно значущої різниці середніх значень. Лікування ATAD зменшувало симптоми через шість місяців порівняно з плацебо. Проте лікування ATAD асоційоване з серйозними побічними явищами, а ризики від нерегулярного щоденного прийому препарату накладають тягар на пацієнта та медичного працівника.</p> <p>На основі цих даних, координаційна група EPOS2020 пропонує застосовувати лікування ATAD у пацієнтів із N-ERD при ХРСзНП, за умови якщо є впевненість у комплаєнтності пацієнта.</p>
Лікування аспірином 1b (-) після десенсибілізації (ATAD) назальним лізин-аспірином при N-ERD		<p>Лікування ATAD назальним лізин-аспірином та антиагрегантами (такими як прадугрель) не продемонструвало ефективності в лікуванні пацієнтів із N-ERD при ХРСзНП, і не рекомендується.</p>
Дієта з низьким вмістом саліцилатів	Ib	<p>Дієти, такі як дієта з низьким вмістом саліцилатів, продемонстрували покращення балу за ендоскопічною шкалою та можуть покращувати симптоми порівняно з нормальним раціоном у пацієнтів із N-ERD. Проте якість даних на цей момент є недостатньою для того, щоб робити подальші висновки.</p>
Місцеве та системне протигрибкове лікування	1a (-)	<p>Місцеве та системне протигрибкове лікування не має позитивного впливу на ЯЖ, симптоми та ознаки захворювання у пацієнтів із ХРС. Координаційна група EPOS2020 не радить застосовувати антимікотики при ХРС.</p>
Анти-IgE	Ib	<p>Анти-IgE-терапія була запропонована як багатообіцяюче біологічне лікування ХРС. Два RCT, які оцінювали моноклональні антитіла анти-IgE, не продемонстрували впливу на ЯЖ, зумовлену захворюванням, проте одне дослідження продемонструвало вплив на фізичний домен SF-36 та AQLQ. Одне дослідження продемонструвало нижчі бали за шкалою загальних симптомів (зміна порівняно з початковим рівнем у групі анти-IgE) для закладеності носа, передньої ринореї, втрати відчуття нюху, свистячого дихання та задишки, значне зниження NPS при ендоскопічному обстеженні, а також балу за шкалою Ланда-Маккея для рентгенологічного дослідження. Через невеликий розмір досліджуваної популяції в існуючих дослідженнях необхідні подальші дослідження з більшими розмірами вибірки та перебувають у процесі. Наразі доступних даних недостатньо для рекомендацій щодо застосування анти-IgE при ХРСзНП.</p>
Анти-IL-5	Ib	<p>Існує лише одне велике достатньо потужне дослідження з меполізумабом, яке продемонструвало значне зниження потреби пацієнта в хірургічному втручанні та покращення симптомів. На відміну від ХРС, існує значний досвід застосування анти-IL5 при інших захворюваннях, зумовлених реакціями типу 2, таких як бронхіальна астма, що до цього часу демонстрували належний профіль безпечності. Координаційна група EPOS2020 радить застосовувати меполізумаб у пацієнтів із ХРСзНП, що задовольняють критерії лікування моноклональними антитілами (при згоді).</p>
Анти IL-4/IL-13 (IL-4 рецептор а)		<p>Цієї миті єдиним дослідженим анти-IL-4 препаратом для застосування при ХРС є дупілумаб. Дупілумаб є єдиним препаратом моноклональних антитіл,</p>

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
		який до цього часу затверджений для лікування ХРСЗНП. При оцінці всіх досліджень з дупілумабом виявлено, що препарат ймовірно спричиняє кон'юнктивіт у дослідженнях серед пацієнтів з атопічним дерматитом, проте не в дослідженнях для бронхіальної астми та ХРСЗНП. До теперішнього часу в літературі не було повідомлень про інші побічні явища. Координаційна група EPOS радить застосовувати дупілумаб у пацієнтів із ХРСЗНП, що задовольняють критерії лікування моноклональними антитілами.
Пробіотики	1b (-)	Хоча терапія пробіотиками теоретично багатообіцяюча, два проведені до цього часу дослідження не виявили жодних відмінностей. З цієї причини координаційна група EPOS2020 не радить застосовувати пробіотики для лікування пацієнтів із ХРС.
Мукоактивні препарати	1b	Дані щодо ефективності мукоактивних препаратів при ХРС дуже обмежені. Єдине DBRCT дослідження, що оцінює додавання S-карбоксиметилцистеїну до кларитроміцину, продемонструвало суттєво вищу частку пацієнтів із ефективною відповіддю та покращенням характеристик виділень з носа через 12 тижнів. Координаційна група EPOS2020 вважала якість даних недостатньою для того, щоб рекомендувати застосування мукоактивних препаратів для лікування пацієнтів із ХРС.
Фітотерапія	1b	Із п'яти RCT, в яких оцінювали фітотерапію, велике DBRCT із застосуванням таблеток продемонструвало загальну відсутність ефекту, хоча ретроспективний аналіз чутливості показав значне покращення оцінки за основними симптомами через 12 тижнів лікування порівняно з плацебо у пацієнтів із ХРС протягом >1 року та MSS на початковому рівні >9 (з максимальних 15). Із чотирьох досліджень, які оцінюють різні види місцевої фітотерапії, три показали сприятливий ефект. Проте не всі дослідження були сліпими, та якість досліджень була різною. Лікування не демонструє значно більше побічних явищ, ніж плацебо. Якість даних щодо місцевого лікування низька. Спираючись на доступні дані, координаційна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування фітотерапії у лікуванні ХРС.
Акупунктура та традиційна китайська медицина	1b (-)	Відсутні дані, що традиційна китайська медицина або акупунктура більш ефективні, ніж плацебо у лікуванні ХРС. Безпечність китайської медицини не зрозуміла, оскільки більшість документів не(легко)доступні. Незначні та серйозні побічні явища можуть виникати при застосуванні акупунктури та пов'язаних із нею процедур, на противагу до загального переконання, що акупунктура безпечна. З цієї причини координаційна група EPOS2020 не рекомендує застосування традиційної китайської медицини або акупунктури.
Пероральне застосування верапамілу	1b	Дуже невелике пілотне дослідження продемонструвало значне покращення ЯЖ (SNOT-22), оцінки за шкалою поліпів (ВАШ) та КТ-сканування (шкала LM) при пероральному застосуванні верапамілу порівняно з плацебо. (Можливі) побічні ефекти обмежували дозування. Якість даних щодо перорального застосування верапамілу дуже низька. Через можливі побічні ефекти EPOS2020 не рекомендує пероральне застосування верапамілу.
Назальне застосування фуросеміду	1b	Нещодавнє дослідження DBRCT продемонструвало значне зниження оцінки ЯЖ (SNOT-22) та оцінки за шкалою поліпів (ВАШ), а також значно більшу кількість пацієнтів з NPS 0 у групі лікування із назальним застосуванням фуросеміду проти плацебо. Не було ознак відмінності у побічних явищах між місцевим застосуванням фуросеміду та плацебо. Однак, якість даних дуже низька. Координаційна група EPOS2020 не може рекомендувати назального застосування фуросеміду.
Капсаїцин	1b	Капсаїцин продемонстрував значне зменшення назальної обструкції та оцінки за шкалою назальних поліпів у двох невеликих дослідженнях, проте дані про інші симптоми, такі як ринорея та нюх, або незначущі, або не повідомлялися. Якість даних низька, і координаційна група EPOS дійшла висновку, що капсаїцин може бути варіантом лікування ХРС у пацієнтів із ХРСЗНП, проте необхідні більші за масштабом дослідження.
Інгібітори протонної	1b (-)	Інгібітори протонної помпи продемонстрували неефективність в одному



Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
помпи		дослідженні. Більше того, довготривале застосування інгібіторів протонної помпи було асоційоване з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Отже, координаційна група EPOS2020 не рекомендує застосовувати інгібітори протонної помпи для лікування ХРС.
Лізати бактерій	1b	Існує одне дослідження DBPCT 1989 року, яке порівнює бактеріальний лізат Broncho-Vaxom із плацебо у великій групі пацієнтів із ХРС, що призвело до значного зменшення гнійних виділень із носа та головного болю на період повних шести місяців порівняно з плацебо та зниження помутніння рентгенограми синусів. Спираючись на обмежені дані, координаційна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування препарату Broncho-Vaxom у лікуванні ХРС.
Фототерапія	1b (-)	Ми виявили два дослідження з протилежними результатами. Якість даних щодо застосування фототерапії у пацієнтів із ХРС дуже низька. На основі даних координаційна група EPOS2020 не може рекомендувати застосовувати фототерапію у пацієнтів із ХРС.
Філграстим (r-met-HuG-CSF)	1b (-)	Існує одне дослідження, яке оцінює філграстим у порівнянні з плацебо при ХРС. Не було значущої різниці у впливі на ЯЖ у двох групах. На основі даних координаційна група EPOS2020 не може рекомендувати застосовувати філграстим у пацієнтів із ХРС.
Назальний колоїдного срібла спреї	1b (-)	Одне дуже невелике дослідження не виявило відмінностей між назальним спреєм колоїдного срібла та плацебо. На основі даних координаційна група EPOS2020 не може рекомендувати застосовувати назальний спреї колоїдного срібла у пацієнтів із ХРС.

АТАД – лікування аспірином після десенсibiliзації; ДІ – довірчий інтервал; ХРС – хронічний риносинусит; ХРСБНП – хронічний риносинусит без назальних поліпів; ХРСзНП – хронічний риносинусит із назальними поліпами; DBPCT – подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; LK – Ланд-Кеннеді; MFNS – мометазону фураат, назальний спреї; MSS – шкала вираженості симптомів; N-ERD – захворювання дихальної системи, спричинене НПЗП; NPS – шкала оцінки назальних поліпів; ЯЖ – якість життя; RCT – рандомізоване контрольоване дослідження; SNOT-22 – тест для оцінки результатів лікування захворювань носа та навколоносових пазух-22; SMD – стандартна різниця середніх значень.

**Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови технологія встановлення синусових імплантів, елюйованих кортикостероїдами, в Україні не застосовується; станом на 01.08.2023 капсаїцин не зареєстрований в Україні як лікарський засіб для лікування ХРС.

До 2019 року моноклональні антитіла могли призначатися лише пацієнтам із супутньою (тяжкою) бронхіальною астмою. В умовах EUFOREA було опубліковано внесення біологічних агентів до ШКЛ ХРС із критеріями застосування та припинення застосування біологічних агентів<sup>(101)</sup>. Координаційна група EPOS2020 внесла деякі виправлення та звузила ці критерії. Вони дійшли висновку, що біологічні препарати показані пацієнту з двосторонніми поліпами, який переніс хірургічне втручання на навколоносових пазухах або якому було протипоказане хірургічне втручання, а також має три з наведених характеристик: дані про захворювання типу 2 (тканинні еозинофіли  $\geq 10$ /п.з. під великим збільшенням, АБО еозинофіли крові  $\geq 250$ , АБО загальний рівень IgE  $\geq 100$ ), необхідність у щонайменше двох курсах системних кортикостероїдів або постійному застосуванні системних кортикостероїдів ( $\geq 2$  курсів на рік, АБО довготривале застосування ( $>3$  місяців) кортикостероїдів у низьких дозах АБО протипоказання до застосування системних кортикостероїдів), суттєво знижена якість життя (SNOT-22  $\geq 40$ ), аносмія при проведенні нюхового тесту та/або супутній діагноз бронхіальної астми, що потребує регулярних інгаляцій кортикостероїдів (рисунок 1.6.3.).

Критерії відповіді на біологічну терапію були взяті з документа EUFOREA (рисунок 1.6.4.), хоча координаційна група EPOS2020 також обговорювала, чи існує показання до повторного хірургічного втручання у пацієнтів із біологічною терапією для покращення їхніх стартових умов. Було вирішено, що у нас було недостатньо даних, щоб рекомендувати хірургічне втручання під час біологічної терапії до того, як вирішать, що вона неефективна та для потреб дослідження.

#### **1.6.4. Висновок**

EPOS2020 надає повний доказовий систематичний огляд лікування ХРС, який був включений до всіх шляхів комплексного лікування (рисунки 1.6.1. та 1.6.2.). З моменту виходу EPOS2012 відбувся значний прорив у лікуванні ХРС. Варіант біологічної терапії у лікуванні ХРС типу 2 буде зміною парадигми в лікуванні захворювання. Слід визначити точне визначення потреби в цьому дуже кошовному на даний момент лікуванні (рисунки 1.6.3. та 1.6.4.). EPOS2020 далі наголошує на критеріях для (ревізійного) хірургічного втручання при захворюванні.

### **1.7. Хронічний риносинусит у дітей**

#### **1.7.1. Епідеміологія та сприятливі фактори**

Цей розділ був суттєво розширений, відображаючи нову літературу. Поширеність ХРС у пацієнтів дитячого віку становить приблизно до 4%<sup>(109)</sup>. І пасивне, і активне куріння асоційовані з хронічним ринітом та риносинуситом у дітей<sup>(110)</sup>, хоча не було встановлено чіткого та точного причинного зв'язку між алергічним ринітом і ХРС<sup>(111)</sup>. Дані припускають, що аденоїди можуть бути резервуаром патогенних бактерій, а не джерелом обструкції<sup>(112, 113)</sup>, у той час як зв'язок між ГЕРХ та ХРС у дітей залишається спірним<sup>(114)</sup>. Дослідження великої бази даних припускає значний сімейний ризик, асоційований з дитячим ХРС<sup>(115)</sup>, проте дослідження з монозиготними близнюками не продемонстрували, що в обох близнюків завжди виникають поліпи, вказуючи на те, що фактори навколишнього середовища, ймовірно, так само як і генетичні впливають на виникнення назальних поліпів.

#### **1.7.2. Запальні механізми**

Численні дослідження припускають, що підвищення рівня різних запальних субстанцій відіграє важливу роль в набутому та вродженому імунитеті, а також ремоделювання тканин у синусах, аденоїди, лаваж носа, слиз та серозні виділення у дітей із ХРС. Хоча дані все ще недостатні, ці дослідження висувують припущення щодо ролі запальних механізмів у розвитку ХРС у дітей. Хоча багато з маркерів аналогічні тим, що виявляють у дорослих, дані дуже неоднорідні і все ще не придатні для ендотипування. Запальні цитокіни наявні в тканинах синусів у дітей із ХРС та більш численні за наявності супутньої бронхіальної астми<sup>(116)</sup>. Хоча з'являється більше даних на підтримку підвищення рівня маркерів запалення у тканинах навколоносових пазух та промивних водах з носової порожнини у дітей із ХРС, дані також відносно обмежені та неоднорідні, і знову ж непридатні для ендотипування.

#### **1.7.3. Лікування ХРС у дітей, включно зі шляхом комплексного лікування**

Медикаментозне лікування залишається базовим для терапії хронічного риносинуситу в дітей (таблиця 1.7.1.). Для лікування ХРС у дітей рекомендується зрошування порожнини носа сольовим розчином. Не рекомендується додавати назальні антибіотики до зрошувань сольовим розчином. На сьогоднішній день відсутні дані на підтримку лікування дітей із ХРС або пероральним, або внутрішньовенним введенням антибіотиків. Також відсутні дані на підтримку пролонгованого лікування макролідами у дітей із ХРС.

Рекомендовано застосування інтраназальних кортикостероїдів у дітей із ХРС, незважаючи на відсутність достатньо доказових даних. Це зумовлено безпечністю для дітей та сприятливими даними щодо ефективності у дорослих із ХРС (див. розділ 6) та дітей із ринітом<sup>(117)</sup>.

Майже відсутнє наукове обґрунтування застосування інших допоміжних видів лікування, таких як антигістамінні препарати (інтраназальні або пероральні), лейкотрієнові модифікатори, деконгестанти (інтраназальні або пероральні) або муколітики, а отже ці види лікування не рекомендовані. Винятком є застосування допоміжного лікування за показаннями для лікування супутнього захворювання, такого як алергічний риніт або ГЕРХ.

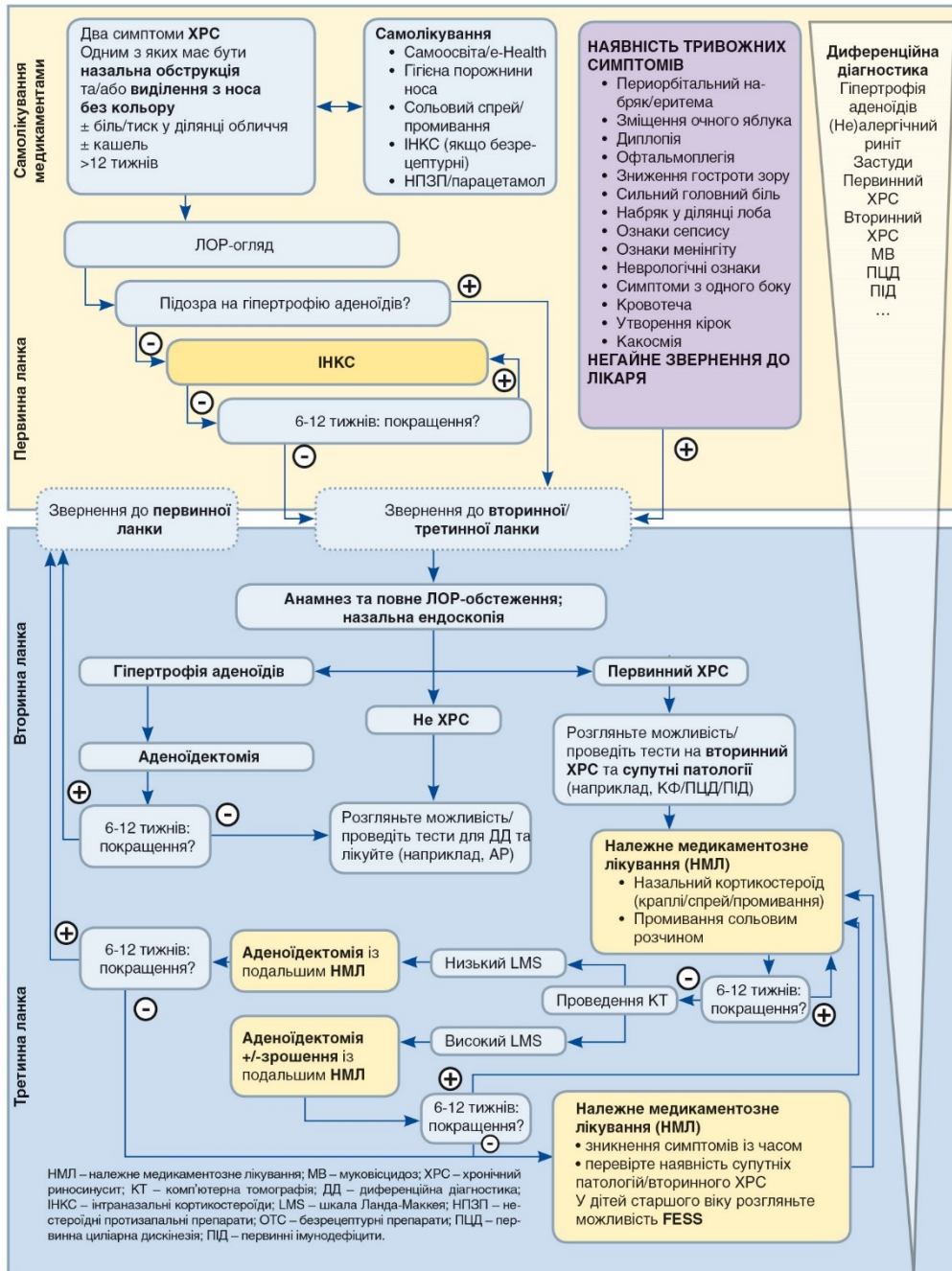
Можливість хірургічного втручання розглядається для пацієнтів із ХРС, які зазнали невдачі при проведенні належного медикаментозного лікування (та, менш часто, при ускладненому гострому риносинуситі). Здається, що аденоїдектомія з/без антрального зрошення безумовно є найпростішою та найбезпечнішою процедурою вибору у дітей молодшого віку із симптомами ХРС. Дані припускають, що антральне зрошення слід розглядати як доповнення до аденоїдектомії у дітей із бронхіальною астмою із більш тяжким ступенем захворювання за даними передопераційного КТ-сканування. FESS – це безпечний та можливо ефективний метод хірургічного лікування у дітей із ХРС та може застосовуватися як метод вибору або після невдалої аденоїдектомії у дітей старшого віку. Прийняття рішення про його застосування залежить від тяжкості захворювання, віку та супутніх патологій.

Таблиця 1.7.1. Дані, що підтримують терапію ХРС у дітей.

Терапія	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE
Антибіотики	1b (-)	Відсутні дані з високим рівнем доказовості на підтримку ефективності як коротко-, так і довготривалого застосування антибіотиків при ХРС у дітей.
Назальні кортикостероїди	5	Відсутні дані щодо ефективності застосування інтраназальних кортикостероїдів для лікування ХРС у дітей. Проте координаційна група EPOS підтримує їхнє застосування у світлі їх протизапальних впливів та прекрасного профілю безпечності у дітей.
Системні кортикостероїди	1b (+)	Додавання курсів кортикостероїдів зі зниженням дози до антибіотика (неефективного самого по собі) більш ефективно, ніж плацебо для лікування ХРС у дітей. Рекомендоване раціональне застосування цього режиму, враховуючи системні побічні ефекти.
Зрошення розчином	сольовим 1b (+)	Існує мало клінічних досліджень, що демонструють ефективність зрошень сольовими розчинами у пацієнтів дитячого віку із ХРС. Координаційна група EPOS підтримує застосування сольових розчинів у світлі їх прекрасного профілю безпечності у дітей.
Аденоїдектомія	4	Аденоїдектомія ефективніша у дітей молодшого віку із симптомами ХРС. Координаційна група EPOS підтримує застосування аденоїдектомії у дітей молодшого віку, нечутливих до належного медикаментозного лікування.
FESS	4	FESS безпечна та ефективна для лікування дітей старшого віку із ХРС, рефрактерним до медикаментозного лікування або попередньої аденоїдектомії.

ХРС – хронічний риносинусит; FESS – функціональна ендоскопічна хірургія навколоносових пазух.

Рисунок 1.7.1. Шляхи комплексного лікування при ХРС у дітей.



Частота серйозних ускладнень після FESS у дітей становила 0,6%, а частота незначних ускладнень – 2%.

Систематичний огляд літератури призвів до шляху комплексного лікування ХРС у дітей (рисунок 1.7.1.). Диференційна діагностика на етапі первинної ланки об'ємна з такими найбільш важливими діагнозами у дітей молодшого віку, як гіпертрофія аденоїдів/аденоїдит. На етапі вторинної та третинної ланки ШКЛ також рекомендує зрошення сольовими розчинами та ІНКС як терапію першої лінії з подальшою аденоїдектомією з або без зрошення синусів, якщо її недостатньо. FESS призначення для дітей старшого віку із невдалою аденоїдектомією (зі зрошенням синусів). ХРС у дітей може бути ознакою тяжких захворювань, таких як імунodefіцити, муковісцидоз або первинна циліарна дискінезія. Лікарі повинні бути обізнаними про ці захворювання, а також серйозні ускладнення, що потребують негайного втручання.

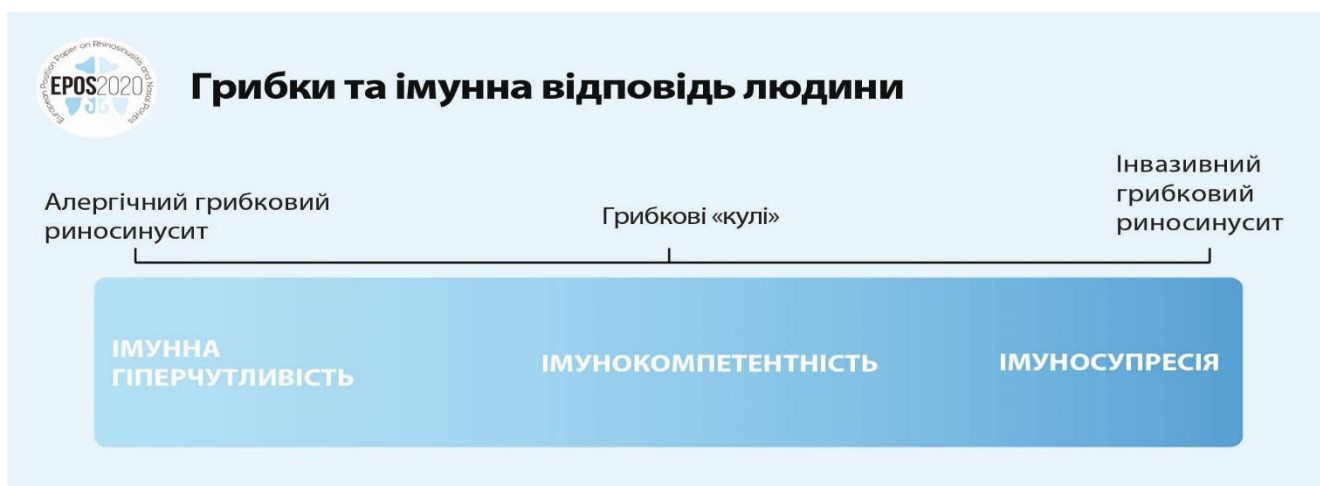
## 1.8. Супутні захворювання при хронічному риносинуситі

Розділ 8 висвітлює роль супутніх захворювань у розвитку ХРС. Обговорюється роль алергії, включно з алергічним захворюванням центральних компартментів, імунодефіцитів та їхня роль у розвитку ХРС, ЛОР-обстеження до звернення до імунологів, захворювання нижніх дихальних шляхів, включно з бронхіальною астмою, кістозним фіброзом та ПЦД, грибковим риносинуситом, васкулітом та гранулематозним захворюванням та їхньою роллю у розвитку ХРС.

### 1.8.1. Роль алергії та хронічний риносинусит

В останні роки стало зрозуміло, що роль алергії в розвитку ХРС залежить від різних фенотипів/ендотипів ХРС.

Рисунок 1.8.1. Огляд взаємодії грибків та імунної відповіді людини.



Для деяких фенотипів/ендотипів, таких як АГРС або алергічне захворювання центральних компартментів, алергія ймовірно відіграє важливу роль, у той час як для інших поширеність не здається вищою, ніж у загальній популяції, хоча навіть у цих групах пацієнтів алергія може бути обтяжливим фактором. Алергічний риніт (АР) – це надзвичайно поширене захворювання, й існує суттєвий перехрест симптоматики ХРС та АР. Не завжди легко оцінити роль сенсibiliзації алергенами у пацієнтів із ХРС, особливо багаторічної сенсibiliзації. Доцільним здається оптимальне лікування алергічного риніту.

### 1.8.2. Імунодефіцити та їхня роль у розвитку ХРС

Стани, асоційовані з імунодефіцитом, мають клінічну важливість для ринологів, оскільки деякі пацієнти з маніфестуючим ХРС мають схильність до свого стану через супутній стан імунодефіциту. Імунодефіцитні стани можуть спричиняти у пацієнтів із ХРС менш сприятливу відповідь на стандартне лікування, а деякі пацієнти потребують специфічного лікування імунодефіцитів з метою оптимального лікування ХРС.

Дослідження функції імунітету у всіх пацієнтів із маніфестуючим ХРС майже точно необґрунтоване, оскільки ймовірно створює більше хибнопозитивних результатів, аніж позитивних. Проте рекомендовано використовувати резистентність до стандартного лікування (та особливо швидке рецидивування симптоматики після припинення застосування антибіотиків) та асоціацію ХРС з інфекціями нижніх дихальних шляхів (пневмонією, особливо рецидивуючою, або бронхоектатичною хворобою) для визначення пацієнтів, що потребують певної форми дослідження імунітету.

Для пацієнтів із ХРС та підозрою на гуморальний імунодефіцит через характеристики їхніх проявів або відповіді на лікування, вимірювання рівнів сироваткового імуноглобуліну є ключовим дослідженням. Якщо рівні нормальні, проте підозра на гуморальний імунодефіцит висока, рекомендоване звернення до клінічного імунолога.

Найкращим підходом для підтвердження діагнозу захворювання з дефіцитом антитіл є вимірювання титрів специфічних сироваткових антитіл (зазвичай IgG) у відповідь на антигени вакцини. Цей підхід включає імунізацію пацієнта білковими антигенами (наприклад, правцевим анатоксином) та полісахаридними антигенами (наприклад, пневмокок) і визначення рівнів антитіл до та після імунізації.

Лікування пацієнтів із первинним імунодефіцитом може складатися з довготривалої антибіотикотерапії, часто в половинній дозі, вакцинації від пневмококу та замісної терапії імуноглобулінами.

Поширеність вторинних імунодефіцитів зростає внаслідок підвищеного використання імуносупресорів, таких як ритуксимаб, кортикостероїдів та інших препаратів, і отоларингологи повинні прямо питати про імуносупресори при зборі анамнезу.

### **1.8.3. Захворювання нижніх дихальних шляхів, включно з бронхіальною астмою в аспекті ХРС**

Враховуючи епідеміологічний та патофізіологічний зв'язок між ХРС та захворюваннями нижніх дихальних шляхів<sup>(11, 118)</sup>, концепція комплексного захворювання дихальних шляхів набуває усе більшого зацікавлення, що призводить до покращення діагностики та терапевтичних підходів у пацієнтів із комплексним захворюванням дихальних шляхів. Запалення нижніх дихальних шляхів часто співіснує з ХРС, і до двох третин пацієнтів із ХРС мають супутню бронхіальну астму, ХОЗЛ або бронхоектатичну хворобу. Повідомлялося, що ендоскопічна хірургія навколоносових пазух при бронхіальній астмі покращує багато клінічних параметрів при бронхіальній астмі із поліпшенням загального контролю за бронхіальною астмою, зниженням частоти нападів бронхіальної астми та кількості госпіталізацій, а також зниженням застосування пероральних та інгаляційних кортикостероїдів.

### **1.8.4. Муковісцидоз**

Муковісцидоз (МВ) – це генетичне захворювання, яке скорочує тривалість життя, спричинене мутацією в гені-регуляторі трансмембранної провідності при муковісцидозі (МВТР), що призводить до дефекту хлорних каналів та виділенню секретів із в'язкістю, вищою більше ніж удвічі порівняно з особами без МВ. Країни Заходу запровадили національні програми скринінгу новонароджених на специфічні генетичні захворювання, включно з МВ. Двосторонній назальний поліпоз у дітей може бути клінічною ознакою МВ. Таким чином, основною метою лікування пацієнтів із МВ є попередження або відтермінування хронічних легневих інфекцій.

Існує висока конкордантність культур бактерій із навколоносових пазух (на основі зрошень, мазків або біопсій слизової оболонки) та з легень.

Лікування МВ на цей час є симптоматичним, у той час як лікування супутнього генетичного розладу, а отже виліковування цього захворювання, все ще неможливе. Проте нові варіанти лікування, такі як (комбінація) Івакафтору, потенціатора МВТР, та Тезакафтору, селективного коректора МВТР, продемонстрували багатообіцяючі результати в покращенні ринологічної ЯЖ у пацієнтів із МВ.

Кілька досліджень оцінювали вплив хірургії навколоносових пазух на легеневу функцію з різними наслідками. Хірургія навколоносових пазух рекомендована

пацієнтам із МВ без хронічної легеневої інфекції або з трансплантованою легенею для спроби ерадикації грам-негативних бактерій у навколоносових пазухах, а отже уникаючи або попереджуючи повторну колонізацію легень. Визначення грам-негативних бактерій у синусах на ранній стадії є важливим кроком у напрямку ерадикації бактерій та уникнення хронічної бактеріальної інфекції синусів. Застосування топічних антибіотиків корелює із покращенням симптоматики та ендоскопічної оцінки, а також безпечно.

*Коментар робочої групи: в Україні станом на 01.08.2023 р. івакафтор, тезакафтор не зареєстровані як лікарські засоби.*

### **1.8.5. Первинна цилиарна дискінезія**

Первинна цилиарна дискінезія (ПЦД) – це сукупність рідкісних спадкових розладів, що впливають на лабільність війок та в основному успадковуються аутосомно-рецесивно. *Situs inversus* (тобто синдром Картагенера) спостерігається приблизно в половині всіх випадків ПЦД. Як у чоловіків, так і у жінок із ПЦД зазвичай наявні розлади репродуктивної функції, оскільки репродуктивний процес надзвичайно сильно залежить від функції війок. ПЦД має сильний зв'язок із ХРС в анамнезі, будучи асоційованою із ХРСЗНП у 15-30% пацієнтів, і зазвичай спостерігається у дітей з ХРС. ПЦД також сприяє розвитку бактеріальних інфекцій, що зазвичай включають *H. influenza*, *S. pneumoniae* та *P. aeruginosa*. За відсутності чітких клінічних та параклінічних критеріїв діагностики ПЦД, підтвердження діагнозу лише за даними клінічного обстеження є викликом. Електронна мікроскопія війок може надати цінну інформацію про ультраструктуру та функцію війок. Проте слід зазначити, що війки можуть виглядати нормальними у пацієнтів із симптомами, що з високою вірогідністю дозволяють підозрювати ПЦД, внаслідок мутацій, що призводять до нормальної структури.

Багато досліджень продемонстрували, що рівні видихуваного оксиду азоту (NO), особливо носового NO, є низькими у пацієнтів із ПЦД. Порогове значення nNO <77нл/хв може дозволити виявляти ПЦД із чутливістю та специфічністю 98% і >99%, відповідно, після виключення МВ та гострих респіраторних вірусних інфекцій. Тривала терапія макролідами демонструє значне покращення симптоматики ПЦД через протизапальні та імунітопосередковані властивості антибіотика. Може знадобитися хірургічне втручання у випадку невдалого медикаментозного лікування.

### **1.8.6. Грибковий риносинусит**

Грибки розповсюджені в нашому навколишньому середовищі та за допомогою спеціальних тестів можуть бути виявлені в носовому слизі майже всіх здорових та уражених синусів. Проте існує декілька форм захворювань навколоносових пазух, асоційованих із грибами як патогенами. У цих ситуаціях не грибки визначають перебіг захворювання, а імунний статус пацієнта, що визначає клінічну маніфестацію (рисунок 1.8.1).

Раніше було багато обговорень стосовно ролі грибків при ХРСЗНП. Деякі автори припускали, що відповідь на грибки може лежати в основі більшості поліпоїдних форм ХРС із домінуючим типом 2. Проте подальші дослідження не підтвердили це<sup>(119, 120)</sup>. Отже, у цьому розділі ми розглянемо три таких фенотипи «грибкового» ХРС, проте навмисний фокус робиться на АГРС як на унікальному фенотипі, та його лікування, поряд із більш широким визначенням ХРС.

Грибкові «кульі» – це неінвазивне скупчення грибкового детриту. Останні дослідження демонструють, що анатомічні варіанти не відіграють значної ролі в їх формуванні, що в гайморовій пазусі частіше пов'язано зі стоматологічними втручаннями<sup>(121-123)</sup>. Неоостеогенез стінки гайморової пазухи часто супроводжується утворенням грибкових «куль» порівняно зі здоровими пацієнтами, та не залежить від супутньої бактеріальної інфекції<sup>(124)</sup>. Ізольоване затемнення гайморової або клиноподібної пазухи є маркером неоплазії у 18% та злоякісного новоутворення у 7-10% пацієнтів, у яких з'являються такі рентгенологічні знахідки, тож клініцистам слід обережно ставитися до консервативного лікування та бути готовими до призначення раннього хірургічного втручання<sup>(125)</sup>. Мало що змінилося в лікуванні грибкових «куль» з 2012 року, яке залишається хірургічним і полягає у видаленні через адекватну антростому. Проте повідомлялося про частоту постійної дисфункції порожнини навколоносової пазухи із мукостазом 18%, а отже, деякі автори запропонували медіальну максилектомію для певних випадків ураження верхньої щелепи<sup>(126)</sup>. Інвазивний грибковий риносинусит (ІГРС) майже завжди асоційований із імуноскомпрометованістю, з якої цукровий діабет (50%) та гемобластози (40%) становлять 90% повідомлень про імуносупресію<sup>(127)</sup>. ІГРС визначається як будь-який патологічний стан, при якому гіфи грибів можна побачити «в межах» тканини слизової, що демонструє класичну ангіоінвазію або інші інфільтративні механізми<sup>(128)</sup>, які призводять до тромбозу, інфаркту та некрозу тканини. Хоча оригінально описувалося кілька інвазивних форм захворювання: гранулематозна, хронічна та фульмінантна, вони всі потенційно представляють реакцію на грибки імуноскомпрометованого пацієнта<sup>(129)</sup>. Найбільш частими патогенами залишаються зигоміцети (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) та різновиди аспергілу. Одностороння форма захворювання, підтверджена рентгенологічно, є типовою<sup>(130, 131)</sup>, проте зниження контрастування на МРТ більш чутливе (86%), аніж КТ (69%), у виявленні інвазивного грибкового захворювання<sup>(132)</sup>. Серологічний аналіз шляхом ПЛР (сироватки або цільної крові) та/або галактоманан можуть бути корисними для інвазивного аспергільозу<sup>(133)</sup>.

Існує три принципи лікування:

1. Слід розпочинати системну протигрибкову терапію;
2. Пацієнтам необхідно провести, щонайменше, ендоскопічне хірургічне видалення некротизованої синоназальної тканини, що можливо необхідно буде повторити;
3. Якщо це можливо, слід знизити імуносупресію пацієнта.

Алергічний грибковий риносинусит (АГРС) є підгрупою поліпоїдного хронічного риносинуситу, який характеризується наявністю еозинофільного слизу з неінвазивними гіфами грибків у синусах та реакцією гіперчутливістю I типу на грибки.

Координаційна група EPOS2020 обговорювала, чи термін «еозинофільний грибковий риносинусит» був би кращим сукупним терміном, проти дійшли згоди, що «алергічний грибковий риносинусит» слід розглядати як основний термін через широке застосування, визнаючи те, що не всі випадки мають дані про алергічну реакцію на грибки. АГРС становить приблизно 5-10% випадків ХРС<sup>(134)</sup>.

В ідеалі всі п'ять основних критеріїв з оригінальних діагностичних критеріїв Бента-Кана повинні бути наявними, щоб поставити діагноз, оскільки три з п'яти зазвичай зустрічаються в більшості випадків ХРСзНП. Ці основні критерії складаються з наступних<sup>(135)</sup>:

1. Назальний поліпоз;
2. Грибки на забарвленому препараті;



3. Еозинофільний слиз без грибкової інвазії в тканину синусу;
4. Реакція гіперчутливості I типу до грибків; та
5. Характерні рентгенологічні знахідки з диференційною щільністю м'яких тканин на КТ та однобічність процесу або анатомічно ізольоване залучення синуса.

Незначні критерії включають ерозію кісток, кристали Шарко-Лейдена, однобічність процесу, периферична еозинофілія, позитивна грибкова культура та відсутність імунодефіциту або цукрового діабету<sup>(136)</sup>. КТ показує щільно упаковані ділянки з високою щільністю в синусах із розширенням та ерозією кісткових стінок, у той час як на МРТ зони відсутності сигналу виникають і в T1-, і в T2-режимі<sup>(137)</sup>. Основним напрямком лікування залишається хірургічне втручання, оскільки тільки медикаментозне лікування зазвичай неефективне. Проте застосування пероральних кортикостероїдів перед та після операції має переваги<sup>(138)</sup>. Топічні кортикостероїди в небулайзері зменшують рецидивування<sup>(139)</sup>, а алерговакцинація також була корисною в осіб із атопією, проте дослідження ретроспективні та малопотужні. Існують деякі дані, що пероральні протигрибкові препарати можуть зменшити рецидивування, проте не покращувати симптоматику.

Грибковий риносинусит залишається важливим фенотипом ХРС у своїй інвазивній та неінвазивній формі. Клініцистам слід мати високу настороженість щодо цього діагнозу, особливо в присутності імуноскомпрометованих. Основою лікування залишається хірургічне, хоча його можна комбінувати з медикаментозним лікуванням при інвазивній та алергічній формах. Див. рисунок 1.6.2., що включає шлях комплексного лікування АГРС, хоча координаційна група зрозуміла, що постановка цього діагнозу може бути складною в умовах первинної та вторинної ланки.

### 1.8.7. Васкуліт

ANCA-асоційований васкуліт включає ГПА, ЕГПА та мікрополіангіїт (МПА) і часто вражає верхні дихальні шляхи, особливо синопазальну ділянку, де його можна сплутати з більш частими формами хронічного риносинуситу. Класично ГПА вражає ніс, легені та нирки, проте може виникати в будь-якій системі органів, і дуже обмежена кількість форм захворювання розпізнається. У двох третин пацієнтів первинно з'являються ЛОР-симптоми, більшість з яких ринологічні. Під час перебігу захворювання, більшість пацієнтів із ГПА стикаються з назальними симптомами, а саме утворенням кірок (75%), виділеннями з носа (70%), закладеністю носа (65%), кровотечею (59%), зниженням нюху (52%) та болем у ділянці обличчя (33%)<sup>(140, 141)</sup>. Тести ANCA стали основою встановлення діагнозу васкуліту. Позитивний тест с-ANCA та протеїназа-3 (PR3) підтверджує клінічний діагноз ГПА максимум у 95% пацієнтів із активним системним захворюванням. Тест ANCA слід розглядати для будь-якого пацієнта з підозрілими клінічними проявами, а саме: утворенням носових кірок та кровотечею, особливо якщо вони відчувають непропорційне нездужання<sup>(142)</sup>.

Зловживання кокаїном шляхом «вдихання» через ніс може нагадувати синопазальні симптоми ГПА та може давати позитивний результат тестів с-ANCA та PR-3, утруднюючи диференційну діагностику<sup>(143)</sup>. Без лікування середня виживаність при системному ГПА становить п'ять місяців. Сучасне імуносупресивне лікування відповідно до стратегії комбінованої ремісії, індукції та підтримки, суттєво покращило її до середньої виживаності 21,7 років після встановлення діагнозу, також завдяки більшій обізнаності та більш ранній діагностиці. Зрошення носової порожнини, застосування топічних інтраназальних кортикостероїдів у спреях або кремах, наприклад, триамцинолон, та/або назального лубриканта, такого як 25% глюкоза та гліцеринові краплі, медової мазі або водного гелю зазвичай рекомендується разом із регулярним

видаленням кірок. Можлива етіологічна роль *Staphylococcus aureus* зумовила довготривале пероральне застосування ко-тримоксазолу (триметоприм-сульфаметоксазолу) і місцевих антистафілококових кремів у носовій порожнині. Реконструктивна хірургія відіграє дуже обмежену роль та асоційована з несприятливими наслідками, підвищеним рубцюванням та утворенням спайок, а отже повинна розглядатися в останню чергу. Еозинофільний гранулематоз із поліангіітом (ЕГПА) (раніше синдром Чарга-Стросса) це рідкісна форма васкуліту, що характеризується початком бронхіальної астми в дорослому віці, тяжким ринітом, назальними поліпами та іншими системними проявами внаслідок поширеної еозинофільної гранулематозної інфільтрації тканин<sup>(144)</sup>. ЕГПА слід підозрювати у будь-якого пацієнта з тяжким назальним поліпозом, що не відповідає на традиційне лікування. Активна форма ЕГПА характеризується чіткою периферичною еозинофілією (зазвичай >1500 клітин/мкл або >10%), та частина пацієнтів ANCA-позитивні. У більшості пацієнтів контроль за захворюванням досягається шляхом терапії імуносупресорами, як правило пероральними кортикостероїдами +/- цитотоксичними препаратами, такими як пульс-терапія циклофосфамідом, азатиоприном, мікофенолату мофетиллом та метотрексатом, залежно від тяжкості проявів захворювання. Саркоїдоз – це хронічне мультисистемне запальне захворювання невідомої етіології, що характеризується наявністю неказеозних гранульом. Немає чіткого тесту на саркоїдоз, окрім позитивного результату біопсії. Аналізи крові можуть демонструвати підвищений рівень кальцію в сироватці та сечі, підвищення лужної фосфатази, а також підвищений рівень ангіотензинперетворювального ферменту в сироватці крові (САПФ), проте жоден із критеріїв не є діагностичним (чутливість 60%; специфічність 70%). Системні стероїди залишаються основою лікування саркоїдозу, хоча застосовуються гідроксихлорохін, стероїдзберігаючі цитотоксичні препарати, такі як метотрексат, та антагоністи TNF-альфа, такі як інфліксимаб.

## **1.9. Участь пацієнтів, прогнозування, точна медицина та запровадження**

### **1.9.1. Участь пацієнтів у лікуванні ХРС**

Участь пацієнтів у лікуванні риносинуситу може стосуватися в кожному окремому випадку участі пацієнта в розробці та/або обговоренні плану лікування або участі в подальшому спостереженні після медикаментозного чи хірургічного лікування<sup>(145)</sup>. Існує небагато досліджень щодо впливу участі пацієнта на наслідки лікування ХРС.

Більше того, залучення пацієнта, вважається ключовим компонентом розробки рекомендацій щодо клінічної практики з важливими висновками щодо можливості реалізації рекомендацій<sup>(146)</sup>. Аспекти участі пацієнтів вперше висвітлюються в EPOS2020, оскільки залучення пацієнтів необхідне для розробки їхнього подальшого лікування. Пацієнти були активно задіяні в розробку EPOS2020. Нещодавні ініціативи щодо мобільності медичних послуг навчати пацієнтів інформації про ХРС, коректне застосування препаратів та варіанти лікування були успішно запроваджені в певних країнах Європи<sup>(147)</sup>. У той час, як вони дозволяють більш проактивне спостереження за пацієнтами з дистанційним моніторингом симптомів лікарями<sup>(147, 148)</sup>, вплив системи e-health на наслідки ХРС все ще необхідно визначати та доводити.

Для певних пацієнтів спільне прийняття рішень є одним із чотирьох основних принципів точної (прецизійної) медицини<sup>(149)</sup>. З метою покращення комплаєнтності важливо пояснювати ціль застосування будь-якої підтримувальної терапії як для контролю симптомів, так і для зниження потреби в повторних втручаннях. Інформацію щодо безпечності лікування та інструкції для застосування слід надавати всіма необхідними мовами. У той час як лікарі ймовірно розуміють хронічну природу

захворювань синусів у багатьох пацієнтів та потребу в постійному лікуванні, важливо з самого початку ділитися цими знаннями з пацієнтом. Метою лікування є досягнення адекватного контролю симптомів із настільки низькою необхідністю в хірургічному втручанні, наскільки це можливо; для багатьох це включатиме постійне застосування інтраназальних препаратів, а для деяких повторну необхідність у системному лікуванні або хірургічних втручаннях. У деяких пацієнтів не вдасться досягти адекватного контролю, незважаючи на отримання оптимального лікування на основі сучасних доказових даних. Лікування, за відсутності симптомів в умовах постійного застосування медикаментів, незвичайне для ХРС, за винятком місцевої форми захворювання пазух, що мали виліковну причину, таку як одонтогенне джерело.

### **1.9.2. Первинна, вторинна та третинна профілактика ХРС**

Профілактика може розглядатися як первинна, вторинна та третинна<sup>(150)</sup>. Первинна профілактика має за мету знизити поширеність захворювання, зменшуючи вплив факторів ризику або тригерів. ХРС – це гетерогенне захворювання, де запалення, мукоциліарна дисфункція та зміни мікробіому взаємодіють з різними факторами, що спричиняють захворювання; етіологія ймовірно багатофакторна, а можливості профілактики, спрямовані на специфічні причини, вірогідно, відрізнятимуться в підгрупах. Професійні фактори та фактори навколишнього середовища, особливо вплив тютюнового диму, мають усе більшу важливість у первинній профілактиці, а впливи глобального потепління слід уважно відстежувати.

Слід розглядати супутні патології, такі як алергія, бронхіальна астма та ГЕРХ. Ймовірно зростатиме важливість генетичних та мікробіологічних факторів. Для вторинної профілактики основною є рання діагностика та вибір оптимального лікування. Оптимізація медикаментозного лікування та врахування терміну та обсягу хірургічного втручання може покращувати наслідки. Для третинної профілактики слід проводити уважне відстеження триваючого лікування, техніки та прихильності до лікування. Розвиток цифрових додатків для медпрацівників і пацієнтів може стимулювати самолікування та підвищувати комплаєнтність. Існує невелика кількість досліджень, що застосовують великі масиви даних і припускають, що ендоскопічна хірургія навколоносових пазух при ХРС зменшує щорічну частоту встановлення нових діагнозів бронхіальної астми. Ті пацієнти, яким пізніше проводилося хірургічне втручання, можуть мати більшу частоту бронхіальної астми, ніж ті, кому хірургічне втручання проводиться раніше. Врешті-решт, важливим є попередження рецидивів. Було продемонстровано, що постійне застосування інтраназальних кортикостероїдів після хірургічного втручання покращує післяопераційний ендоскопічний індекс в усіх пацієнтів із ХРС та у тих, хто страждає на ХРСзНП, зменшує ризик рецидиву. Прихильність до призначених препаратів після операції знижувалася лише до 42% через 12 місяців після операції в одному дослідженні, незважаючи на регулярний зв'язок телефоном; вірогідно в майбутньому важливими будуть стратегії покращення цього факту, такі як запровадження цифрових технологій. Також можна припустити, що інші шляхи застосування післяопераційних препаратів, наприклад за допомогою елюйованих стентів, можуть вирішити проблему комплаєнтності. Невелика кількість досліджень продемонструвала, що тривалий вплив подразнювальних факторів на робочому місці може підвищити ризик рецидиву. За можливості необхідно враховувати будь-які фактори, що вважаються задіяними в основній етіології ХРС, у кожного окремого пацієнта задля зменшення ризику рецидиву. На противагу великій кількості досліджень, що оцінюють зміни ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям, після лікування, мало досліджень оцінювали задоволення пацієнтом наслідками лікування і лише після хірургічних

втручань. Хоча дані обмежені, здається, що консультування перед початком лікування для того, щоб пересвідчитися, що пацієнт має реалістичні очікування від наслідків лікування, є надзвичайно важливим, щоб уникнути невдоволення пацієнта. Це стосується загального покращення та покращення найважливіших для пацієнта симптомів, а також оптимізації наслідків, враховуючи їхні назальні симптоми.

### **1.9.3. Прогнозування**

Відсутні дослідження, що оцінюють природний перебіг нелікованого ХРС, хоча існують деякі дані про побічні впливи відтермінованого хірургічного лікування<sup>(151)</sup>. Незалежно від етичних міркувань, точно існує нагальна потреба в проведенні більшої кількості досліджень у цій сфері. Аналогічно, існує дуже мало досліджень, що прогнозують наслідки медикаментозного лікування. При прогнозуванні наслідків після хірургічного втручання на навколоносових пазухах багато досліджень продемонстрували, що передопераційний індекс симптомів, такий як SNOT-22, є найкращим для прогнозування наслідку<sup>(152, 153)</sup>. Первинне хірургічне втручання має кращі наслідки, ніж ревізія. Коли втрата нюху є основним симптомом, відповідь нюхової функції на застосування пероральних кортикостероїдів (ПКС) прогнозує наслідок хірургічного втручання. Прогнозування рецидиву захворювання охоплює багато факторів, включаючи вік, стать, расу, супутні захворювання та тривалість хвороби.

Рівні еозинофілів як у тканинах, так і в крові можуть вимірюватися з незначними додатковими витратами і можуть застосовуватися, щоб допомогти прогнозувати ризик рецидиву та потребу в направленому післяопераційному догляді.

### **1.9.4. Точна медицина**

У 2015 році президент Обама запустив ініціативу точної медицини: «забезпечення правильного лікування в правильний момент правильній особі». Принципи точної медицини можуть бути запроваджені в межах існуючих алгоритмів лікування ХРС у дорослих<sup>(149)</sup>. Під час діагностики можна застосовувати прогнозування успішності розпочатого лікування, а також участь пацієнта в прийнятті рішень стосовно плану лікування. Точна медицина дозволяє підтримку прийняття клінічних рішень в режимі реального часу щодо надання медичної допомоги із запровадженням уніфікованої допомоги на основі критеріїв якості і дозволяє пацієнтам одержувати лікування та спостереження більш ретельно та ефективно задля кращого задоволення індивідуальних потреб. Вона об'єднує клініцистів із багатьох суміжних спеціальностей, науковців та головним чином пацієнтів у спільному зусиллі з забезпечення найбільш результативного та ефективного лікування.

### **1.9.5. Запровадження**

Запровадження високоякісних рекомендацій та узгоджувальних документів необхідне для покращення клінічної практики та громадського здоров'я. Ми намагалися зробити EPOS2020 таким, що може бути практично реалізований, написавши чітке та стисле резюме з об'ємними розділами на основі всіх даних. Ми сподіваємося, що резюме буде перекладене всіма необхідними мовами. Більше того, ми зв'язалися з багатьма ключовими авторитетними спеціалістами в усьому світі, щоб переглянути та прокоментувати документ, та включили їх пропозиції до фінального тексту. Ми розуміємо, що не всіх порад в EPOS2020 виходить дотримуватися в усіх системах охорони здоров'я та соціальних обставинах. План повного запровадження буде окремо написаний в документі EPOS2020 у найближчому майбутньому.

### **1.10. Перспективи для фармацевтів відносно риносинуситу**

Розділ 10 представляє перспективи для фармацевтів відносно риносинуситу та пропонує конкретні поради фармацевтам, як диференціювати та лікувати різні форми

ГРС (зазуду, риносинузит після перенесеної вірусної інфекції та гострий бактеріальний риносинузит) та ХРС на противагу алергічному риніту. Особливий наголос робився на уникненні застосування антибіотиків для лікування риносинузиту та роль, яку відіграє фармацевт, консультуючи пацієнтів щодо правильного застосування назальних спреїв.

### **1.11. Дослідницькі пріоритети для риносинузиту**

У розділі 11 надається огляд дослідницьких пріоритетів. У багатьох сферах, пов'язаних із риносинузитом, якість даних все ще низька, а більшість підрозділів у EPOS2020 зазвичай завершувалися словами: «необхідні подальші дослідження для одержання даних високої якості». Отже, ми вирішили прибрати більшість таких настанов та помістити найбільш нагальні питання в цьому останньому розділі.

### **1.12. Методи, що застосовуються в EPOS2020**

У розділі 12 обговорюються методи, що використовуються в EPOS2020. Ми описуємо стратегію розвитку, що використовується в EPOS2020 та була опублікована до початку нашої роботи<sup>(155)</sup>. Ми зробили повний систематичний огляд літератури та використовували методологію GRADE для рекомендацій. З великою кількістю практичних клінічних питань без або з дуже низьким рівнем доказовості ми застосовували дельфійський метод.

### **Список літератури:**

1. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;1-136.
2. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2005;1-87.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
4. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
5. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
6. Obaseki D, Potts J, Joos G, et al. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *Allergy* 2014;69:1205-14.
7. Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *International Forum of Allergy & Rhinol.* 2015;5:996-1003.
8. Piatt Jr. JH. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:567-74.
9. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
10. Wei B, Liu F, Zhang J, et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. *Rhinology* 2018;56:216-26.
11. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1449-56.e4.
12. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67:91-8.
13. Hakansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28:383-7.
14. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy* 2018;73:993-1002.
15. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
16. Snidvongs K, Heller GZ, Sacks R, Harvey RJ. Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150:479-86.
17. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin and Transl Allergy.* 2019;9:30.
18. Stjärne P, Odebäck P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Resp Journal.* 2012;21:174-9.
19. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:1056-61.

20. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:104-9.
21. Teul I, Zbislawski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 5:691-7.
22. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. *Arch of Otolaryng--Head & Neck Surg* 2011;137:792-7.
23. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clinical Otolaryngol.* 2006;31:390-8.
24. Teul I, Baran S, Zbislawski W. Upper respiratory tract diseases in self-evaluation of health status of Polish students based on the SF-36 questionnaire. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 6:697-707.
25. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013;123:57-63.
26. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin Otolaryngol* 2012;37:276-82.
27. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:147-51.
28. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitisThe economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23:392-5.
29. Wahid NW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott C. The Socioeconomic Cost of Chronic Rhinosinusitis Study. *Rhinology* 2020;in press.
30. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of Dutch adult patients with Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2020;in press.
31. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2009;118:185-9.
32. Gross Mark;Burgess LP, Rick; Sheridan. Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. *Laryngoscope* 1997;107:1080-5.
33. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118:344-9.
34. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144:440-5.
35. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. *Vital Health Stat.* 10 2002;1-109.
36. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med.* 2003;45:5-14.
37. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2017;17:20.
38. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PloS one* 2018;13:e0192330.
39. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007;119:e1408-12.
40. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol - Head & Neck Surg.* 2003;129:S1-32.
41. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. *Pediatrics.* 2011;127:28-34.
42. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2015;152:S1-S39.
43. Leung R, Almassian S, Kern R, Conley D, Tan B, Chandra R. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a cost-benefit threshold for surgery. *Laryngoscope.* 2013;123:11-6.
44. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2010;120:631-4.
45. Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:493-6.
46. Loftus PA, Lin J, Tabae A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum of Allergy & Rhinol.* 2016;6:328-33.
47. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:667-73.
48. De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur Resp Journal.* 2013, 826-43.
49. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy.* 2018;73:1244-53.
50. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2005;15:49-55.

51. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17:232-8.
52. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology.* 2011;49:11-6.
53. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology.* 2018;56:241-4.
54. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology.* 2012;50:129-38.
55. Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy.* 2015;70:533-9.
56. Dietz de Loos D, Lourijen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1207-14.
57. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA(2) LEN study. *Allergy.* 2011;66:556-61.
58. Hirsch AG, Nordberg C, Bandeen-Roche K, et al. Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy.* 2019, 10.1111/all.14106.
59. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope.* 2018;128:2015-21.
60. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018;19:129.
61. De Schryver E, Derycke L, Campo P, et al. Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 2016, 10.1111/cea.12836.
62. Endam LM, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet L-P, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. *Int forum All & Rhinology.* 2014;4:200-6.
63. Purnell PR, Addicks BL, Zalzal HG, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180:72-8.
64. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *The Jof Allergy and Clin Immunol In Practice.* 2019, 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
65. Brook CD, Kuperstock JE, Rubin SJ, Ryan MW, Platt MP. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:12-5.
66. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Supplement* 2017;54:1-30.
67. Stogbauer J, Wirkner K, Engel C, et al. Prevalence and risk factors of smell dysfunction - a comparison between five German population-based studies. *Rhinology.* 2019, 10.4193/Rhin19.181.
68. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med.* 2006;119:91-2.
69. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci.* 2010;30:2324-9.
70. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Huttenbrink KB, Hummel T. Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chem Senses.* 2006;31:27-31.
71. Jones NS. Sinogenic facial pain: Diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005;38:1311-25.
72. Kirsch CFE, Bykowski J, Aulino JM, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Sinonasal Disease. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S550-9.
73. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 2002;112:224-9.
74. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology* 2005;19:175-9.
75. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryng - Head & Neck Surg.* 1997;117:S35-40.
76. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management\*. *Rhinology.* 2009;47:59-65.
77. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31:183-4.
78. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
79. Amine M, Lininger L, Fargo KN, Welch KC. Outcomes of endoscopy and computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:73-9.
80. Daramola OO, Lidder AK, Ramli R, et al. Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. *Laryngoscope.* 2015;125:791-5.
81. Leung RM, Chandra RK, Kern RC, Conley DB, Tan BK. Primary care and upfront computed tomography scanning in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: A cost-based decision analysis. *Laryngoscope.* 2014;124:12-8.
82. Bulla S, Blanke P, Hassepass F, et al. Reducing the radiation dose for low-dose CT of the paranasal sinuses using iterative reconstruction: Feasibility and image quality. *Eur J of Radiology.* 2012;81:2246-50.
83. Sodickson A. CT radiation risks coming into clearer focus. *BMJ.* 2013;346:f3102-f.

84. Fraczek M, Guzinski M, Morawska-Kochman M, Krecicki T. Investigation of sinonasal anatomy via low-dose multidetector CT examination in chronic rhinosinusitis patients with higher risk for perioperative complications. *Eur Arch of Oto-Rhino-Laryngol*. 2017;274:787-93.
85. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J of Allergy and Clin. Imm.* 2011;128:988-9.
86. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318-24.
87. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:22-32.
88. Kim DH, Seo Y, Kim KM, Lee S, Hwang SH. Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2019, 10.1177/1945 892419892157:1945892419892157.
89. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, Stoddart A, Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. *Allergy*. 2018;73:1609-21.
90. Eiringhaus K, Renz H, Matricardi P, Skevaki C. Component-Resolved Diagnosis in Allergic Rhinitis and Asthma. *J Appl Lab Med* 2019;3:883-98.
91. Lotsch J, Hummel T. A data science-based analysis of seasonal patterns in outpatient presentations due to olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.099.
92. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2019;57:1-41.
93. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*. 2000;110:1071-7.
94. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125:1005-10.
95. Hsieh JW, Keller A, Wong M, Jiang R-S, Vosshall LB. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proc of the Nat Academy of Sciences*. 2017;114:11275-84.
96. Leite SHP, Jain R, Douglas RG. The clinical implications of computerised fluid dynamic modelling in rhinology. *Rhinology*. 2019;57:2-9.
97. Wong E, Inthavong K, Singh N. Comment on the European position paper on diagnostic tools in rhinology - computational fluid dynamics. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.269.
98. Rimmer J. Reply to the letter by Wong et al. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.296.1.
99. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum All & Rhinology*. 2012;2:376-85.
100. Jiang N, Kern RC, Altman KW. Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. *Am J of Rhinol & Allergy*. 2013;27:396-402.
101. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74:2312-9.
102. Hoggard M, Zoing M, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. *Rhinology*. 2019;57:190-9.
103. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638-50.
104. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1024-31.e14.
105. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:557-67.
106. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:1395-405.
107. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (NERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2018, 10.1111/all.13599.
108. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:111-7.
109. Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. *Laryngoscope*. 2013;123:2360-3.
110. Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature. *Int. Forum of Allergy and Rhinol*. 2012, 362-9.
111. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, van Drunen C, Garas G, Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. *Allergy*. 2014;69:828-33.
112. Neff L, Adil EA. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope*. 2015;125:1282-3.
113. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Med Sci. (Basel)* 2019;7.
114. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol - Head & Neck Surgery*. 2014;151:542-53.
115. Orb Q, Curtin K, Oakley GM, et al. Familial risk of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2016;126:739-45.



116. Skoner DP, Anfuso A, Ramadan H, et al. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Am J of Resp and Crit Care Med.* 2015;191.
117. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000;105:E22.
118. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:527-34.
119. Orlandi RR, Marple BF. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:531-7, viii.
120. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50:1-12.
121. Oshima H, Nomura K, Sugawara M, Arakawa K, Oshima T, Katori Y. Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *The Tohoku J of exp medicine.* 2014;232:201-6.
122. Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha KS. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7:1070-5.
123. Park GY, Kim HY, Min JY, Dhong HJ, Chung SK. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010;3:136-40.
124. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. *J Craniofac Surg.* 2018;29:e44-e7.
125. Knisely A, Holmes T, Barham H, Sacks R, Harvey R. Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2017;38:237-43.
126. Nomura K, Asaka D, Nakayama T, et al. Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. *Int J Otolaryngol.* 2013;2013:731640.
127. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope.* 2013;123:1112-8.
128. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. *Br J Ophthalmol* 2016;100:184-8.
129. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch. of Otolaryngol. -- Head & Neck Surgery.* 1997;123:1181-8.
130. Wandell GM, Miller C, Rathor A, et al. A multi-institutional review of outcomes in biopsy-proven acute invasive fungal sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8:1459-68.
131. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154:759-64.
132. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:1005-10.
133. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1263-72.
134. Bakhshaei M, Fereidouni M, Nourollahian M, Movahed R. The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. *Eur. Archives of Oto-rhino-laryng.* 2014;271:2871-5.
135. Bent 3rd JP, Kuhn FA, Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;111:580-8.
136. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J of Allergy & Clin. Immunology.* 1995;96:24-35.
137. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C, 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics.* 2007;27:1283-96.
138. Landsberg R, Segev Y, DeRowe A, Landau T, Khafif A, Fliss DM. Systemic corticosteroids for allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a comparative study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136:252-7.
139. Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am J of otolaryngol.* 2017;38:321-4.
140. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology.* 2006;44:227-33.
141. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *The J of Laryngol and otology.* 2007;121:653-8.
142. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature reviews Rheumatol.* 2017;13:683-92.
143. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology.* 2014;52:104-11.
144. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J of immunopath and pharmacol.* 2016;29:151-9.
145. Hellings PW. Joint action with European CRSwNP Patients for better outcomes. *Rhinology.* 2019;57:321.

146. Pugin B, Deneyer L, Bachert C, et al. Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis - A EUFOREA initiative. *Rhinology*. 2019;57:331-5.
147. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.
148. Khanwalkar AR, Shen J, Kern RC, et al. Utilization of a novel interactive mobile health platform to evaluate functional outcomes and pain following septoplasty and functional endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9:345-51.
149. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017;72:1297-305.
150. Hopkins C, Surda P, Bast F, Hettige R, Walker A, Hellings PW. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2018;56:307-15.
151. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology*. 2015;53:10-7.
152. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125:1779-84.
153. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology*. 2016;54:111-6.
154. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; in press.
155. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:162-8.

## 2. Класифікація, визначення та термінологія

### 2.1. Визначення

#### 2.1.1. Синусит та риносинусит

Риносинусит має на увазі, що риніт та синусит існують спільно, і що фізіологічно та патофізіологічно важко розрізняти ніс та навколоносові пазухи, хоча одна ділянка може бути більш уражена, аніж інша. Цей термін вперше був використаний на початку 1990-х років та набув широкого розповсюдження в усьому світі<sup>(1-9)</sup>.

На рівні первинної ланки, лікарі загальної практики можуть розрізняти риносинусит і риніт, на рівні вторинної ланки ЛОР-хірурги можуть розрізняти фенотипи риносинуситу, а на рівні третинної ланки ринологи можуть розрізняти ендотипи риносинуситу. На рівні первинної ланки пацієнти із симптомами назальної обструкції, виділень з носа, тиску, болю, без баротравми та часто збереженим нюхом ймовірно мають ізольований риніт<sup>(10)</sup>. Окрім того, пацієнти молодшого віку (<35 років) із сезонністю, чіткими загостреннями у відповідь на алерген та залученням інших ділянок (кон'юнктива, легені, шкіра) ймовірно мають риніт<sup>(11-13)</sup>.

#### 2.1.2. Клінічне визначення

##### 2.1.2.1. Дорослі

Риносинусит = запалення носа та навколоносових пазух, що характеризується двома або більше симптомами, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- ± біль/тиск у ділянці обличчя
- ± зниження або втрата відчуття нюху

а також

- ендоскопічні ознаки:

- назальних поліпів та/або

- слизово-гнійні виділення головним чином із середньої частини носового ходу та/або

- набряк/обструкція слизом головним чином у середній частині носового ходу та/або

- зміни на КТ:

- зміни у слизовій оболонці в межах остіомеатального комплексу та/або пазух

[Мінімальне потовщення, що охоплює лише 1 або 2 стінки, а не ділянку вустя, малоймовірно представляє риносинусит<sup>(14, 15)</sup>]

[\*Вважається, що симптоми мають високу чутливість, проте низьку специфічність, звідси потреба в об'єктивних даних.]

##### 2.1.2.2. Діти

Риносинусит = запалення носа та навколоносових пазух, що характеризується двома або більше симптомами, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища, або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- ± біль у ділянці обличчя

- ± кашель<sup>(16)</sup>

а також

- ендоскопічні ознаки:

- назальних поліпів та/або

- слизово-гнійні виділення головним чином із середньої частини носового ходу та/або

- набряк/обструкція слизом головним чином у середній частині носового ходу та/або

- зміни на КТ:

- зміни у слизовій оболонці в межах остіомеатального комплексу та/або пазух.

### **2.1.3. Визначення для епідеміологічних досліджень та загальної лікарської практики**

Для епідеміологічних досліджень та загальної лікарської практики визначення базується на сукупності симптомів, зазвичай без огляду ЛОРа або радіологічного дослідження.

#### **2.1.3.1. Гострий риносинусит (ГРС) у дорослих**

Гострий риносинусит у дорослих визначається як:

раптове виникнення двох або більше симптомів, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- ± біль/тиск у ділянці обличчя

- ± зниження або втрата нюху

протягом <12 тижнів;

з безсимптомними інтервалами, якщо патологія рецидивує, із підтвердженням по телефону або при співбесіді.

#### **2.1.3.2. Гострий риносинусит у дітей**

Гострий риносинусит у дітей визначається як:

раптове виникнення двох або більше симптомів:

- закладеність носа/обструкція/застійні явища

- або виділення з носа без кольору

- або кашель (вдень та вночі)

протягом <12 тижнів;

з безсимптомними інтервалами, якщо патологія рецидивує; із підтвердженням по телефону або при співбесіді.

Слід включити питання про наявність алергічних симптомів (а саме чхання, водянисті виділення з носа, свербіж у носі, вологість і свербіж очей).

#### **2.1.3.3. Рецидивуючий гострий риносинусит (РГРС)**

ГРС може виникати одноразово або більше ніж один раз протягом визначеного періоду часу. Це зазвичай виражається в епізодах/рік, проте з повним зникненням симптомів між епізодами.

Рецидивуючим ГРС (РГРС) вважається >4 епізоди на рік із безсимптомними інтервалами<sup>(3, 17)</sup>.

#### **2.1.3.3. Визначення хронічного риносинуситу в дорослих**

Хронічний риносинусит (з або без назальних поліпів) у дорослих визначається як:

наявність двох або більше симптомів, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- ± біль/тиск у ділянці обличчя;

- ± зниження або втрата нюху;

протягом  $\geq 12$  тижнів;

із підтвердженням по телефону або під час особистого спілкування.

Слід включити питання про наявність алергічних симптомів (а саме чхання, водянисті виділення з носа, свербіж у носі, вологість і свербіж очей).

#### **2.1.3.4. Визначення хронічного риносинуситу в дітей**

Хронічний риносинусит (з або без назальних поліпів) у дітей визначається як: наявність двох або більше симптомів, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- ± біль/тиск у ділянці обличчя;

- ± кашель;

протягом  $\geq 12$  тижнів;

із підтвердженням по телефону або під час особистого спілкування.

#### **2.1.4. Визначення для досліджень**

З дослідницькою метою гострий риносинусит визначається так само, як у клінічному визначенні. Бактеріологічне (забір із синусів, культура із середньої частини носового ходу) та/або радіологічне дослідження (КТ) бажані, проте не обов'язкові. З дослідницькою метою хронічний риносинусит визначається так само, як у клінічному визначенні та повинен спиратися на фенотипи та ендотипи, з або без попереднього хірургічного втручання. Також це може включати додатковий аналіз на наявність інших супутніх патологій.

##### **2.1.4.1. Визначення хронічного риносинуситу, якщо раніше не проводилося хірургічне втручання**

Хронічний риносинусит із назальними поліпами: двосторонні, ендоскопічно візуалізуються в середній частині носового ходу.

Хронічний риносинусит без назальних поліпів: поліпи не візуалізуються в середній частині носового ходу, якщо необхідно після застосування деконгестанту.

Це визначення враховує широкий спектр захворювань у межах ХРС, включно з поліпоїдними змінами в синусах та/або в середній частині носового ходу, проте виключає поліпоїдні захворювання носової порожнини для запобігання співпадіння.

##### **2.1.4.2. Визначення хронічного риносинуситу, якщо раніше проводилося хірургічне втручання**

Оскільки хірургічне втручання змінило анатомію бічної стінки, наявність поліпів визначається як двосторонні дефекти на ніжках порівняно зі слизовою оболонкою у вигляді бруківки  $>6$  місяців після хірургічного втручання при ендоскопічному дослідженні. Усі захворювання слизової оболонки без очевидних поліпів слід розглядати як хронічний риносинусит без назальних поліпів.

##### **2.1.4.3. Супутні захворювання для додаткового аналізу в дослідженні**

Наступні стани слід розглядати для додаткового аналізу:

1. Захворювання дихальної системи, спричинене НПЗП (N-ERD). Чутливість до аспірину на основі позитивного результату перорального, бронхіального або назального провокаційного тесту або відомого анамнезу.

2. Бронхіальна астма/бронхіальна гіперреактивність/хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)/бронхоектатична хвороба на основі симптомів, досліджень функції дихання;

3. Алергія, спираючись на специфічний сироватковий імуноглобулін E (IgE) або ін'єкційну шкірну пробу (SPT);

4. Загальний сироватковий IgE (ефективність лікування може залежати від рівня IgE);

5. Рівні еозинофілів у крові та тканині.

#### 2.1.4.4. Винятки з загальних досліджень

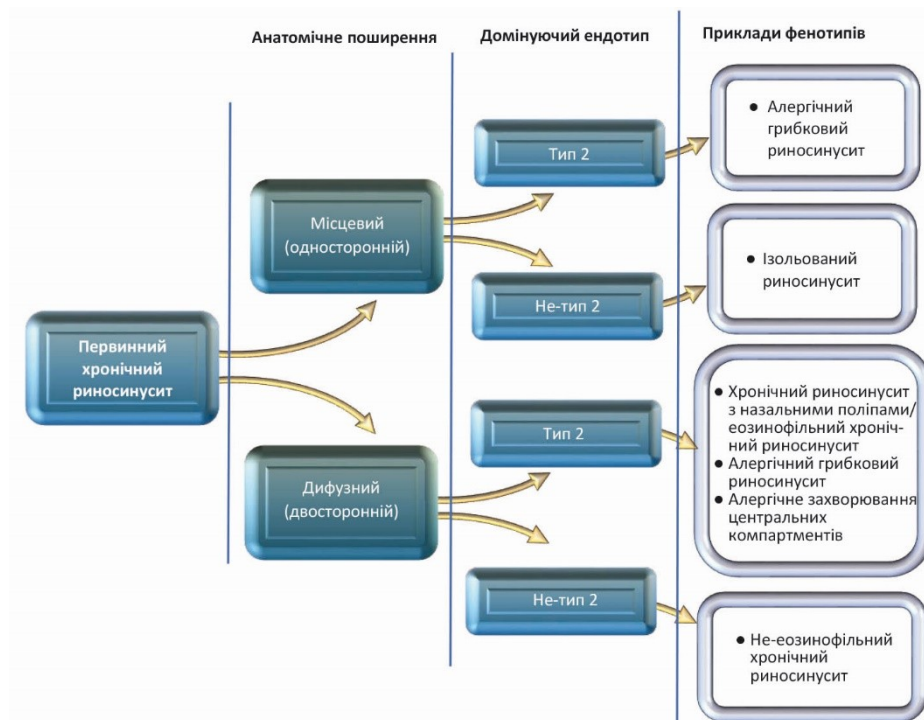
Пацієнтів із такими захворюваннями слід виключити з загальних досліджень, проте можна включати в певні дослідження, залежно від фенотипу:

1. Кістозний фіброз на основі позитивного результату потової проби або алелей ДНК;
2. Тяжкий імунodefіцит (вроджений або набутий);
3. Вроджені мукоциліарні порушення (наприклад, первинна цилиарна дискінезія (ПЦД));
4. Неінвазивні грибкові «кулі» та інвазивна грибкова хвороба;
5. Системний васкуліт та гранулематозні захворювання;
6. Вживання кокаїну;
7. Неоплазія.

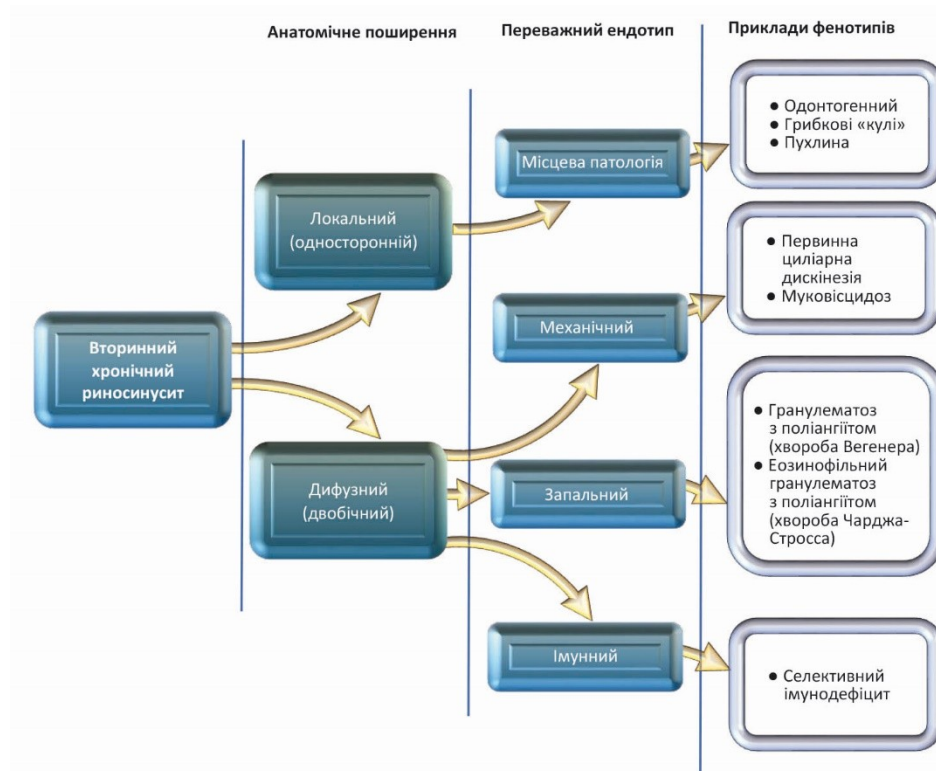
#### 2.2. Класифікація ХРС

Координаційна група EPOS2020 вирішила розглядати ХРС в контексті первинного та вторинного (рисунки 2.2.1. та 2.2.2.) та розділяти кожен на місцеву та дифузну форму на основі анатомічного поширення.

Рисунок 2.2.1. Класифікація первинного ХРС (адаптована з Grayson et al<sup>(154)</sup>).



АГРС – алергічний грибковий риносинусит; ССАД – алергічне захворювання центральних компартментів; ХРС – хронічний риносинусит; ХРСзНП – хронічний риносинусит із назальними поліпами; еХРС – еозинофільний ХРС; ОМС – остіомеатальний комплекс.

Рисунок 2.2.2. Класифікація вторинного ХРС (адаптовано з Grayson et al<sup>(154)</sup>).

ПЦД – первинна цилиарна дискінезія, ХРС – хронічний риносинусит; МВ – муковісцидоз; ГПА – гранулематоз із поліангіітом (хвороба Вегенера); ЕГПА – еозинофільний гранулематоз із поліангіітом (хвороба Черджа-Стросса).

У випадку первинного ХРС, захворювання розглядається за домінуючим ендотипом, або типу 2 або не типу 2 (див. 1.5.2.2.). У подальшому клінічно місцевий первинний ХРС поділяється на два фенотипи – алергічний грибковий риносинусит (АГРС) або ізольований синусит. У випадку дифузного ХРС клінічні фенотипи в основному представлені еХРС та не-еХРС, що зумовлюється кількісним гістологічним визначенням кількості еозинофілів, тобто число/поле зору під великим збільшенням, яке за погодженням групи EPOS становить 10/п.з. або більше.

Вторинний ХРС, знову ж, поділяється на місцевий та дифузний, а далі розглядається за чотирма категоріями, залежно від місцевої патології, механічних, запальних та імунологічних факторів. Відповідно включений перелік клінічних фенотипів як показано.

### 2.3. Тривалість (у дорослих та дітей)

#### 2.3.1. Гострий <12 тижнів із раптовим початком та повним зникненням симптомів (<4 тижнів ICOR)<sup>(4, 7-9)</sup> (рисунок 2.3.1.)

EPOS розрізняє гострий вірусний риносинусит, гострий риносинусит після перенесеної вірусної інфекції та гострий бактеріальний риносинусит.

##### 2.3.1.1. Застуда

Гострий вірусний риносинусит: тривалість симптомів <10 днів.

##### 2.3.1.2. Гострий риносинусит після перенесеної вірусної інфекції

Погіршення симптомів >5 днів або персистуючі симптоми >10 днів з тривалістю <12 тижнів.

##### 2.3.1.3. Гострий бактеріальний

Визначається щонайменше за трьома симптомами/ознаками:

- слиз без кольору;

- сильний місцевий біль;
- температура  $>38^{\circ}\text{C}$ ;
- зростання ШОЕ/СРБ;
- посилення нездужання.

Було відзначено, що в багатьох випадках гострого бактеріального риносинуситу, захворювання одностороннє<sup>(18)</sup>.

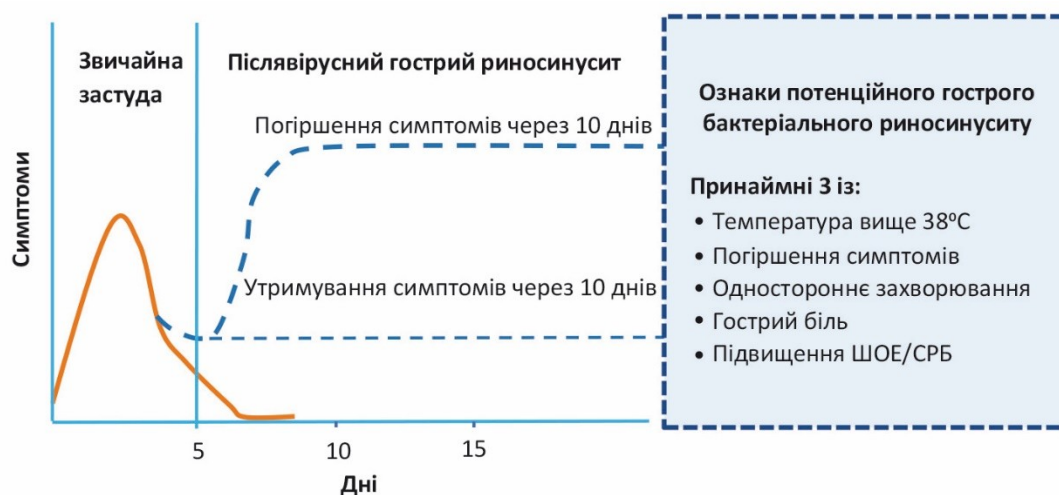
(Див. розділ 4 для розширеного обговорення).

### 2.3.2. Затяжний гострий риносинусит

Ми визнаємо, що загалом гострий риносинусит триває максимум кілька тижнів. У літературі було запропоновано безліч різних класифікацій. У минулому інколи застосовували термін «підгострий», щоб заповнити місце між гострим та хронічним риносинуситом.

Рисунок 2.3.1. Визначення гострого риносинуситу.

Погіршення симптомів через 5 днів або персистуючі симптоми після 10 днів з тривалістю менше, ніж 12 тижнів



Однак, група EPOS вирішила, що окремий термін для опису пацієнтів із затяжним гострим риносинуситом не потрібен, оскільки кількість пацієнтів, які мають такий затяжний перебіг, невелика, а також існує дуже мало даних з доказовими рекомендаціями щодо ведення таких пацієнтів.

## 2.4. Тяжкість захворювання

### 2.4.1. Ступінь тяжкості

- Легкий = ВАШ 0-3
- Помірний = ВАШ  $>3-7$
- Тяжкий = ВАШ  $>7-10$

На основі ВАШ від 0 до 10 (не турбує – неможливо терпіти)<sup>(19)</sup>

ВАШ  $>5$  впливає на ЯЖ пацієнта (оцінюється лише у дорослих із ХРС)

Ступінь тяжкості за ВАШ корелює із SNOT 22<sup>(20, 21)</sup>

### 2.4.2. SCUAD: Тяжке хронічне захворювання верхніх дихальних шляхів<sup>(22)</sup>

Пацієнти, чий симптоми неадекватно контролюються, незважаючи на адекватне (тобто ефективне, безпечне, належне) фармакологічне лікування на основі рекомендацій. Включає тяжкий неконтрольований алергічний риніт, неалергічний риніт, хронічний риносинусит, N-ERD або професійні хвороби дихальних шляхів.



Визначається погіршенням якості життя (ЯЖ), соціального функціонування, сну, успішності в школі/на роботі.

### **2.4.3. Гострі ускладнення**

Раптовий початок захворювання поза його місцем.

### **2.5. Загострення проти рецидиву**

Загострення: погіршення стану здоров'я [Oxford English Dictionary (OED)] – означає посилення проблеми на тлі захворювання<sup>(23)</sup> як тяжке загострення хронічного риносинуситу (AECRS) (див. також 5.1.3.) Рецидив: повернення, повторення, те, що трапляється знову (OED); означає епізод хвороби після безпроблемного періоду.

Також у літературі можна знайти термін «гострий або хронічний».

*Координаційна група EPOS вирішила, що термін «загострення ХРС» більш допустимий, а також відповідає терміну, який застосовується для інших респіраторних захворювань, таких як бронхіальна астма.*

### **2.6. Контроль та невдачі**

**2.6.1. Контролювати: домінувати, командувати, тримати в руках, регулювати (OED) (див. розділ 2.22.)**

Стадія захворювання, коли пацієнти не мають симптомів, або симптоми суттєво не впливають на якість життя, якщо можливо разом зі здоровою або майже здоровою слизовою оболонкою та потребою лише в місцевих препаратах.

Для бронхіальної астми рекомендації Глобальної ініціативи з астми (GINA) визначили термін «контроль» як ефективне лікування клінічних характеристик захворювання, включно з симптомами, пробудженням вночі, застосуванням інгаляційних бронхолітиків, обмеженням фізичної активності та функціями легень, а також майбутній ризик серйозних наслідків. Було встановлено три рівні контролю бронхіальної астми (добре контрольована, частково контрольована та неконтрольована)<sup>(24)</sup>.

### **2.6.2. Невдача: неконтрольована**

За ВАШ від 0 до 10, частково контрольовані або неконтрольовані пацієнти матимуть симптоми закладеності носа, виділень із носа, болю/тиску у ділянці обличчя, зменшення відчуття запаху та порушення сну >5 на додаток до результатів назальної ендоскопії та потреби в терапії порятунку.

### **2.6.3. Риносинусит, що важко піддається лікуванню**

Пацієнти, які мають постійні симптоми риносинуситу, незважаючи на належне лікування (рекомендовані медикаменти та хірургічне лікування). Хоча більшість пацієнтів із ХРС можуть контролювати його, деякі пацієнти не можуть цього досягти навіть за умови проведення максимального медикаментозного та хірургічного лікування.

Пацієнти, які не досягають належного рівня контролю, незважаючи на адекватне хірургічне лікування, лікування інтраназальними кортикостероїдами та проведенням до двох коротких курсів антибіотикотерапії або системних кортикостероїдів за останній рік, можуть вважатися такими, що страждають на риносинусит, що важко піддається лікуванню.

### **2.7. Фенотип**

Організм, який відрізняється від інших за клінічними ознаками, наприклад, N-ERD із застосуванням симптомів, ендоскопії ± NPs, ± КТ.

### **2.8. Ендотип**

Риси в межах одного організму, наприклад підвищення рівня IgE, IL-5, еозинофілія, періостин та спирається на патофізіологічний механізм.

## **2.9. Супутні захворювання**

### **2.9.1. Супутнє захворювання**

Супутнє захворювання – це наявність одного або більше додаткових захворювань або патологічного стану, що перебігає сумісно з первинним захворюванням або патологічним станом, або будь-яка визначена додаткова нозологічна одиниця, що існувала або може виникнути під час перебігу захворювання у пацієнта, який має вказане досліджуване захворювання. При хронічному риносинуситі вони поділяються на респіраторні та інші системні стани.

### **2.9.2. Комплексне захворювання дихальних шляхів**

Патологічний континуум внаслідок взаємодії між верхніми та нижніми дихальними шляхами при алергії, бронхіальній астмі, інфекціях та запаленні<sup>(25)</sup>.

## **2.10. Медикаментозне лікування**

### **2.10.1. Максимальне**

Найбільш можливе, найкраще.

### **2.10.2. Належне**

Найбільше підходить за цих обставин.

### **2.10.3. Адекватне**

Задовільне або підходить за обсягом, достатнє лише щоб досягти бажаного ефекту.

### **2.10.4. Достатнє**

Те саме, що й адекватне.

### **2.10.5. Індивідуалізоване**

Специфічне або адаптоване під конкретний стан чи особу (як при точній/персоналізованій медицині).

### **2.10.6. Найкраще**

Найкращий, найпрекрасніший, топовий, передовий, провідний, винятковий, елітний, престижний, перший, головний, основний, першочерговий, найвищої якості, найвидатніший, неперевершений, екстраординарний, не має рівних, пречудовий, дивовижний, нездоланий, не має аналогів, неповторний, безпрецедентний, непереможний, найсприятливіший, оптимальний, найвищий, незрівнянний, ідеальний, прекрасний (OED).

### **2.10.7. Оптимальний**

Те саме, що і «найкраще»!

*Із цих термінів координаційна група EPO2020 надає перевагу терміну «належне медикаментозне лікування».*

## **2.11. Хірургічне лікування**

### **2.11.1. Поліпектомія**

Видалення поліпів із носа або порожнини після хірургічного втручання без зміни кісткової анатомії.

### **2.11.2. Мінімальне**

Найменший обсяг видалених тканин, необхідний для клінічного покращення, збереження слизової оболонки.

### **2.11.3. Повне, як при «Повній FESS»**

Повне розкриття синуса, включно з передньою та задньою етмоїдектомією, антростомією середньої частини носового ходу (ймовірно великі), сфеноїдотомією та фронтальним розкриттям (наприклад, Draf IIa).

#### **2.11.4. Розширене**

Застосовується у тому ж контексті, що і «повна» (наприклад, Draf III), проте також може включати розширення між межами синусів, тобто основою черепа, очною ямкою, крилопіднебінною та підскроневою ямкою.

#### **2.11.5. Радикальне**

Також застосовується у тому ж контексті, що і «повна», проте може включати значне видалення запаленої/дисфункціональної слизової оболонки.

#### **2.11.6. Функціональне**

Включає відновлення фізіології та зазвичай, хоча не винятково, застосовується для ендоскопічної хірургії навколоносових пазух. Воно повинно відповідати таким критеріям:

- Створювати порожнину синуса, що включає природний отвір;
- Дозволити адекватну вентиляцію синуса;
- Сприяти мукоциліарному кліренсу;
- Сприяти введенню топічних препаратів.

### **2.12. Точна медицина проти персоналізованої медицини**

#### **2.12.1. Точна медицина**

Медична допомога, створена для оптимізації ефективності терапевтичної користі для певних груп пацієнтів, особливо через застосування генетичного або молекулярного профілювання і пристосування лікування для конкретної особи.

#### **2.12.2. Персоналізована медицина**

Різновид медичної допомоги, при якому лікування персоналізоване для конкретного пацієнта.

### **2.13. Тягар риносинуситу**

#### **2.13.1. Якість життя**

Стандарт здоров'я, комфорту та щастя, що переживає індивід або група.

#### **2.13.2. Результати**

Результати – суб'єктивні/об'єктивні; пацієнт/фахівець; універсальний/специфічний для захворювання.

#### **2.13.3. Витрати**

Прямі та непрямі (витрати, що прямо або непрямо відносяться до лікування самого по собі (можуть бути фіксовані та варіабельні)).

### **2.14. Вік**

#### **2.14.1. Дитина**

Молода людина, що не досягла віку статевої зрілості або законного віку повноліття, тобто неповнолітня.

#### **2.14.2. Дитяча**

Медична допомога, що надається немовлятам, дітям та підліткам. Максимальний вік варіює, наприклад, до 21 року в США.

#### **2.14.3. Дорослий**

Законно дорослий – це особа, що досягла повноліття, а отже вважається незалежною, самодостатньою та відповідальною, наприклад >18 років у Великій Британії.

### **2.15. Шляхи комплексного лікування**

Шлях комплексного лікування (ШКЛ) – це мультидисциплінарний план попереджувального лікування, що втілюється в належний момент часу для допомоги пацієнту із певним станом або сукупністю симптомів прогресивно проходити через клінічний процес до позитивних наслідків.

## **2.16. Резистентність до терапії проти рефрактерності**

### **2.16.1. Резистентний**

Такий, що важко піддається лікуванню або з яким важко справитися, не відповідає на лікування.

### **2.16.2. Рефрактерний**

Стійкий до лікування.

Відповідно до OED резистентний та рефрактерний є синонімами.

*Координаційна група EPOS надає перевагу «резистентному».*

## **2.17. Промивання носа/лаваж/зрошування/полоскання**

### **2.17.1. Промивання носа**

Потік води, що застосовується з очищувальною метою.

### **2.17.2. Лаваж**

Терапевтичне промивання органа.

### **2.17.3. Зрошування**

Вимивання або прополіскування рани чи порожнини тіла потоком води.

### **2.17.4. Полоскання**

Очищення рідиною.

*Координаційна група EPO2020 надає перевагу «зрошуванню» або «промиванню».*

## **2.18. Імуномодуляція та імунотерапія**

### **2.18.1. Імуномодуляція**

Імуномодуляція включає всі терапевтичні втручання, спрямовані на модифікацію імунної відповіді, та є основним терміном координаційної групи EPO2020. При лікуванні риносинуситу вона включає застосування біологічних агентів та макролідів.

### **2.18.2. Імунотерапія**

Лікування для стимуляції або відновлення здатності імунної системи боротися з інфекціями та захворюваннями АБО лікування чи профілактика захворювання (наприклад, аутоімунного захворювання, алергії або раку), що включає стимуляцію, посилення, супресію або десенсибілізацію імунної системи. Зазвичай цей термін застосовується відносно лікування алергії.

### **2.18.3. Біологічна терапія**

Тип лікування, що використовує речовини, виготовлені з живих організмів, для лікування захворювання.

## **2.19. Алергія**

### **2.19.1. Алергія**

Пошкоджувальна відповідь імунної системи організму на речовину, особливо певний харчовий продукт, пилок, хутро або пил, до якого розвинулася гіперчутливість.

### **2.19.2. Алергічний риніт**

Симптоматичне IgE-обумовлене запалення слизової оболонки носа<sup>(26)</sup>. IgE-обумовлений запальний стан у порожнині носа, що виникає внаслідок взаємодії сенсibilізованої особи з алергеном<sup>(27)</sup>.

### **2.19.3. Ентопія або місцевий алергічний риніт (МАР)**

Фенотип алергічного риніту, що характеризується місцевою назальною алергічною відповіддю у пацієнтів із негативною ін'єкційною шкірною пробою на інгаляційні алергени та без виявлення специфічних сироваткових IgE. Діагноз спирається на позитивну відповідь на назальну провокацію алергеном<sup>(28-30)</sup>.

### **2.19.4. Атопія**

Атопія стосується генетичної тенденції до розвитку алергічних захворювань, таких як алергічний риніт, бронхіальна астма та атопічний дерматит (екзема). Атопія зазвичай

асоційована з підвищеною імунною відповіддю на поширені алергени, особливо інгаляційні алергени та харчові алергени<sup>(26)</sup>.

Генетична схильність до розвитку алергічної реакції (такої як алергічний риніт, бронхіальна астма або атопічний дерматит) та виробляти високі рівні IgE при взаємодії з антигенами з навколишнього середовища, і особливо під час вдихання або споживання всередину.

Успадкована схильність до вироблення IgE-антитіл<sup>(27)</sup>.

### **2.19.5. Атопічний марш**

Прогресування від атопічного дерматиту у немовлят та дітей до алергічного риніту та/або бронхіальної астми<sup>(31)</sup>.

### **2.20. Тривалість антибіотикотерапії**

#### **2.20.1. Короткотривала**

Застосовується для 2-3-5-7-10-14 днів у літературі.

#### **2.20.2. Довготривала**

>2 тижнів, тобто 4, 6, 8, 10, 12, тощо, до декількох років.

*Координаційна група ЕРО2020 вирішила вважати термін «короткотривала» як таку, що тривала чотири тижні або менше, враховуючи, що в загальній практиці тривалість зазвичай становить <10 днів, а >4 тижні будуть вважатися «довготривалою».*

*Вони також визнали, що мета короткотривалого лікування відрізнялася від довготривалого. Короткотривале лікування зазвичай призначається при тяжкій бактеріальній інфекції, у той час як довготривале лікування призначається через його імуномодулюючі властивості.*

### **2.21. Інші визначення**

#### **2.21.1. Еозинофільний грибовий риносинусит проти «алергічного» грибового риносинуситу**

Координаційна група ЕРО2020 обговорювала застосування цього сукупного терміна для грибового риносинуситу проте було вирішено, що необхідно залишити «алергічний» грибовий риносинусит як основний термін через широке застосування, враховуючи, що не всі випадки мають дані про наявність алергічної реакції на грибок, тобто позитивний прік-тест та/або специфічні IgE.

*Було вирішено, що необхідно залишити «алергічний» грибовий риносинусит як основний термін через широке застосування.*

#### **2.21.2. Еозинофільний риносинусит (eXРС)**

Вимагає підрахунку кількості еозинофілів, тобто числа/поле зору під великим збільшенням, що варіює в літературі [8-12/п.з. під великим збільшенням (400x)]<sup>(32, 33)</sup>.

*Координаційна група ЕРО2020 надає перевагу 10/п.з. під великим збільшенням.*

#### **2.21.3. Алергічне захворювання центральних компартментів**

Варіант XPC з поліпідними змінами усього центрального синоназального компартменту (тобто середня та верхня носова раковина, а також задньоверхня носова перегородка), у той час як слизова оболонка латерального синусу залишається відносно нормальною, ймовірно внаслідок алергії<sup>(34)</sup>.

### **2.22. Концепція контролю XPC**

#### **2.22.1. Вступ**

Основною метою будь-якого лікування, особливо при хронічних захворюваннях, є досягнути та зберегти клінічний контроль, що може визначатися як стадія захворювання, коли пацієнт не має симптомів, або симптоми не впливають на якість життя (ЯЖ)<sup>(35)</sup>.



Рисунок 2.22.1. Оцінка сучасного клінічного контролю ХРС.

EPOS 2020: Оцінка сучасного клінічного контролю ХРС (за останній місяць)			
	Контрольована (усе наступне)	Частково контрольований (наявний щонайменше 1)	Неконтрольована (3 або більше)
<b>Закладеність носа<sup>1</sup></b>	Немає або не турбує <sup>2</sup>	Наявна більшість днів тижня <sup>3</sup>	Наявна більшість днів тижня <sup>3</sup>
<b>Ринорея/виділення задній стінці глотки<sup>1</sup></b>	Мало та слизові <sup>2</sup>	Слизово-гнійні більшість днів тижня <sup>3</sup>	Слизово-гнійні більшість днів тижня <sup>3</sup>
<b>Біль у ділянці обличчя/тиск<sup>1</sup></b>	Немає або не турбує <sup>2</sup>	Наявна більшість днів тижня <sup>3</sup>	Наявна більшість днів тижня <sup>3</sup>
<b>Нюх<sup>1</sup></b>	Нормальний або тільки порушений <sup>2</sup>	незначно Порушений <sup>3</sup>	Порушений <sup>3</sup>
<b>Порушення сну або втома<sup>1</sup></b>	Відсутнє <sup>2</sup>	Наявне <sup>3</sup>	Наявне <sup>3</sup>
<b>Назальна ендоскопія (за наявності)</b>	Здорова або майже здорова слизова	Уражена слизова <sup>4</sup>	Уражена слизова <sup>4</sup>
<b>Терапія порятунку (за останні 6 місяців)</b>	Немає необхідності	Необхідний 1 курс порятунку	Симптоми (як зазначено вище) персистують, незважаючи на терапію порятунку

<sup>1</sup> Симптоми ХРС; <sup>2</sup> Для дослідження ВАШ ≤5; <sup>3</sup> Для дослідження ВАШ >5; <sup>4</sup> Показує наявність назальних поліпів, слизово-гнійних виділень або запалення слизової оболонки

Багато засобів використовується на сьогоднішній день у щоденній клінічній практиці та в контексті досліджень для оцінки різних аспектів контролю за захворюванням при хронічному риносинуситі (ХРС). Вони включають ЯЖ та опитувальники щодо тяжкості симптомів, проте також більш об'єктивні вимірювання, такі як шкали ендоскопічної оцінки. Проте концепція контролю захворювання відносно нова в галузях, пов'язаних із ХРС. Європейський узгоджувальний документ із риносинуситу (EPOS) 2012 включав критерії оцінки контролю ХРС, для врахування нестачі інформації щодо застосування та інтерпретації існуючих інструментів у контексті контролю захворювання (рисунок 2.22.1). Така система стадіювання може бути корисною в клінічній практиці для оцінки тягаря захворювання, для проведення лікування та оцінки якості медичної допомоги, особливо оскільки існує значна група пацієнтів із ХРС, з неконтрольованою формою захворювання, незважаючи на проведення комбінації адекватного медикаментозного лікування та ендоскопічної хірургії навколоносових пазух (ESS) відповідно до доказових рекомендацій<sup>(35, 36)</sup>. Безліч факторів можуть бути пов'язані з неадекватним контролем захворювання і важливо відразу визначити цю групу пацієнтів для ідентифікації та врахувати ці сприятливі фактори, а також оптимізувати лікування ХРС<sup>(36)</sup>.

Окрім того, концепція контролю може бути застосована в контексті дослідження для кращої характеристики груп пацієнтів або як засіб вимірювання наслідків для превентивних або терапевтичних втручань. Основною метою будь-якого лікування, особливо при хронічних захворюваннях, є досягнути та зберегти клінічний контроль, що може визначатися як стадія захворювання, коли пацієнт не має симптомів, або симптоми не впливають на якість життя. Експертна комісія EPOS запропонувала поєднати тяжкість симптомів пацієнта, поверхню слизової оболонки порожнини носа та застосування медикаментів як параметри контролю. Запропонований контрольний тест для ХРС враховує наявність і тяжкість чотирьох основних синоназальних симптомів, порушення сну та/або втома, назальна ендоскопічна оцінка та необхідність в пероральному застосуванні препаратів. На основі наявності жодного, одного або більшої

кількості пунктів із цього списку, пацієнти поділяються на тих, хто має контрольований, частково контрольований та неконтрольований риносинусит.

### 2.22.2. Затвердження критеріїв контролю захворювання EPOS 2012

Оскільки критерії контролю ХРС, запропоновані координаційною групою EPOS у 2012 році, більшою мірою спираються на думку, ніж на дані, виникла необхідність у подальшій верифікації.

Систематичний пошук літератури щодо контролю ХРС знайшов три документи, узагальнені в таблиці 2.22.1.

У дослідженні van der Veen et al. 19,5% пацієнтів (n=389) підпадали під критерії добре контрольованого ХРС, будучи оціненими через 3-5 років після ESS, у той час як 36,8% мали частково контрольований та 43,7% мали неконтрольований ХРС<sup>(37)</sup>. Дуже стабільні результати відмічалися в меншому (n=47), проспективному дослідженні з 12-річним періодом спостереження Calus et al., де 40% пацієнтів були неконтрольованими протягом 6 років після ESS, 44% були частково контрольованими і лише 16% були повністю контрольованими<sup>(38)</sup>. Хоча відсоток неконтрольованих пацієнтів після хірургічного втручання був схожим в обох дослідженнях, він був на диво високим, оскільки розуміння успішності FESS на сьогоднішній день оцінюється вище із повідомленнями про частоту успіху максимум у 80% випадків<sup>(39)</sup>.

Таблиця 2.22.1. Огляд клінічних досліджень, що використовували критерії контролю EPOS (березень 2012 – червень 2019).

Дослідження	Цілі	Методи
Snidvongs, 2014 <sup>(41)</sup>	Для розробки системи стадіювання контролю за хронічним риносинуситом (ХРС), що передбачає думку пацієнта та лікаря. Це дослідження включало потенціал передбачення для системи стадіювання запропонованого Європейського узгоджувального документа з риносинуситу (EPOS) 2012 та інших можливих систем оцінювання на основі симптомів пацієнта та об'єктивних критеріїв.	Дизайн: Проспективне дослідження Популяція: Пацієнти дорослого віку з ХРС, яким проводилася ESS, були відібрані зі спеціалізованої клініки. Метод: Пацієнти (n = 106) поверталися через 6 місяців та 12 місяців після ESS. Дані про симптоми, оцінку за ендоскопічною шкалою та застосовані системні препарати збиралися при кожному візиті поряд із повідомленням лікаря та пацієнта про його стан, як «контрольовані», «частково контрольовані» або «неконтрольовані». Для модулювання системи стадіювання застосовувалась порядкова регресія. Були оцінені критерії EPOS та різні комбінації. Були проаналізовані критерії Каппа між системою стадіювання та повідомленнями пацієнта/лікаря.
van der Veen, 2017 <sup>(37)</sup>	Для дослідження ступеня контролю за ХРС, використовуючи найновіші критерії контролю EPOS через 3-5 років після функціональної ендоскопічної хірургії навколоносових пазух (FESS) та встановлення зв'язку цих даних із балами за шкалами симптомів (ВАШ та SNOT-22). Для вивчення впливу проведеної назальної ендоскопії на визначення рівнів контролю пацієнтів на основі критеріїв EPOS.	Дизайн: Крос-секційне дослідження Популяція: Дорослі пацієнти з ХРС, яким була проведена двостороння FESS з приводу хронічного запального захворювання навколоносових пазух за 3-5 років до проведення дослідження, були включені в дослідження. Метод: Пацієнти одержували поштою анкети, що містили запитання щодо контрольних понять відповідно до критеріїв контролю EPOS, оцінок візуальної аналогової шкали (ВАШ) для загальних та окремих синоназальних симптомів, опитувальників щодо синоназальних наслідків (SNOT)-22 та коротких опитувальників (SF)-36. 389 з 560 пацієнтів, задіяних у дослідженні, повернули заповнений опитувальник (частота відповіді – 69,0%). Серед пацієнтів, що відповіли, 81 (20,8%) прийняли запрошення для добровільного амбулаторного візиту, де проводилася назальна ендоскопія.
Calus, 2019 <sup>(38)</sup>	Для відстеження	Дизайн: Проспективне дослідження, хоча критерії контролю



Дослідження	Цілі	Методи
	рецидивування та ревізійних хірургічних втручань протягом 12 років після ендоскопічного хірургічного втручання на навколоносових пазухах у пацієнтів із ХРСзНП. Для затвердження критеріїв контролю EPOS 2012	EPOS були оцінені ретроспективно. Популяція: Спостерігалися дорослі пацієнти (n = 47) з ХРСзНП, яким здійснювали первинне або повторне розширене ендоскопічне хірургічне втручання на навколоносових пазухах. Метод: Клінічні симптоми, загальна оцінка для ендоскопічно виявлених назальних поліпів та маркери запалення в тканині, назальних секретах та сироватці крові оцінювалися перед, через 6 та через 12 років після хірургічного втручання.

Слід зазначити, що пацієнти, включені в дослідження van der Veen et al. та Calus et al., лікувалися в спеціалізованому медичному центрі для лікування ринологічних захворювань, які спричиняють зсув до більш тяжкого спектру захворювання. Також рівень успішності в інших дослідженнях визначався як симптоматичне покращення після FESS та знаходження в групі із неконтрольованим захворюванням звичайно не виключає позитивного впливу хірургічного втручання. Це також продемонстроване в дослідженні van der Veen et al., де 10 з 21 пацієнта (47,6%), кому телефонували та запитували, як вони досягли контролю ХРС після FESS, вважали себе такими, які контролюють ХРС. Коли для цих пацієнтів застосовувалися критерії EPOS, лише четверо з них (19,1%) відповідали критеріям контрольованості<sup>(37)</sup>. Calus et al. також концентрувалися на тому, як пацієнти оцінювали свій стан. Через дванадцять років після FESS 97,4% пацієнтів повідомляли про загальне терапевтичне полегшення (21,1% про повне, 36,8% значне, 26,3% помірне та 13,2% про незначне полегшення з часом)<sup>(38)</sup>. Щодо розподілення пацієнтів за 3 категоріями контролю EPOS, була виявлена суттєва зміна в бік підвищення контролю через 6 (p = 0,001) та 12 років (p < 0,001) після хірургічного втручання порівняно з розподілом перед FESS<sup>(38)</sup>. Через свій крос-секційний дизайн, покращення контролю захворювання не могло бути оцінене van der Veen et al., оскільки не було доступних даних про період до операції. Вони побачили значно вищу частку жінок порівняно з чоловіками в неконтрольованій групі. Пацієнти із ревізійним FESS не так часто були контрольованими порівняно з тими, які мали первинне FESS, припускаючи, що вони можуть формувати групу пацієнтів, яких важче лікувати. Непереносимість аспірину була також асоційована з нижчими відсотками контролю ХРС після FESS<sup>(37)</sup>. Перше порівняння проводилося між оцінкою контролю ХРС EPOS за обома ВАШ загальних симптомів та шкалами SNOT-22<sup>(37)</sup>. Звичайні оцінки загальних назальних симптомів за ВАШ у контрольованих, частково та неконтрольованих групах становили 0,8; 2,7 та 5,7, відповідно. Середні значення за шкалами SNOT-22 відповідно становили 9,7; 22,2 та 44,8<sup>(37)</sup>.

Van der Veen et al. також оцінювали практичну користь назальної ендоскопії для визначення контролю захворювання у пацієнтів із ХРС. У 95,1% випадків проведення назальної ендоскопії не спричиняло зсуву категорії контролю, що визначалася лише за наявністю симптомів та застосуванням системних препаратів<sup>(37)</sup>. Хоча назальна ендоскопія описується як не обов'язкова («якщо доступна») в критеріях контролю EPOS, це може бути перешкодою до їх застосування в деяких протоколах досліджень, як це також згадувалося авторами винятково одного з досліджень в огляді<sup>(40)</sup>. Це особливо справедливо для масштабних досліджень та/або досліджень із залученням інших спеціалістів, але не ЛОРів.

Snidvongs et al. провели проспективне дослідження, у якому 106 пацієнтів із ESS були оцінені через 6 та 12 місяців після хірургічного втручання для дослідження того, чи система стадіювання контролю ХРС EPOS 2012, або будь-яка її модифікація,

корелює із повідомленнями про захворювання і пацієнта, і лікаря<sup>(41)</sup>. Вони обрали модифіковану систему стадіювання, застосовуючи Назальну обструкцію, Системні препарати та Ендоскопічні ознаки запалення («NOSE») на основі прогнозованої значущості.

Більш точно, вони оцінювали, які симптоми були, як окремий фактор, асоційовані з повідомленням пацієнта (назальна обструкція  $p = 0,02$ ) та які дані назальної ендоскопії були, як єдиний фактор, асоційовані з повідомленням лікаря про прогресування захворювання (ендоскопічні ознаки запалення слизової оболонки  $p < 0,001$  і густі та/або гнійні виділення з носа  $p = 0,01$ ). На жаль, дані щодо застосування критеріїв контролю EPOS достатньо обмежені, і не можна провести порівняння з результатами інших досліджень, наприклад, розподілу пацієнтів за різними категоріями контролю EPOS перед та (через 6 та 12 місяців) після хірургічного втручання. Після аналізу Каппа-зв'язків між системами стадіювання, а також повідомлень пацієнта та лікаря вони дійшли висновку, що як критерій контролю EPOS, так і NOSE мали значний зв'язок із цими повідомленнями. Вони пропонують систему NOSE як модифіковану версію критеріїв EPOS, оскільки в ній менше критеріїв (тобто менше симптомів) для оцінки, і вони знайшли кращий зв'язок з оцінкою контролю лікарем та пацієнтом у своєму дослідженні. Зі статті повністю не зрозуміло, як були встановлені критерії контролю захворювання, що використовувалися в цих повідомленнях пацієнта та лікаря. Це важливий аспект для міркування, оскільки вони більшою мірою визначають первинний наслідок цього дослідження, а саме, Каппа-зв'язок, між цими повідомленнями та різними досліджуваними системами стадіювання контролю за захворюванням.

Два інші дослідження згадували критерії контролю EPOS, проте не використовували їх в реальних дослідженнях серед пацієнтів із ХРС, та з цієї причини не наведені в таблиці 2.22.1.

Першою була стаття, опублікована Hellings et al. in 2013<sup>(36)</sup>. Вони робили огляд сучасного стану справ щодо контролю і алергічного риніту, і ХРС, підкреслюючи важливість цієї концепції для визначення пацієнтів із поганим контролем захворювання. Вони пропонують алгоритм лікування ХРС відносно категорій контролю, представлених в EPOS 2012, із запропонованим лікуванням на основі алгоритмів лікування EOS 2012. По-друге, вони описують широкий діапазон факторів, що можуть впливати на недостатній контроль, та поділяють їх на чотири категорії: фактори, пов'язані із захворюванням, фактори, пов'язані з діагностикою, фактори, пов'язані з лікуванням, та фактори, пов'язані з пацієнтом.

Інша стаття, опублікована Doulaptsi et al. у 2018 році пов'язує оцінки за ВАШ та SNOT-22 у 180 пацієнтів із ХРС<sup>(40)</sup>. Вони згадують критерії контролю ХРС EPOS 2012, проте прийняли рішення, що їх застосування не було можливим у дослідженні з надісланим опитувальником. Замість цього, вони використовували ВАШ загальних назальних симптомів для оцінки контролю захворювання, застосовуючи такі порогові значення: добре контрольований ( $ВАШ \leq 2$ ), частково контрольований ( $ВАШ > 2$  і  $\leq 5$ ), неконтрольований ( $ВАШ > 5$ ). Ці порогові значення спиралися на дослідженні van der Veen et al. та також нещодавно застосовувалися в мобільному додатку для пацієнтів із ХРС, розробленому Європейським форумом з дослідження та навчання щодо алергії та захворювань дихальних шляхів (EUFOREA)<sup>(37, 42)</sup>.

### **2.22.3. Альтернативні засоби (непрямої) оцінки контролю ХРС**

Усі клініцисти, залучені до лікування ХРС, мають за мету досягти клінічного контролю у своїх пацієнтів. Проте, методи, які застосовуються для оцінки контролю ХРС в щоденній практиці, все ще дуже неоднорідні, а ідея контрольованого

захворювання може відрізнятись у клініцистів. Одноманітність рутинного застосування та інтерпретації існуючих засобів оцінки контролю ХРС відсутня, оскільки все ще не було досягнуто консенсусу щодо критеріїв оцінки. Це відбувається на відміну від критеріїв оцінки контролю астми в рекомендаціях GINA (Глобальної ініціативи з астми), які широко визнаються та рекомендуються як належна клінічна практика<sup>(43)</sup>.

Окрім критеріїв контролю ХРС, запропонованих EPOS 2012, у клінічній практиці та дослідженнях вже застосовується багато інших засобів оцінки (елементів) контролю, тяжкості захворювання та/або якості життя. У 2017 році був відібраний Основний звіт наслідків для чотирьох ключових доменів ХРС у дослідженні CHROME. Для домену «контроль захворювання» вони запропонували три засоби вимірювання: потреба в системних препаратах (стероїдах або антибіотиках), перехід до хірургічного втручання та ендоскопічна шкала Ланда-Кеннеді<sup>(44)</sup>.

SNOT-22 та ВАШ загалом, так само як окремі синоназальні симптоми, є затвердженими засобами, які широко відомі серед клініцистів і дослідників у галузі ХРС та застосовуються для оцінки якості життя та тяжкості симптомів, відповідно<sup>(45, 46)</sup>. Нещодавно у час великих масивів даних та точної медицини почали з'являтися мобільні технології в галузі охорони здоров'я, а мобільні застосунки розробляються для багатьох захворювань, включно з ХРС<sup>(42)</sup>. Sedaghat et al. досліджували контроль хронічного риносинуситу з перспективи пацієнта та лікаря серед 209 пацієнтів. Учасників просили оцінити їхній загальний рівень контролю ХРС як «зовсім ні», «трохи», «частково», «дуже» та «повністю»<sup>(47)</sup>. Ці 5 оцінок шкали контролю були порівняні зі SNOT-22<sup>(48)</sup>, а також повідомляли про кількість інфекцій синусів, курсів антибіотикотерапії з приводу ХРС, курсів пероральних кортикостероїдів з приводу ХРС та пропущених днів роботи або навчання внаслідок ХРС за останні три місяці. У той час як і пацієнти, і лікарі покладаються на тягар симптомів ХРС, пацієнти першочергово враховують назальні симптоми, у той час як лікарі включають назальні та позаназальні симптоми ХРС у визначення контролю ХРС. Лікарі також незалежно розглядають застосування антибіотиків внаслідок ХРС, як відображення бактеріальних загострень ХРС, та застосування пероральних кортикостероїдів з приводу ХРС для визначення глобального контролю ХРС.

### **2.22.3.1. SNOT-22**

Опитувальник SNOT-22 – це хворобоспецифічний опитувальник, що складається з 22 пунктів та оцінює якість життя у пацієнтів із ХРС, який був затверджений багатьма мовами (див. 5.3.4.2).

Van der Veen et al. продемонстрували значні відмінності в оцінках SNOT-22 між трьома стадіями контролю на основі критеріїв контролю EPOS<sup>(37)</sup>.

Необхідно більше проспективних досліджень для порівняння цих різних систем оцінювання задля їх затвердження. Враховуючи його здатність прогнозувати статус контролю ХРС, важливо зазначити, що деякі відмінності для SNOT-22, наприклад, вушні симптоми та емоційні розлади, не є специфічними для цієї хвороби.

### **2.22.3.2. ВАШ**

ВАШ широко застосовується ринологами і для досліджень, і в щоденній практиці. Пацієнти визначають тяжкість своїх симптомів за 10-см шкалою, де 0 означає повну відсутність симптому(-ів), а 10 – найбільш непереносиму тяжкість<sup>(46)</sup> (див. 5.3.4.2).

ВАШ для загальних назальних симптомів уже застосовується в клінічній практиці на основі рекомендацій EPOS для класифікації ХРС як легкий, середнього ступеня тяжкості та тяжкий<sup>(49)</sup>, а також була включена та затверджена для кількох застосунків mHealth<sup>(42, 50)</sup>.

Van der Veen та ін. порівнювали оцінки за ВАШ з критеріями контролю EPOS, і три категорії контролю ХРС продемонстрували значні відмінності у середній загальній та окремій оцінці за ВАШ, оскільки так само було з оцінками за шкалою SNOT-22<sup>(37)</sup>. Іншою цікавою знахідкою в цьому дослідженні було те, що лише у неконтрольованих пацієнтів оцінка за ВАШ перевищувала 5. Середня оцінка ВАШ для загальних назальних симптомів у цій неконтрольованій групі становила 5,5, що відносно мало порівняно з пороговими значеннями, які застосовуються для класифікації тяжкості ХРС<sup>(35)</sup>. На основі цих даних Doulaptsi et al. створили нові порогові значення для TNSS ВАШ з метою визначення рівня контролю захворювання: добре контрольоване (ВАШ  $\leq 2$ ), частково контрольоване (ВАШ  $>2$  та  $\leq 5$ ), неконтрольоване (VAS  $>5$ )<sup>(7)</sup>. Використовуючи ці порогові значення 10% були класифіковані як добре контрольовані, 28,3% як частково контрольовані, а 61,7% як неконтрольовані<sup>(40)</sup>.

Нещодавно застосовувалися такі ж порогові значення в застосунку mySinusitisCoach для оцінки контролю ХРС<sup>(42)</sup>. Враховуючи простоту застосування та сумісність із інструментами mHealth, роль ВАШ в оцінці тяжкості захворювання, його моніторингу та оцінки контролю за захворюванням може стати навіть більш видатним в наступні роки.

Проте стосовно її застосування для оцінки контролю ХРС, важливо брати до уваги, що ці оцінки за ВАШ є наслідками з боку пацієнтів, яким не вистачає будь-якої форми об'єктивного підкріплення, такого як застосування препаратів або назальна ендоскопічна оцінка. Також оцінки ВАШ для окремих симптомів можуть не всі бути однаково корисними для передбачення контролю захворювання, оскільки наприклад ринорея, біль в обличчі або гіпосмія можуть також бути спричинені багатьма іншими станами.

### 2.22.3.3. Інші опитувальники

Протягом років застосовували багато інших опитувальників для оцінки симптомів ХРС та/або їх впливу на ЯЖ та загальний стан здоров'я (див. 5.3.4.2). Вони включають Тест з контролю симптоматики синусів (SCT), Критерії ефективності лікування риносинуситу на 31 пункт (RSOM-31), Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа та навколоносових пазух на 20 пунктів (SNOT-20), Синоназальний опитувальник (SNAQ-11) та Індекс інвалідазації внаслідок риносинуситу (RSDI) 15.

Окрім того, коротка форма на 36 пунктів (SF-36), коротка форма на 12 пунктів (SF-12) та EuroQol-5Dimension-5Level (EQ-5D-5L) є опитувальниками для оцінки стану здоров'я, розробленими для оцінки загальної, пов'язаної зі станом здоров'я ЯЖ та з метою застосування для всіх клінічних станів. SF-36 була також включена в дослідження van der Veen et al. та, як і у випадку ВАШ і SNOT-22, оцінки SF-36 значно відрізнялися при порівнянні трьох категорій контролю ХРС на основі критеріїв EPOS<sup>(37)</sup>.

### 2.22.4. Рекомендації та потреби в майбутньому

На основі результатів van der Veen et al., що демонструють середні значення ВАШ 5,5 для загальних назальних симптомів, координаційна група EPOS2020 вважає, що сучасні критерії контролю EPOS2012 можуть переоцінювати кількість неконтрольованих пацієнтів. Отже, з дослідницькою метою ми рекомендуємо застосовувати шкалу ВАШ для всіх симптомів: «не турбує» можна замінити на «ВАШ  $< 5$ », та «наявний/порушений» на «ВАШ  $\geq 5$ ». Це полягає в перебуванні оцінки ВАШ на рівні 5 або вище, що вже було запропоновано для оцінки контролю симптомів при алергічному риніті<sup>(51)</sup>.

Той факт, що необхідна наявність лише однієї ознаки для класифікації пацієнта як частково контрольованого, ще один аспект, який як ми вважаємо слід переглянути. Це

особливо важливо, оскільки порушення сну та/або втома, а також, проте меншою мірою, ринорея, біль у ділянці обличчя, втрата нюху та навіть назальна обструкція можуть бути віднесені до інших патологічних станів. На основі результатів van der Veen et al. ми змінили критерії таким чином, що ці симптоми слід відносити до ХРС<sup>(37)</sup>. Наприклад, типову мігрень не слід враховувати. Загалом, немає потреби в додаткових, масштабних дослідженнях, переважно з тривалим періодом подальшого спостереження, для підтвердження високої частки неконтрольованих пацієнтів після хірургічного втручання, як продемонстровано Calus et al. та van der Veen et al., і в подальшій оцінці відповідності критеріїв EPOS лікуванню<sup>(37, 38)</sup>.

Ці дослідження допоможуть вивчити відмінності в контролі за захворюванням (на основі критеріїв EPOS) у чоловіків та жінок, пацієнтів із первинним та ревізійним FESS, а також між різними фенотипами, тобто з або без назальних поліпів, АР, астмою, АІРЗ та ендотипами на основі видів запалення. Такі дані ймовірно доведуть свою цінність у прогнозуванні пацієнтів із ризиком неконтрольованого захворювання.

### 2.22.5. Висновок

З опублікування третього оновлення EPOS у 2012 році, лише декілька досліджень застосовували запропоновані критерії для оцінки поточного контролю захворювання, і результати цих досліджень все ж потребують подальшої психометричної перевірки (включно з внутрішньою узгодженістю, динамічністю та відомими відмінностями між групами).

Враховуючи важливість концепції контролю захворювання з клінічною та дослідницькою перспективою, все ще існує потреба в золотому стандарті оцінки контролю захворювання при ХРС.

Результати попередніх досліджень та рекомендації для майбутнього дослідження, описані в цьому документі, допоможуть досягти цього процесу валідації в наступні роки, поряд із запровадженням технологій mHealth.

#### Ключові моменти | Що нового з'явилося з EPOS 2012

- Були переглянуті критерії в EPOS2020 для визначення контрольованого, частково контрольованого та неконтрольованого ХРС.
- З опублікування третього оновлення EPOS у 2012 році, лише декілька досліджень застосовували запропоновані критерії для оцінки поточного контролю захворювання, і результати цих досліджень все ж потребують подальшої психометричної перевірки (включно з внутрішньою узгодженістю, динамічністю та відомими відмінностями між групами).
- Враховуючи важливість концепції контролю захворювання з клінічною та дослідницькою перспективою, все ще існує потреба в золотому стандарті оцінки контролю захворювання при ХРС.
- Хотілося б сподіватися, що результати попередніх досліджень та рекомендації для майбутнього дослідження допоможуть досягти валідації в наступні роки, поряд із запровадженням технологій mHealth.

#### Список літератури:

1. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991;105:832-5.
2. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1997;117:S35-40.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:S3-S21.
4. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:155-212.
5. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:S31-80.
6. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed Tomographic Study of the Common Cold. *N Engl J Med* 1994;330:25-30.
7. Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis: is the nose really involved? *Am J Rhinol* 2001;15:169-73.

8. Van Crombruggen K, Van Bruaene N, Holtappels G, Bachert C. Chronic sinusitis and rhinitis: clinical terminology "Chronic Rhinosinusitis" further supported. *Rhinology* 2010;48:54-8.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
10. Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:307-14.
11. Hamizan AW, Azer M, Alvarado R, et al. The Distinguishing Clinical Features of Nonallergic Rhinitis Patients. *Am J Rhinol Allergy* 2019;33:524-30.
12. Brandt D, Bernstein JA. Questionnaire evaluation and risk factor identification for nonallergic vasomotor rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:526-32.
13. Habib A-R, Campbell R, Kalish L, et al. The burden of chronic upper airway disorders in Australia: a population-based cross-sectional study. *Aus J Otolaryngol*; 2019, 2 28.
14. Barham HP, Zhang AS, Christensen JM, Sacks R, Harvey RJ. Acute radiology rarely confirms sinus disease in suspected recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:726-33.
15. Dietz de Loos D, Lourijen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
16. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:310-4.
17. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol - Head Neck Surg* 2015;152:S1-S39.
18. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:241-4.
19. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:144-7.
20. Remenschneider AK, D'Amico L, Gray ST, Holbrook EH, Gliklich RE, Metson R. The EQ-5D: A new tool for studying clinical outcomes in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:7-15.
21. van Oene CM, van Reij EJ, Sprangers MA, Fokkens WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. *Allergy* 2007;62:1359-71.
22. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:428-33.
23. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:108-352.
24. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). 2018. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
25. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology* 2006;44:179-87.

26. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. 2015. [http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT\\_Atlas\\_web.pdf](http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT_Atlas_web.pdf).
27. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Group AW, Organization WH. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001;108:S147-334.
28. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy*: 2003;33:1374-9.
29. Rondon C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1460-7.
30. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017;72:1657-65.
31. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118-27.
32. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:252-7.
33. Nakayama T, Sugimoto N, Okada N, et al. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2019;46:374-83.
34. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central Compartment Atopic Disease. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:228-34.
35. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
36. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2013;68:1-7.
37. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
38. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Transl Allergy* 2019;9:30.
39. Vlaminck S, Vauterin T, Hellings PW, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:260-4.
40. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy* 2018;8:32.
41. Snidvongs K, Heller GZ, Sacks R, Harvey RJ. Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:479-86.
42. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology* 2018;56:209-15.
43. Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol* 2007;62:102-12.
44. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:22-32.
45. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009;34:447-54.
46. Klimek L, Bergmann K-C, Biedermann T, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care. *Allergo J Int* 2017;26:16-24.
47. Sedaghat AR, Hoehle LP, Gray ST. Chronic rhinosinusitis control from the patient and physician perspectives. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2018;3:419-33.
48. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology* 2016;54:129-33.
49. Fokkens WJJ, Lund VJJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
50. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1526-33.
51. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
52. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; in press.

### 3. Тягар гострого та хронічного риносинуситу

#### 3.1. Якість життя (ЯЖ)

##### 3.1.1. Тягар ГРС

Мало досліджень вимірювали вплив ГРС на якість життя, на противагу численним дослідженням щодо прямих та непрямих витрат. Це може відображати коротку тривалість захворювання та частого повернення пацієнтів до свого стану до захворювання. Із досліджень, що концентруються на симптомах, багатьом не вдається провести диференціацію між ГРС та ГБРС.

У проспективному дослідженні 150 здорових пацієнтів, 88% пацієнтів повідомляли про біль та дискомфорт, а 43% мали труднощі у виконанні рутинної побутової діяльності на початку епізоду ГРС, що оцінювалися за допомогою Eq-5D<sup>(1)</sup>. До 15-го дня лише 31,5% повідомляли про біль та дискомфорт, і всі, окрім 1,4%, повністю повернулися до рутинних щоденних дій. Дослідження, проведене серед 1585 дорослих із гострим риносинуситом, виявило, що найчастіше маніфестуючими симптомами були назальна обструкція помірного-тяжкого ступеня (80,4%), біль в обличчі (74,5%), ринорея (70,4%), а також головний біль (63,6%)<sup>(2)</sup>. Було виявлено, що симптоми мають помірний та дуже значний вплив на ритуали щоденного життя (71,6% пацієнтів), відпочинок (63,1%), а також професійну діяльність (59,2%). На противагу цьому, у дітей кашель є превалюючим симптомом як при інфекціях верхніх дихальних шляхів, так і при ГРС<sup>(3)</sup>.

Проспективне дослідження серед 2610 пацієнтів із ГРС відповідно до критеріїв EPOS 2012<sup>(4)</sup> відокремлювало пацієнтів із ГРС (36%) та ГРС після перенесеної вірусної інфекції (63%). Оцінка тяжкості симптомів із застосуванням ВАШ виявила, що 2% повідомляли про легкі симптоми на початку, 51% про помірні, а 44% про тяжкі. Не було значущої різниці за частотою назальної обструкції (98% та 97%), ринореї (95% та 94%) болю та тиску в обличчі (76% та 77%) або втрати нюху (59% та 63%) при порівнянні груп з вірусним риносинуситом та риносинуситом після перенесеної вірусної інфекції. Тяжкість захворювання, виміряна за допомогою ВАШ, не відрізнялася на вихідному рівні для груп (6,98 для вірусного РС проти 7,13 для ГРС після перенесеної вірусної інфекції). ЯЖ, пов'язана з захворюванням та виміряна за допомогою SNOT-16, виявила статистично вищі оцінки початкового рівня в групі після перенесеного вірусного захворювання (38,7 проти 36,0 у групі вірусного ГРС), проте ця відмінність клінічно не значуща. Порівняльне дослідження із застосуванням SF-36 виявило, що пацієнти з гострим риносинуситом (який не був чітко встановлений) повідомляли про погіршення ЯЖ порівняно з контрольною групою, проте не були так тяжко уражені як пацієнти з хронічним риносинуситом<sup>(5)</sup>.

Існує два засоби для оцінки ЯЖ, зумовленої захворюванням, при ХРС. Інструмент вимірювання при гострому риносинуситі (MARS) демонструє значно вищі бали при ГРС, ніж у здорових пацієнтів контрольної групи. SNOT-16, похідне від RSOM-31, який з самого початку був розроблений та валідований у когорті хронічного риносинуситу, був затверджений для застосування при ГРС<sup>(6)</sup>.

##### 3.1.2. Тягар ХРС

ХРС асоційований із різноманітними симптомами у синопназальному, слуховому домені, домені сну та загальному домені. «Основними» симптомами вважаються назальна обструкція або закладеність носа, виділення з носа (які можуть бути



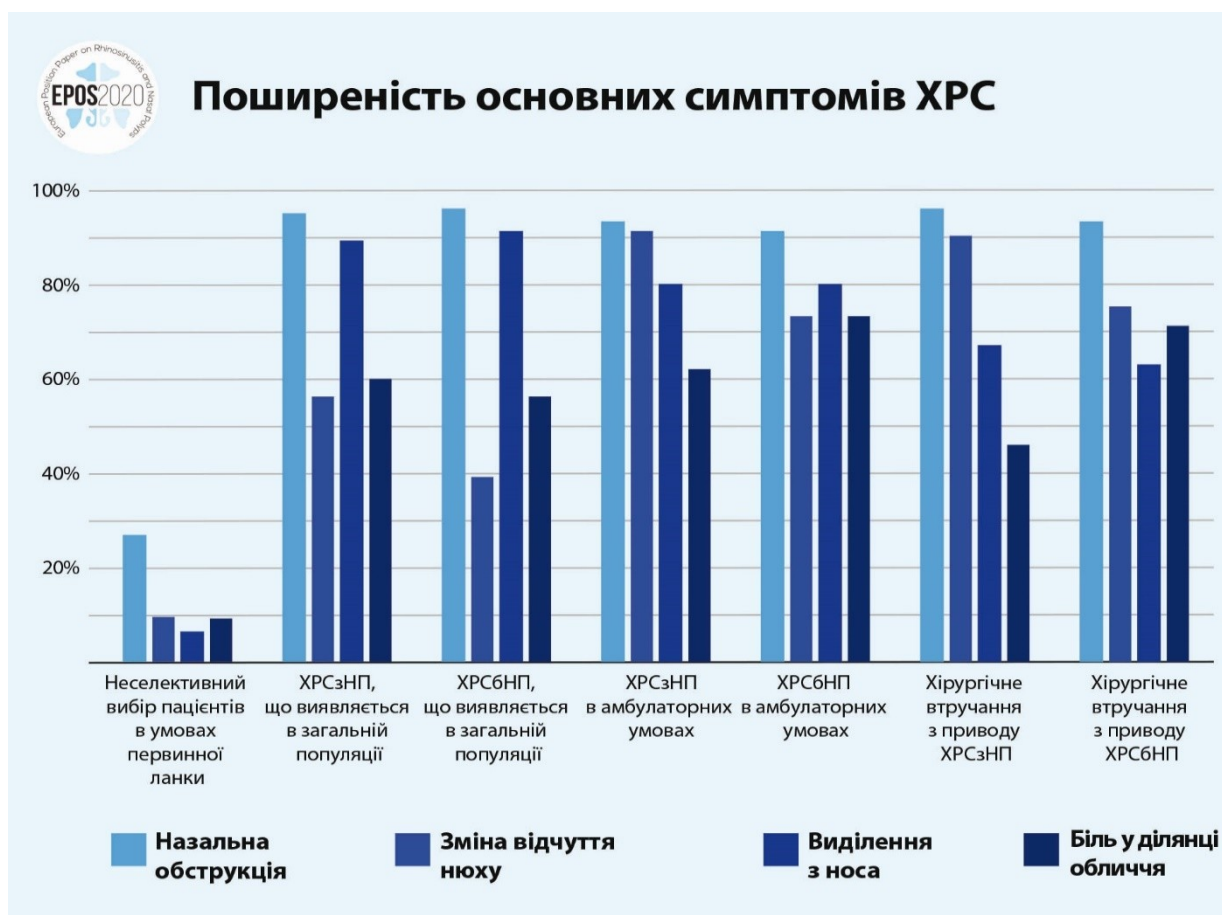
спереду/ззаду носоглотки), порушення відчуття нюху, а також біль та тиск у ділянці обличчя.

Популяційні дослідження показують, що симптоми назальної обструкції та виділень із носа трапляються часто. У дослідженні невідібраних пацієнтів на первинній ланці (рисунок 3.1.1.)<sup>(7)</sup> 11,9% відібраних дорослих відповідали критеріям EPOS для риносинуситу. При повторному огляді через шість місяців симптоми персистували у 4,7% когорти<sup>(8)</sup>, що дозволяє припустити наявність ХРС.

Використовуючи критерії EPOS для виявлення ХРС під впливом випадкової вибірки з загальної популяції, а отже головним чином відбираючи тих, хто має назальну обструкцію та /або виділення з носа, демонструє високу поширеність основних симптомів, проте надає лише обмежений огляд тяжкості стану пацієнтів із ХРС, що успішно лікується в умовах первинної ланки<sup>(9)</sup>, оскільки похибка вибірки ймовірно виявить пацієнтів із тяжчим станом на етапі вторинної ланки.

Більшість досліджень, які оцінюють поширеність і тяжкість симптомів, аналізують відповідь на лікування у пацієнтів, які звертаються на вторинну ланку, або тих, кому проводилася операція на навколососових пазухах, таким чином, відображаючи пацієнтів із більш резистентними до первинного лікування симптомами. Дослідження серед пацієнтів, що спостерігаються у ЛОР-спеціаліста амбулаторно<sup>(10)</sup> та тих, хто обрав хірургію навколососових пазух, показують<sup>(11)</sup>, що основні симптоми є найтяжчими та найпоширенішими. Назальна обструкція, а також зміна відчуття нюху та смаку є найтяжчими та найпоширенішими симптомами при ХРСзНП, у той час як при ХРСБНП біль у ділянці обличчя та виділення з носа так само тяжкі, як і зміна відчуття нюху та смаку, знову з найтяжчим симптомом назальної обструкції (рисунки 3.1.1. та 3.1.2.). Втома та втома після пробудження також часто спостерігаються і приносять клопоти.

Рисунок 3.1.1. Поширеність основних симптомів ХРС у невідібраних пацієнтів на етапі первинної ланки та пацієнтів із ХРС у загальній популяції, в амбулаторних умовах та тих, кому проводиться операція.



Коли групу пацієнтів із ХРС (не диференційованим за наявністю поліпів) запитали, які симптоми вони вважали найважливішими для покращення після операції, назальна обструкція оцінювалася як «надзвичайно» або «дуже» важлива в 93% пацієнтів, далі йшли запах/смак, густі виділення з носа, необхідність прочишувати ніс, виділення по задній стінці глотки та симптоми, пов'язані зі сном (діапазон 61-72%)<sup>(12)</sup>.

У пацієнтів, що звертаються до ЛОР-клінік, наявність основних симптомів має прогностичну цінність позитивного результату 39,9 з високою чутливістю, проте низькою специфічністю<sup>(13)</sup> для встановлення діагнозу ХРС. Схожим чином, коли досліджували пацієнтів, яким проводили КТ-візуалізацію з приводу несинусогенних станів, було виявлено, що 50% із тих, хто повідомляв про симптоми ХРС, мають нормальні КТ (Ланд-Маккей=0)<sup>(14)</sup>. Безсимптомні зміни часті на КТ-візуалізації<sup>(14)</sup>. Окремі симптоми не можуть застосовуватися для достовірної диференціації між ХРС та іншими станами, хоча наявність гіпосмії дозволяє прогнозувати ХРС<sup>(15)</sup>, у той час як біль в обличчі має негативний прогноз<sup>(16)</sup>.

Загальна оцінка ступеня тяжкості симптомів безумовно сильно залежить від досліджуваної популяції. Під час опитування наскільки клопіткими є симптоми загалом, пацієнти із ХРС, відібрані в дослідженні загальної популяції, повідомляли оцінки 8,2 при ХРСзНП та 7,8 при ХРСБНП за шкалою ВАШ від 0 до 10. Пацієнти на вторинній ланці, які чекають на хірургічне втручання, повідомляють про середні значення оцінки тяжкості симптомів в діапазоні від помірних до тяжких, із середнім значенням 42,0<sup>(17)</sup> при проведенні SNOT-22 порівняно з контрольною групою, де повідомлялося про середню оцінку 9,3. Було запропоноване середнє значення 7,0 як порогове для нормальних значень<sup>(18)</sup>; пацієнти з ХРСБНП мали вищі базові оцінки перед операцією (44,2) порівняно з ХРСзНП (41,0).

ХРС продемонстрував вплив на якість життя пацієнтів, зумовлену захворюванням. Виявлені значні відмінності в доменах SF-36 порівняно зі здоровими особами контрольної групи<sup>(19)</sup>. В установчому документі Глікліх і Метсон вперше продемонстрували вплив ХРС на глобальну якість життя, виявивши, що ХРС має більший вплив на соціальне функціонування, ніж стенокардія або хронічна серцева недостатність<sup>(20)</sup>. Більш нещодавно вони показали, що значення оцінки стану здоров'я, виміряні за допомогою EQ-5D, були нижчими, ніж у загальній популяції, та схожими на інші хронічні захворювання, такі як бронхіальна астма<sup>(21)</sup>.

Рисунок 3.1.2. Тяжкість основних симптомів ХРС у когортах пацієнтів, що зверталися по допомогу амбулаторно та яким проводилося хірургічне втручання.



Це далі обговорюється в розділі про PROMS (див. розділ 5.3.1.4.). Було продемонстровано, що на тяжкість симптомів впливає стать, при чому більша тяжкість симптомів спостерігалася у жінок та більший вплив на їхню якість життя, при оцінці за допомогою специфічних для захворювання інструментів або за допомогою глобальної оцінки, наприклад, SF-36 або Eq-5D<sup>(19, 21)</sup>. Коморбідна депресія асоційована з гіршою ХРС-специфічною якістю життя<sup>(22)</sup>. Тяжкість симптомів може частково визначатися тяжкістю захворювання, проте далі на неї впливають характерні риси пацієнта (стать, раса, релігійні та культурні переконання), супутні захворювання та зовнішні риси, такі як соціально-економічні фактори та системи забезпечення. Це ймовірно пояснює неспівпадіння, що зазвичай виникає між об'єктивною шкалою тяжкості захворювання та шкалою тяжкості захворювання за оцінкою пацієнта, як це спостерігалася для шкал радіологічного стадіювання та оцінки симптомів<sup>(23)</sup>.

### 3.2. Витрати, зумовлені риносинуситом

Дослідження щодо соціально-економічного впливу риносинуситу є галуззю, що розвивається. ХРСз/БНП – це поширений патологічний стан із тривалими наслідками щодо медикаментозного і хірургічного лікування, пов'язаний з загальними витратами, а також, впливом захворювання на продуктивність пацієнта та тривалість життя з поправкою на якість<sup>(24)</sup>. Загальні витрати часто поділяють на прямі та непрямі, де прямі витрати головним чином відносяться до традиційних витрат на охорону здоров'я, таких як візити до лікаря, призначення медикаментів та хірургічного втручання, у той час як непрямі витрати стосуються головним чином втрати продуктивності в осіб, які страждають на риносинусит<sup>(25)</sup>. Консервативні оцінки припускають, що загальні витрати на ХРС перевищують 30 млрд доларів на рік в США з 20 млрд доларів, що припадають на непрямі витрати<sup>(26)</sup>.

#### 3.2.1. Прямі витрати

##### 3.2.1.1. Прямі витрати на хронічний риносинусит

У 2009 році, Бхаттачарія (Bhattacharyya) опублікував оцінку економічного тягаря захворювання для риносинуситу<sup>(27)</sup>. Дані були взяті з результатів Національного анкетування з питань здоров'я за період 10 років з 1997 по 2006 рр. у США. Поширеність захворювання за один рік показала, що чверть (23%) пацієнтів із ХРС відвідували відділення невідкладної допомоги, третина (34%) ходили до спеціаліста-медика, більше ніж половина (56%) витрачали \$500 на рік або більше на медичну допомогу.

Витрати на охорону здоров'я суттєво вищі при риносинуситі, ніж при інших захворюваннях, таких як пептична виразкова хвороба, гострий напад бронхіальної астми та поліноз. У Європі два дослідження повідомляли про прямі витрати на ХРС, Wahid et al. повідомляли про 2974 фунтів стерлінгів витрат на первинну та вторинну ланку медичної допомоги, екстрапольовані на період одного року порівняно з 555 фунтами стерлінгів в контрольній групі та 304 проти 51 фунта стерлінгів власних витрат<sup>(28)</sup>. Lourijssen et al. виявили щорічні прямі витрати у 1501 євро на рік у групі пацієнтів із ХРСзНП<sup>(29)</sup>.

*Витрати на охорону здоров'я суттєво вищі при риносинуситі, ніж при інших захворюваннях, таких як пептична виразкова хвороба, гострий напад бронхіальної астми та поліноз.*

Здається, що прямі витрати на ХРС, поза межами інфляції, зростають в США, де виникає більшість оцінок. У 1999 році Ray et al. оцінили загальні прямі витрати в США приблизно у 6 млрд доларів на рік<sup>(30)</sup>. У 2011 році Бхаттачарія оцінив прямі витрати у 8,6 млрд доларів<sup>(31)</sup>. У 2017 році Rudmik встановив, що загальні прямі витрати на ХРС зросли до 10-13 млрд доларів<sup>(26)</sup>.

*У США прямі витрати на лікування ХРС зросли за останні роки та тепер становлять від 10 до 13 млрд доларів на рік, або 2609 доларів на пацієнта на рік.*

У той час як важливими є загальні прямі витрати, у 2002 р. Murphy et al. досліджували прямі витрати окремого пацієнта з ХРС у США на рік<sup>(32)</sup>. Ці пацієнти здійснювали на 43% більше амбулаторних та 25% більше ургентних візитів, ніж пацієнти без ХРС. Пацієнти з ХРС мали на 43% більше рецептів, проте меншу тривалість госпіталізації. Прямі витрати на лікування окремого пацієнта з ХРС становили 2 609 доларів на рік, що на 6% більше, ніж на звичайного дорослого. У Європі дослідження проведене van Agthoven встановило, що прямі витрати на лікування пацієнта в університетській клініці з приводу хронічного риносинуситу становили 1861 євро/рік<sup>(33)</sup>.

Вплив назальних поліпів на прямі витрати також був предметом розгляду. У Швеції Berggren оцінював витрати на сценарій лікування ХРСзНП будесонідом із подальшим хірургічним втручанням за необхідності проти хірургічного втручання із подальшим застосуванням будесоніду<sup>(34)</sup>. При хірургічному втручанні порівнювали пацієнтів зі стаціонарним FESS, офісною поліпектомією під наркозом або офісною поліпектомією під місцевою анестезією. Сценарій лікування ХРСзНП будесонідом із подальшим хірургічним втручанням використовувався через високу успішність ізольованого лікування назальними кортикостероїдами (щорічні витрати 409-602 євро), значно менш вартісний, ніж інші сценарії, що починалися операцією: від 67 євро для поліпектомії як місцевого лікування до 976 євро для стаціонарного FESS. У США дослідження Bhattacharyya's 2009 р. надало оцінку додаткового тягаря захворювання на назальний поліпоз при ХРС<sup>(35)</sup>. Пацієнти були включені в дослідження відповідно до Переліку симптомів риносинуситу (Робоча група з Критеріїв для риносинуситу) та відповідно до даних назальної ендоскопії та КТ (шкала Ланда-Маккея). Було створено три групи: одна з ХРС без назальних поліпів (ХРСБНП), друга група з ХРС з назальними поліпами (ХРСзНП), а третя з рецидивуючими назальними поліпами після операції. У той час як групи з та без назальних поліпів показали чіткі відмінності за фенотипом, це не відобразилося на різниці витрат коштів на візити до лікаря та медичні витрати між двома групами. Проте існувала різниця за загальними медичними витратами для останньої групи з рецидивуючими поліпами після операції з вищою вартістю для цієї групи 866 дол. США порівняно з 570 дол. США для групи 1 та 565 дол. США для групи 2. Подальші дослідження відмінностей витрат у пацієнтів із поліпами вивчалися Bhattacharyya та ін. у 2019 р. із застосуванням бази вимог Truven Health MarketScan US<sup>(36)</sup>. Щорічні додаткові витрати становили на 11 507 дол. США вище у пацієнтів із ХРСзНП порівняно з пацієнтами без ХРС. Витрати були вищими в підгрупах пацієнтів із ХРСзНП, яким проводилася функціональна ендоскопічна хірургія навколоносових пазух (FESS), із супутнім діагнозом астми, що отримували пероральні кортикостероїди або макроліди порівняно з загальною групою ХРСзНП. По суті, це дослідження не включало пацієнтів, яких лікували біологічними препаратами. Автори дійшли висновку, що пацієнти з ХРСзНП із високим клінічним тягарем мали вищі загальні витрати, ніж пацієнти з ХРСзНП без такого тягаря.

*Найвищі прямі витрати були асоційовані з пацієнтами, що мали рецидивування симптомів після хірургічного втручання.*

Оцінка додаткових витрат важлива для визначення витрат, що прямо залежать від лікування ХРС. У 2011 р. було підраховано зростання споживання ресурсів охорони здоров'я та додаткові витрати на ХРС у США<sup>(31)</sup>. Дані пацієнтів були взяті з Панельного дослідження медичних витрат. Для ресурсів охорони здоров'я дані показують, що пацієнти з ХРС здійснювали 3,5 додаткових візитів в офіс та отримували 5,5 додаткових рецептів порівняно з пацієнтами без ХРС. Таке додаткове споживання ресурсів охорони здоров'я провокує вищі додаткові витрати; пацієнт із ХРС матиме суттєвий постійний приріст витрат на охорону здоров'я приблизно 800 дол. США на рік, що складаються з 346 дол. США ( $\pm 130\$$ ) для офісних витрат, 397 дол. США ( $\pm 88\$$ ) для витрат на рецепти та 90 дол. США ( $\pm 24\$$ ) на самостійні витрати.

*ХРС призводить до поступового зростання витрат на охорону здоров'я до 2500 євро на пацієнта на рік.*

Прямі витрати, асоційовані з тяжким ХРС, що врешті-решт потребуватиме хірургічного втручання, отримали додаткову увагу. Bhattacharyya et al. повідомляли про витрати на лікування ХРС за рік перед та після ендоскопічного хірургічного втручання

на навколоносових пазухах (ESS)<sup>(37)</sup>. Були оцінені дані з Market Scan Commercial Claims та Encounters Database за 2003-2008 роки.

Пацієнтів із назальними поліпами не включали у це дослідження. Усі витрати на охорону здоров'я були включені в дослідження (медикаменти, візити до офісу, діагностика радіологічними та ендоскопічними методами). Результати демонструють, що за рік до проведення ESS витрати зросли приблизно до 2500 дол. США із чітко відстежуваним підвищенням через шість місяців, що безпосередньо передують ESS; рахунок за перші три місяці становить 361 дол. США, а останні три місяці – 1965 дол. США. Це зумовлено зростанням кількості візитів в офіс, діагностичних досліджень та застосуванням медикаментів. Зростання призначення медикаментів головним чином зумовлено підвищенням застосуванням антибіотиків, від 75 доларів у перші три місяці до 225 доларів за останні три місяці. Процедура ESS та період 45 днів після процедури коштують 7 726 дол. США (7 554-7 898 дол. США). За перший рік після ESS, витрати впали на 885 доларів, у середньому до 1 564 дол. США на рік. За другий рік після процедури вони знижуються ще на 446 доларів до 1 118 дол. США на рік. Це зниження головним чином зумовлене меншою кількістю візитів до лікаря; була зафіксована лише незначна зміна у вартості протизапального лікування.

*Ендоскопічне хірургічне втручання на навколоносових пазухах дороге, проте призводить до зниження прямих витрат у подальші два роки після операції.*

Хірургічне втручання при ХРС становить значні прямі витрати та залежить від місцевості<sup>(37-39)</sup>. На основі даних літератури прямі витрати на ESS в США варіюють між 8 500 та 11 000 доларів. Проте прямі витрати нижчі в Канаді (3 700 доларів), Тайвані (1 900 доларів) та Індії (1 100 доларів). Усі з цих прямих витрат виміряні в доларах США за курсом станом на 2016 рік.

*Пацієнти з рецидивуючим гострим риносинуситом мають звичайні прямі витрати на охорону здоров'я 1091 доларів/рік (США, 2012 р.).*

### **3.2.1.2. Прямі витрати на гострий риносинусит**

У той час як більшість ЛОР-спеціалістів витрачають більшість свого клінічного часу, лікуючи ХРС, гострий риносинусит також виникає і в нерезидивуючих (гострий бактеріальний риносинусит, ГБРС) та рецидивуючих формах (рецидивуючий гострий бактеріальний риносинусит, РГРС)<sup>(40)</sup>. Набагато менше відомо про витрати, пов'язані з РГРС. У 2004 р. Anand оцінив, що було приблизно 20 млн випадків ГБРС щорічно в США<sup>(41)</sup>. Проте РГРС частіше лікується ринологом, та за приблизною оцінкою 1 із 3 000 дорослих страждає від РГРС<sup>(42)</sup>. У 2012 р. Bhattacharyya виявив, що РГРС потребував у середньому 5,6 візитів/рік та 9,4 заповнених рецепти (40% антибіотиків). Лише 20% пацієнтів мали або щорічну назальну ендоскопію, або КТ, тим самим демонструючи, що ймовірно тільки невелика частина цих пацієнтів направляється до ЛОР-спеціаліста. Окремі прямі щорічні витрати пацієнта на охорону здоров'я при рецидивуючому гострому риносинуситі (РГРС) в середньому становили 1 091 доларів/рік: 210 доларів на антибіотики, 452 долари на інші рецепти, 47 доларів на візуалізацію та 382 долари на інші витрати в рамках візитів.

### **3.2.2. Непрямі витрати на ГРС та ХРС**

Дослідження прямих медичних витрат на риносинусит свідчать про величезний соціально-економічний тягар. Цікаво, що непрямі витрати на риносинусит значно перевищують прямі. Оскільки 85% пацієнтів із риносинуситом перебувають у працездатному віці (діапазон: 18-65 років), непрямі витрати, такі як пропущені робочі дні (невихід на роботу) та знижена продуктивність на роботі (вихід на роботу під час хвороби) суттєво підвищують економічний тягар захворювання<sup>(43)</sup>.

*Риносинусит є одним із 10 найдорожчих захворювань для роботодавців США.*

Goetzel et al. намагалися підрахувати витрати на риносинусит<sup>(44)</sup>. Їхні дослідження 2003 року призвело до того, що риносинусит назвали одним із 10 найдорожчих захворювань для роботодавців США. Велика база даних багатьох роботодавців була використана для відстеження претензій по страхуванню здоров'я працівників, кількістю пропущених днів та тимчасовою втратою працездатності. Епізоди захворювання були прив'язані до пропущених робочих днів та претензій щодо втрати працездатності, із чіткою кореляцією відсутності на роботі із даним захворюванням. У вибірці великого розміру (~375 000 працівників), загальні виплати на охорону здоров'я на робітника на рік для риносинуситу (і гострого, і хронічного) були виявлені на рівні 60,17 дол. США, 46% з яких прийшло від витрат на відсутність на роботі та втрату працездатності. Ці цифри приблизно визначають витрати для роботодавців, не враховуючи витрати, понесені іншими сторонами, а отже, надзвичайно сильно недооцінюють загальний економічний тягар захворювання.

*Непрямі витрати становлять більшість загальних витрат на риносинусит.*

Rau et al. підраховали за допомогою Національного анкетування з питань здоров'я за 1994 р., що кількість пропущених робочих днів внаслідок риносинуситу становила 12,5 млн днів, а кількість днів з обмеженою активністю – 58,7 млн днів<sup>(45)</sup>. У цьому дослідженні від 2003 року Bhattacharyya застосовував дослідження пацієнтів серед 322 пацієнтів для оцінки прямих та непрямих витрат на хронічний риносинусит<sup>(46)</sup>. Пацієнти завершили дослідження, оцінивши симптоми захворювання, деталізувавши застосування медикаментів та визначивши кількість пропущених днів унаслідок ХРС. Повідомлення дійшло висновку, що витрати на лікування ХРС на пацієнта загалом становили 1 539 дол. США на рік з 40% цих витрат через непрямі витрати пропущених робочих днів; середня кількість пропущених робочих днів у цій вибірці з 322 пацієнтів становила 4,8 днів/рік (95% ДІ: 3,4-6,1). Дослідження було переглянуто в 2009 році та 2012 році, використовуючи дані Національного анкетування з питань здоров'я за період 1997-2006 років, що охоплює приблизно 315 000 осіб, та повідомляло, що пацієнти з риносинуситом пропустили в середньому по 5,7 робочих днів на рік<sup>(27)</sup>. Ці когорти повідомляють про всіх пацієнтів із ХРС, а отже, містять менш тяжкі форми захворювання, що ймовірно ніколи не призводили до лікування у ЛОРа.

Stankiewicz et al. повідомляли про частоту відсутності на роботі та присутність на роботі під час хвороби у популяції з 56 пацієнтів, яким проводилося хірургічне втручання з приводу хронічного риносинуситу. Перед хірургічним втручанням вони повідомляли про частоту пропущених днів на роботі, де 6,5% (тобто 6,5% пропущеного робочого часу) та 36% рівень присутності на роботі під час хвороби (зменшення робочої ефективності). При поєднанні рівня пропусків та присутності на роботі під час хвороби було отримано до 38% втрати продуктивності у досліджуваній популяції, проте ця цифра не була конвертована в долари<sup>(47)</sup>. На підтримку цього Stull et al. повідомили, що сама по собі закладеність носа призвела до погіршення сну, підвищення втоми та сонливості вдень, що впливало на зниження робочої продуктивності<sup>(48)</sup>. У 2014 році Rudmik et al. спеціально оцінювали рефрактерний ХРС у 55 пацієнтів та виявили, що пацієнти з цією більш тяжкою формою хронічного риносинуситу мали середні значення щорічної присутності на роботі під час хвороби та відсутності на роботі 25-39 днів на пацієнта на рік, що відповідає середнім непрямим витратам 10 000 дол. США на пацієнта на рік<sup>(49)</sup>. Загалом, загальні непрямі витрати на ХРС оцінювалися більше ніж у 20 млрд доларів на рік у США<sup>(26)</sup>. Показник Yip у пацієнтів у Канадському центрі спеціалізованої допомоги в середньому становив 20,6 пропущених робочих днів за 12

місяців<sup>(50)</sup>. У Європі Wahid повідомляв про загальну кількість пропущених робочих днів, що дорівнювала 18,7 на пацієнта на рік<sup>(28)</sup>. Lourijsen виявив загальну кількість пропущених робочих днів, що становила 10,6, втрату робочої продуктивності до 30,4 днів та неоплачувану втрату робочої продуктивності до 23,7 днів, що призводить до загальних непрямих витрат 5659 євро на пацієнта/рік<sup>(29)</sup>.

*Основна частина непрямих витрат зумовлена відсутністю на роботі та присутністю на роботі під час хвороби і становить більше ніж 20 млрд доларів на рік у США.*

З'явилися новіші дані, що демонструють зміни у витратах на продуктивність після лікування хронічного риносинуситу з диференційною діагностикою за доменом симптомів та їх тяжкістю<sup>(51-56)</sup>. У той час як пацієнти-кандидати на проведення ESS, які обрали продовжувати медикаментозне лікування, не відчували покращення відносно звичайної продуктивності, пацієнти, які обрали ESS, показали суттєве покращення продуктивності.

### Список літератури:

1. Stjärne P, Odebäck P, Stållberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:174-9.
2. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology* 2011;49:84-9.
3. Shaikh N, Hoberman A, Kearney DH, et al. Signs and symptoms that differentiate acute sinusitis from viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1061-5.
4. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
5. Teul I, Zbislawski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 5:691-7.
6. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:792-7.
7. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
8. Sundaresan AS, Hirsch AG, Young AJ, et al. Longitudinal Evaluation of Chronic Rhinosinusitis Symptoms in a Population-Based Sample. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1327-35.e3.
9. Palmer JN, Messina JC, Bilech R, Grosel K, Mahmoud RA. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:48-56.
10. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013;123:57-63.
11. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin Otolaryngol* 2012;37:276-82.
12. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:593-600.
13. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:147-51.
14. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
15. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:1-22.
16. Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:307-14.
17. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol* 2006;31:390-8.
18. Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. *Clin Otolaryngol* 2009;34:467-9.
19. Fu C-H, Huang C-C, Chen Y-W, Chang P-H, Lee T-J. Nasal Nitric Oxide in Relation to Quality-of-life Improvements after Endoscopic Sinus Surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e187-e91.
20. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:104-9.



21. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2015;125:1056-61.
22. Schlosser RJ, Gage SE, Kohli P, Soler ZM. Burden of illness: A systematic review of depression in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30:250-6.
23. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:555-61.
24. Rudmik L, Smith TL. Economic Evaluation of a Steroid-Eluting Sinus Implant following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;151:359-66.
25. Caulley L, Thavorn K, Rudmik L, Cameron C, Kilty SJ. Direct costs of adult chronic rhinosinusitis by using 4 methods of estimation: Results of the US Medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1517-22.
26. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:20.
27. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:392-5.
28. Wahid NW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott CM. The socioeconomic cost of chronic rhinosinusitis study. *Rhinology* 2020, 58, (in press).
29. Lourijen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2020, 58, (in press).
30. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:408-14.
31. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:423-7.
32. Murphy MP, Fishman P, Short SO, et al. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:367-76.
33. van Agthoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Busschbach JJV, Agthoven V. Cost analysis of regular and flugrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2002;40:69-74.
34. Berggren F, Johansson L. Cost effectiveness of nasal budesonide versus surgical treatment for nasal polyps. *Pharmacoeconomics* 2003;21:351-6.
35. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:185-9.
36. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope* 2019, 10.1002/lary.27852:lary.27852.
37. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:440-5.
38. Gross RD, Sheridan MF, Burgess LP. Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. *Laryngoscope* 1997;107:1080-5.
39. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:344-9.
40. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:S22-S209.
41. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:3-5.
42. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent Acute Rhinosinusitis: Epidemiology and Health Care Cost Burden. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:307-12.
43. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. *Vital Health Stat* 10 2002:1-109.
44. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med* 2003;45:5-14.
45. Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:408-14.
46. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17:27-32.
47. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope* 2011;121:2684-701.
48. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Curr Med Res Opin* 2007;23:811-9.
49. Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ, Hwang PH, Mace JC, Soler ZM. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2014;124:2007-12.
50. Yip J, Vescan AD, Witterick IJ, Monteiro E. The personal financial burden of chronic rhinosinusitis: A Canadian perspective. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:216-21.
51. Rudmik L, Soler ZM, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ, DeConde AS. Effect of Continued Medical Therapy on Productivity Costs for Refractory Chronic Rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:969-73.
52. Rudmik L, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ, Hwang PH, Soler ZM. Productivity costs decrease after endoscopic sinus surgery for refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2016;126:570-4.

53. Luk L, Mace JC, Bhandarkar ND, Sautter NB. Comparison of electrosurgical plasma coagulation and potassium-titanyl-phosphate laser photocoagulation for treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:640-5.
54. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1395-405.
55. Chowdhury NI, Mace JC, Smith TL, Rudmik L. What drives productivity loss in chronic rhinosinusitis? A SNOT-22 subdomain analysis. *Laryngoscope* 2018;128:23-30.
56. Smith KA, Rudmik L. Medical therapy, refractory chronic rhinosinusitis, and productivity costs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:5-11.

#### **4. Гострий риносинусит разом зі звичайною застудою та рецидивуючий ГРС у дорослих і дітей**

##### **4.1. Епідеміологія гострого риносинуситу (ГРС)**

##### **4.1.1. Звичайна застуда, післявірусний риносинусит та гострий бактеріальний риносинусит**

Багато пацієнтів звертаються до свого сімейного лікаря або фармацевта з проблемами, пов'язаними з інфекціями верхніх дихальних шляхів. Більшість із них є самообмежувальними та можуть бути класифіковані як *звичайна застуда*. Звичайна застуда визначається як гострий вірусний риносинусит з тривалістю симптомів <10 днів (але менше 12 тижнів) (рисунок 4.1.1.).

Якщо симптоми посилюються через п'ять днів або якщо симптоми присутні протягом більше ніж 10 днів, за умови тривалості менше 12 тижнів, тоді за класифікацією EPOS це – гострий післявірусний риносинусит. Лише невелика частка гострих риносинуситів, спричинена бактеріями.

EPOS визначає гострий бактеріальний риносинусит за щонайменше трьома симптомами/ознаками з п'ятих, наведених нижче:

- Безбарвні слизові виділення
- Гострий локальний біль (переважно одnobічний)
- Гарячка (температура тіла > 38°C)
- Підвищення СРБ/ШОЕ
- Погіршення симптомів

У цьому розділі описуються епідеміологія та провокуючі фактори для різних форм гострого риносинуситу (ГРС).

##### **4.1.2. Захворюваність на ГРС у популяції**

ГРС є поширеною проблемою, точну частоту виникнення якої важко визначити. Захворюваність на гострий вірусний риносинусит (звичайна застуда) дуже висока, як це було описано раніше<sup>(1)</sup> й узагальнено в таблиці 4.1.1. Було підраховано, що дорослі переносять від двох до п'яти епізодів вірусного ГРС (або застуди) на рік, а школярі можуть переносити від 7 до 10 епізодів застуди на рік<sup>(1, 2)</sup>. У нещодавно оприлюдненій голландській роботі з використанням опитувальника GA2LEN була виявлена поширеність 18 % (17–21 %) для симптомів, які вказують на післявірусний/ ГБРС ГРС у трьох різних містах у Нідерландах<sup>(3)</sup>. Приблизно 0,5–2 % вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів ускладнюються бактеріальною інфекцією<sup>(1, 4)</sup> (рисунок 4.1.2.).

##### **4.1.2.1. Захворюваність на гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС)**

Точна захворюваність на ГБРС не відома. Цей показник було встановлено на рівні 0,5–2 % від усіх вірусних інфекцій<sup>(5)</sup>.

Рисунок 4.1.1. Визначення гострого риносинуситу.



СРБ — С-реактивний білок; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів.

Рисунок 4.1.2. Захворюваність на різні форми ГРС: Звичайна застуда, післявірусний риносинусит і гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС). Антибіотики призначаються лише невеликій частці пацієнтів з ГБРС.



Таблиця 4.1.1. Захворюваність та поширеність гострого риносинуситу (ГРС) у дослідженнях первинної медичної допомоги.

Автор дослідження, рік	Доказ	Тип дослідження
Hoffmans 2018 <sup>(3)</sup>	Поширеність (післявірусних і ГББР) ГРС за критеріями EPOS 18 % (17–21 %)	Проспективне популяційне дослідження
Hoffmans 2015 <sup>(17)</sup>	Захворюваність на (гострий) риносинусит у первинній медичній допомозі в Нідерландах 18,8/1000 пацієнто-років	Ретроспективна реєстрація захворюваності в первинній медичній допомозі
Uijen 2011 <sup>(374)</sup>	Захворюваність на гострий риносинусит з 2002 до 2008 р.: 0–4 роки: 2/1000 на рік за всі роки. 5–14 років: 7/1000 у 2002 р. зі зменшенням до 4/1000 у 2008 р. ( $p < 0,001$ ) 12–17 років: 18/1000 на рік за всі роки.	Ретроспективне, популяційне дослідження
Oskarsson 2011 <sup>(375)</sup>	Захворюваність на ГРС становить 3,4 випадки на 100 мешканців на рік, або 1 з 29,4 пацієнтів звертаються до свого СЛ через гострий риносинусит.	Візит ретроспективного, популяційного дослідження
Wang 2011 <sup>(176)</sup>	6–10 % звертаються до СЛ, отоларинголога або педіатра в амбулаторних умовах з ГРС	Багатонаціональне анкетування
Bhattacharyya 2011 <sup>(31)</sup>	Моментна поширеність рецидивуючого гострого риносинуситу протягом 2003–2008 років склала 0,035 %.	Ретроспективне когортне дослідження
Meltzer, Kaliner, Kaliner 2011, 1997, 1997 <sup>(168, 376)</sup>	1 із 7 дорослих хворіє на риносинусит у США	Рекомендації
Neumark 2009 <sup>(45)</sup>	7,5 % консультацій з приводу інфекцій дихальних шляхів (або 1 із кожних 13,3) були пов'язані з синуситом. З усіх консультацій первинної медичної допомоги, 19,3 консультації/1000 пацієнтів були пов'язані з синуситом.	Проспективне популяційне дослідження
Bhattacharyya 2009 <sup>(50, 377)</sup>	За 1997–2006 роки 1-річна поширеність синуситу (всі форми) склала 15,2 %	Ретроспективне когортне дослідження
Fokkens 2007 <sup>(378)</sup>	У 1999 році 8,4 % населення Нідерландів повідомили принаймні про один випадок гострого риносинуситу	Рекомендації.
van Gageldonk-Lafeber 2005 <sup>(15)</sup>	Захворюваність на гострі респіраторні інфекції (включно з ГРС) у 2000–2003 роках становила 54,5 випадки /1000 пацієнто-років, або 1 на кожні 18,3 консультацій	Проспективне дослідження «випадок-контроль»
Cherry 2005 <sup>(379)</sup>	У США інфекція верхніх дихальних шляхів є третьою за поширеністю причиною звернення по медичну допомогу, з яких третина припадає на ГРС.	Національне опитування
Louie 2005 <sup>(380)</sup>	В американському дослідженні, проведеному в період з січня по березень 2002 року, 9 % раніше здорових пацієнтів страждали на гострий синусит.	Проспективне дослідження
Varonen, Rautakorpi 2004, 2001 <sup>(381, 382)</sup>	Протягом 1998–1999 років у 12 % пацієнтів був діагностований ГРС. 12 % консультацій з приводу інфекції (всі причини) за цей період часу були пов'язані з ГРС.	Одномоментне багатоцентрове епідеміологічне опитування
Bachert 2003 <sup>(2)</sup>	У період з липня 2000 року по червень 2001 року в Німеччині було виявлено 6,3 мільйона окремих діагнозів гострого синуситу, в результаті чого було виписано 8,3 мільйона рецептів	Огляд

ГБРС — гострий бактеріальний риносинусит; ГРС — гострий риносинусит; СЛ — сімейний лікар.

Для розвитку гострого бактеріального риносинуситу розумно припустити, що це ускладнення (після) вірусного ГРС, у нещодавньому огляді описаний набір факторів, які роблять цей результат більш імовірним (таблиця 4.1.2.)<sup>(6)</sup>.

Також важливо розуміти природний розвиток нападів ГРС і спектр супутніх йому симптомів (рисунок 4.1.3). Можна помітити, що велика частина симптомокомплексу

зникає до 7-го дня, але виділення з носа та кашель можуть тривати ще 3–4 дні (рисунок 4.1.3). Ясно, що більшість симптомів, однак, зникають до 5-го дня та що в цілому неможливо встановити відмінність між бактеріальними й небактеріальними до цього часу, хоча ймовірність бактеріальної інфекції зростає, якщо спостерігається погіршення симптомів після 5-го дня<sup>(6)</sup>. Однак деякі рекомендації вказують на те, що симптоми повинні тривати довше, перш ніж бактерії будуть залучені до процесу<sup>(7)</sup>. Недавній огляд і мета-аналіз показують, що відсоток бактеріальної інфекції є трохи вищим, ніж вважалося раніше, але визнають складність діагностики як в рентгенологічному діагнозі, так і в аномальних результатах, пов'язаних із наявністю непатогенних бактерій і методами відбору проб на бактерії, які можуть припускати різні рівні інфікування або зараження. Вони виявили, що навіть при застосуванні найсуворіших клінічних і рентгенологічних критеріїв тільки 53 % культур є позитивними на патогенні бактерії. Вони рекомендують провести подальші дослідження<sup>(8)</sup>.

Цілком очевидно, що бактеріальний риносинусит значно переоцінюється при одночасному надмірному використанні як діагностичних засобів, так і антибіотиків, причому до 60 % пацієнтів отримують курс антибіотиків на 1-й день захворювання<sup>(9–11)</sup>. Крім того, раннє застосування антибіотиків практично не впливає на розвиток ускладнень ГРС<sup>(12–14)</sup>.

#### 4.1.3. Звернення по медичну допомогу при ГРС

Пацієнти зі звичайною застудою та післявірусним риносинуситом часто звертаються по допомогу до свого СЛ.

У трирічному дослідженні «випадок-контроль» голландської популяції van Gageldonk-Lafeber (Ван Гагелдонк-Лафебер) підрахував, що щорічно 900 000 окремих пацієнтів (545/10 000 пацієнто-років) консультувалися зі своїм лікарем з приводу гострої інфекції дихальних шляхів і що найбільш поширеною етіологією була вірусна інфекція<sup>(15)</sup>.

Таблиця 4.1.2. Провокуючі фактори для гострого бактеріального риносинуситу.

**Стоматологічні:** інфекції та маніпуляції

**Ятрогенні причини:** операції на навколоносових пазухах, назогастральні зонди, тампонада носа, штучна вентиляція легень

**Імунодефіцит:** зараження вірусом імунодефіциту людини, дефіцит імуноглобулінів, порушення циліарної рухливості: куріння, муковісцидоз, синдром Картагенера, синдром нерухомості війок

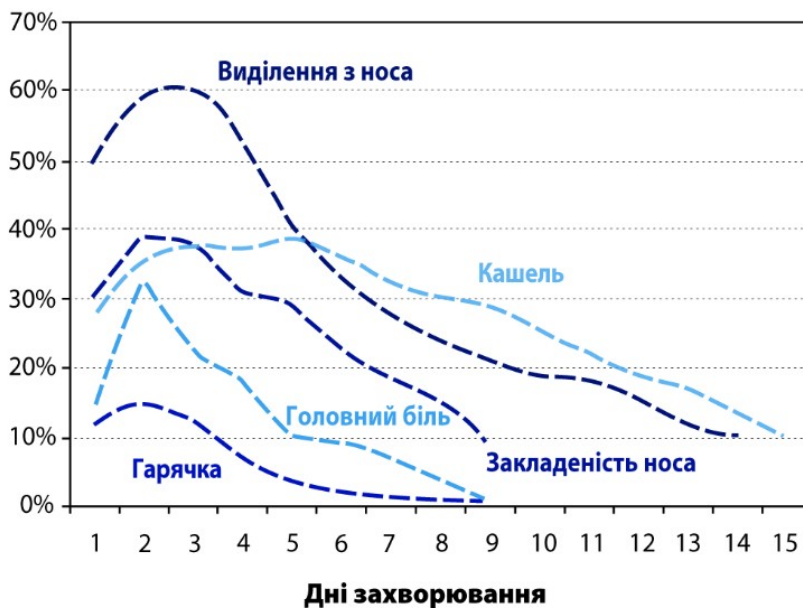
**Механічна непрохідність:** викривлення носової перегородки, поліпи носа, гіпертрофія носових раковин, пухлина, травма, чужорідне тіло, гранулематоз з поліангіїтом

**Набряк слизових оболонок:** попередня вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, алергічний риніт, вазомоторний риніт

У США в період з 2000 по 2009 рік гострий риносинусит був діагностований у 0,5 % (95 % довірчий інтервал (ДІ), 0,4 %–0,5 %) всіх амбулаторних відвідувань серед дорослих, у середньому 19,4 відвідувань (95 % ДІ, 16,5–22,3) на 1000 дорослих, і це не змінилося протягом періоду дослідження<sup>(16)</sup>. У нещодавно оприлюдненій голландській статті була виявлена порівнянна цифра з використанням двох різних голландських реєстрів СЛ; частота консультацій з приводу гострого риносинуситу становить 18,8–28,7 на 1000 пацієнто-років. Оскільки ці реєстри не проводять чіткого розмежування між ГРС і ХРС, частина цих консультацій могла би бути присвячена ХРС. Медикаментозне лікування було призначено більш ніж у 90 % випадків<sup>(17)</sup>.

Глобальний аналіз показує, що неуточнена інфекція верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) є найбільш поширеною причиною для консультацій в країнах, що розвиваються, та другою за поширеністю причиною для консультацій. На відміну від цього, гострий риносинусит не був уточнений лікарями-консультантами, хоча пацієнти оцінили його як тринадцяту найбільш поширену причину звернення по медичну допомогу<sup>(18)</sup>. Дуже детальне дослідження активності в австралійській первинній медичній допомозі показало, що гострий/хронічний риносинусит становить 0,8 % від загального числа проблем, але зустрічається в 1,3 % консультацій (до первинної медичної допомоги пацієнти часто звертаються з більш ніж однією клінічною проблемою)<sup>(19)</sup>.

Рисунок 4.1.3. Симптоми звичайної застуди.



Однак важко бути точним щодо поширеності: критерії діагностики різняться залежно від місця й оточення. Первинна медична допомога, за самою своєю природою, надається переважній більшості пацієнтів з гострими респіраторними інфекціями, однак діагностичне маркування та подальше кодування не завжди точні, оскільки не вдається провести відмінність між гострим і хронічним риносинуситом<sup>(17)</sup>. Так само пацієнти, які звертаються до академічних центрів передових технологій, мають нижчі діагностичні показники, ймовірно, через більш суворий діагностичний підхід<sup>(20)</sup>. Таким чином, будь-яка оцінка захворюваності та поширеності повинна бути значною мірою виведена з аналізу даних, зібраних ретроспективно при наданні рутинної клінічної допомоги або зібраних проспективно.

Недавнє дослідження показує, що як поширеність вірусів, так і кліматичні фактори впливають на вираженість захворювання грипозного типу, припускаючи, що слід очікувати коливань у варіабельності кількості звернень<sup>(21)</sup>. Вивчення звичок призначення ліків може також прояснити те, яка реальна поширеність пацієнтів з ГРС, які звертаються по медичну допомогу, у загальній популяції. Ретроспективне дослідження 3,7 мільйона пацієнтів показало, що 74359 пацієнтів пройшли консультацію з приводу ГРС протягом дворічного часового періоду, що передбачає частоту консультацій 1 % населення на рік<sup>(22)</sup>. Лонгітудинальне дослідження 856 стажерів первинної медичної допомоги в Австралії (108759 індивідуальних консультацій з 169303

проблемами/діагнозами) виявило поширеність 0,9 % гострого риносинуситу з усіх проблем або 1,39 % індивідуальних консультацій<sup>(23)</sup>.

У ході одномоментного дослідження, яке включало СЛ з двох країн Північної Європи, двох країн Прибалтики та двох країн Латинської Америки, протягом трьох тижнів у січні 2008 року реєстрували пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів (ІДШ). Загалом 618 СЛ зареєстрували 33273 пацієнтів з ІДШ, із яких 1150 (3,46 %) були визнані гострими післявірусними або гострими бактеріальними риносинуситами за визначенням EPOS. Більше 50 % пацієнтів з гострим риносинуситом мали симптоми протягом <5 днів і більшість із них не мала лихоманки<sup>(24)</sup>.

Широка варіабельність діагностичних показників може також вказувати на географічні фактори, вартість або доступність медичного обслуговування, діагностичні норми в різних країнах, очікування пацієнтів, турботи пацієнтів, проблеми або переконання, а також клінічний досвід<sup>(24)</sup>.

Ця проблема ще більше посилюється та сплутується з помилковим діагностуванням, особливо мігрені<sup>(25-27)</sup>.

#### **4.1.4. Висновок**

Таким чином, важко дати точну оцінку поширеності ГРС. Вірусний ГРС (звичайна застуда) дуже поширений і було підраховано, що дорослі переносять від двох до п'яти, а школярі можуть переносити від семи до 10 випадків на рік. Єдине наявне проспективне популяційне дослідження, яке оцінює післявірусний ГРС (і ГБРС) за визначенням EPOS, вказує на поширеність 18 %<sup>(3)</sup> і те, що (післявірусний та ГБРС) ГРС, ймовірно, є причиною 1–2 % консультацій у первинній медичній допомозі. Ретельно побудовані проспективні епідеміологічні дослідження з достовірними діагнозами ГРС можуть дати більш ясну картину реального тягаря ГРС.



Рисунок 4.2.1. Дельфі: У діагностиці рецидивуючого гострого риносинуситу ви покладаєтеся: Лише на анамнез?

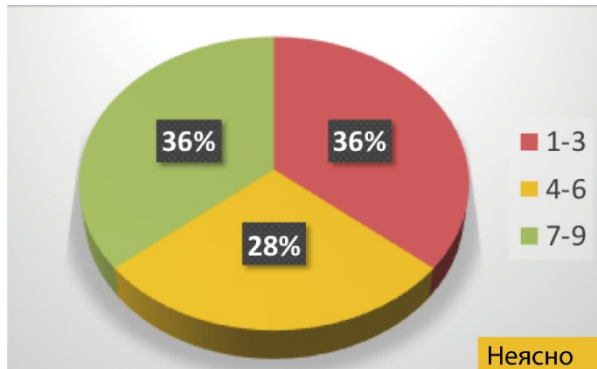


Рисунок 4.2.2. Дельфі: У діагностиці рецидивуючого гострого риносинуситу ви покладаєтеся: Анамнез + позитивні об'єктивні дані, тобто ендоскопію та/або КТ?

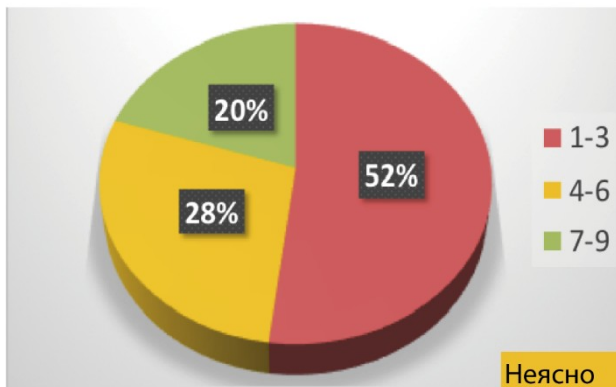


Рисунок 4.2.3. Дельфі: У діагностиці рецидивуючого гострого риносинуситу: Чи необхідно обстежити пацієнта за допомогою комп'ютерної томографії навколосинових пазух під час (або незабаром після) гострого епізоду, якщо не було проведено ендоскопію?

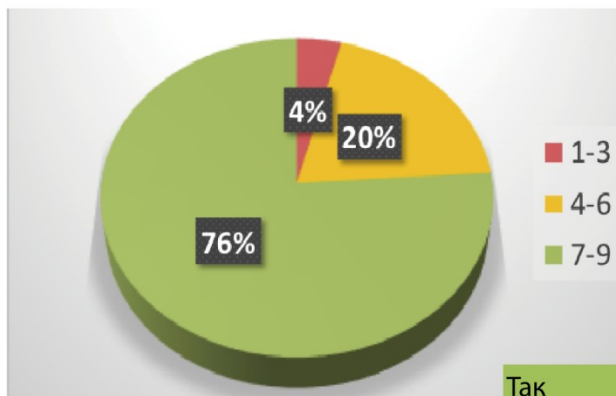


Рисунок 4.2.4. Дельфі: У діагностиці рецидивуючого гострого риносинуситу: Чи необхідно обстежити пацієнта за допомогою комп'ютерної томографії навколоносових пазух під час (або незабаром після) гострого епізоду, якщо ендоскопію було проведено та вона є нормальною?

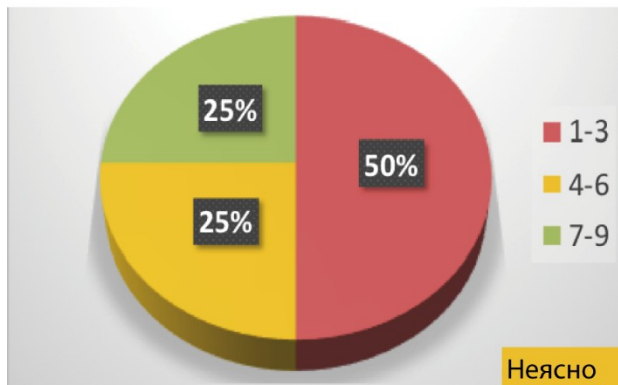
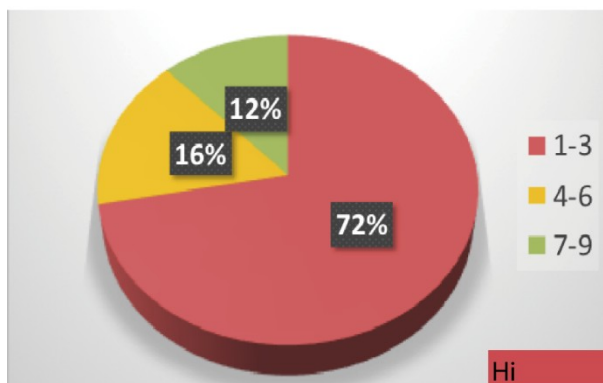


Рисунок 4.2.5. Дельфі: У діагностиці рецидивуючого гострого риносинуситу: Чи необхідно обстежити пацієнта за допомогою комп'ютерної томографії навколоносових пазух під час (або незабаром після) гострого епізоду, якщо ендоскопію було проведено та вона не є нормальною?



## 4.2. Рецидивуючий ГРС (РГРС)

РГРС визначається як  $\geq 4$  епізодів на рік з інтервалами без симптомів<sup>(7, 28–30)</sup>. Кожен епізод повинен задовольняти критерії гострого післявірусного (або бактеріального) риносинуситу. Рецидивуючий ГРС можна вважати відмінним від ГРС та ХРС. Згідно з даними з бази даних медичних звітів для 13,1 мільйона пацієнтів з 2003 по 2008 рік, було повідомлено, що моментна поширеність рецидивуючого ГРС становить 0,035 %, що є значно нижчим, ніж у ГРС<sup>(31)</sup>. Однак у дослідженні Hoffmans et al. тільки чотири з 5574 пацієнтів з ГРС, які відвідали свого СЛ, відповідали цій класифікації<sup>(17)</sup>. Питання про те, чи слід вважати РГРС однією з форм гострої хвороби або ХРС, вимагає подальшого обговорення.

Lee et al.<sup>(32)</sup> підкреслили діагностичну проблему, коли мова йде про РГРС, і це пов'язано з відносною недостатньою обізнаністю, а також одиничними діагнозами, поставленим різними медичними працівниками.

У більшості випадків ендоскопія чиста й КТ навколососових пазух не показують будь-якого значного потовщення слизової оболонки<sup>(33)</sup>. Керівна група EPOS2020 рекомендує мати принаймні один доведений діагноз післявірусного ГРС за допомогою ендоскопії та/або комп'ютерної томографії, перш ніж розглядати діагноз РГРС (рисунки 4.2.1.-4.2.5.).

## 4.3. Фактори, пов'язані з ГРС і РГРС

Існує багато факторів, які впливають на ГРС, і цілком імовірно, що багато людей, які страждають від нападів ГРС, мають більше одного сприяючого фактора. У недавньому дослідженні, проведеному на основі анкетування в Нідерландах, факторами, які призводять до підвищення ймовірності розвитку ГРС, були: діагноз ХРС, поставлений лікарем, алергічний риніт, жіноча стать, екзема, свербляча висипка та куріння. Збільшення віку було захисним фактором<sup>(3)</sup>. У Нідерландах неєвропеїдна етнічна приналежність також була захисним фактором, але це явно залежить від інших факторів, як, наприклад, у дослідженні з США, бути європеїдом було захисним фактором<sup>(34)</sup>, що вказувало на те, що фактори ризику мають різний вплив у різних місцях. Дані про сприятливі фактори при РГРС<sup>(35)</sup> обмежені, хоча більшість епізодів з'являються після вірусного ГРС, а деякі пацієнти мають імунodefіцит<sup>(36, 37)</sup>, головним чином дефіцит IgA і загальний варіабельний імунodefіцит<sup>(38–40)</sup>.

### 4.3.1. Вплив навколишнього середовища

Використовуючи узгоджену схему дослідження «випадок-контроль», проведеного в голландській популяції в період з 2000 по 2003 рік, van Gageldonk- Lafeber et al.<sup>(41)</sup> повідомили, що вплив людини(ей) з респіраторними скаргами всередині або поза безпосереднім домашнім господарством є незалежним фактором ризику для звернення до свого СЛ з гострою інфекцією дихальних шляхів (скориговане співвідношення шансів (СШ)=1,9 та скориговане СШ = 3,7 відповідно). І навпаки, пацієнти з дітьми середнього шкільного віку, які мали вогкість чи плісняву вдома або піддавалися впливу пасивного куріння, рідше відвідували свого СЛ порівняно з тими, хто не мав дітей, плісняви чи вогкості або впливу пасивного куріння відповідно. Підвищений рівень вогкості, але не пліснява, в домашніх умовах був пов'язаний із риносинуситом<sup>(42)</sup>. Повідомлялося про сезонні тенденції в проявах ГРС. Цього, звичайно, слід очікувати й це є загальновідомим та не потребує ускладнення, оскільки гострі вірусні інфекції є найбільш поширеною причиною інфекцій верхніх дихальних шляхів, включно з гострим риносинуситом<sup>(43)</sup>. Стало ясно, що погодні умови стають усе більш мінливими, що буде впливати на багато з виявлених на сьогодні факторів ризику<sup>(21, 44)</sup>.

У дослідженні інфекцій дихальних шляхів Neumark et al. повідомили про сезонні коливання рівня захворюваності на риносинусит з 1999 по 2005 рік, причому в першому кварталі кожного року рівень захворюваності зростає<sup>(45)</sup>. Щодо гострих респіраторних захворювань у період з 2000 по 2003 рік van Gageldonk-Lafeber et al. повідомили про такі ж сезонні тенденції, як і в дослідженні Neumark<sup>(15)</sup>. Порівняно з липнем-вереснем, van Gageldonk-Lafeber et al. повідомили, що відносний ризик розвитку гострого респіраторного захворювання склав 2,9 (95 % ДІ: 2,8–3,0) у січні-березні, 1,8 (95 % ДІ: 1,7–1,9) у жовтні-грудні та 1,4 (95 % ДІ: 1,3–1,5) у квітні-червні. У ході перевірки ускладнень ГРС Vabar-Craig et al. повідомили, що 69 % пацієнтів були госпіталізовані протягом зимових місяців з листопада по квітень<sup>(12)</sup>. Аналогічна картина відзначалася при тяжких загостреннях ХРС<sup>(46)</sup> та інфекціях верхніх дихальних шляхів<sup>(47)</sup>. Повідомлялося про те, що зміни клімату викликають біль у ділянці обличчя, аналогічну ГРС. Вітри чинук або фен – це погодні явища, при яких теплий вітер рухається швидко й з високим тиском потрапляє в певне місце. Зміни тиску, які відбуваються під час чинуку, можуть викликати біль у ділянці обличчя, подібну до тієї, яку відчувають при риносинуситі. Rudmik et al. повідомляють, що, порівняно з контролем, наявність бульозної деформації носової раковини та сфено-етмоїдальної комірки (комірки Оноді;  $p = 0,004$ ), а також більший розмір верхньощелепної пазухи (праворуч,  $p = 0,015$ ; зліва,  $p = 0,002$ ) пов'язані зі скаргами на головний біль, спричинений вітром чинук<sup>(47, 48)</sup>. Однак, оскільки оцінка за шкалою Ланда – Маккея (ЛМ) була вищою в контрольній групі, автори роблять висновок, що ХРС навряд чи асоціюється з болем у ділянці обличчя, індукованим вітром чинук. Вплив забруднення атмосферного повітря<sup>(49–51)</sup>, подразників, які використовуються в приготуванні фармацевтичних препаратів<sup>(52)</sup>, під час фотокопіювання<sup>(53)</sup> й диму лісових пожеж<sup>(54)</sup> були пов'язані зі збільшенням поширеності симптомів ГРС. Велике значення в сезонності ГРС має наявність ХРС, який може призводити до ГРС, особливо в зимові місяці, тоді як ГРС був більш поширений у тих, хто не мав ХРС у весняні місяці<sup>(55)</sup>. Це дослідження також кількісно оцінювало вплив відсутності наявності ХРС в попередньому анамнезі порівняно з тими, хто мав ХРС у попередньому та поточному анамнезі, демонструючи збільшення градієнта захворюваності, також присутнього в тих, хто ніколи, колись (1,01) або досі палить (1,53), має симптоми астми, діагноз алергічного риніту (1,36), мігрені (1,55), тривоги (0,96–1,29), операції на навколосових пазухах (1,46–1,74), європеїдного походження (1,5) і жіночої статі (1,35). В цілому були отримані аналогічні результати у дослідженні, проведеному в Нідерландах<sup>(3)</sup>. Огляд літератури De Sario et al. Описав роль нашого мінливого клімату, забруднення навколишнього середовища, температури, лісових пожеж і піщаних бурей, які можуть діяти синергічно, створюючи проблему для тих, хто страждає від респіраторних захворювань<sup>(44)</sup>.

#### 4.3.2. Анатомічні фактори

Аномалії, які спостерігаються при радіологічних дослідженнях, часто зустрічаються у здорової популяції. Два недавніх дослідження, одне в Японії та одне в Нідерландах, повідомили про результати радіологічних досліджень у здорових популяціях і виявили значні відсоткові показники, які можуть бути неправильно витлумачені як аномалії, що вказують на ГРС або ХРС. Голландське дослідження виявило деякі аномалії (ЛМ >0) у 43 % населення, а 14 % мали оцінку за шкалою ЛМ  $\geq 4$ , що вказує на ГРС або ХРС<sup>(56)</sup>. Японське дослідження проводилося в популяції літнього віку й виявило 17 % з оцінкою за шкалою ЛМ > 0 і 7,4 % з оцінкою  $\geq 4$  відповідно<sup>(57)</sup>.

Було висловлено припущення про те, що анатомічні варіації найімовірніше матимуть причинно-наслідкове значення у пацієнтів з РГРС<sup>(33, 58-60)</sup> з найчастіше вказаними інфраорбітальними комірками та бульозною деформацією носової раковини. У невеликому ретроспективному дослідженні КТ у 36 пацієнтів з РГРС порівняно з 42 у контрольній групі оцінка за шкалою ЛМ склала 2,25 у групі РГРС порівняно з 1,27 у контрольній групі, що особливо пов'язано з наявністю інфраорбітальних комірок<sup>(58)</sup>. Однак наявність анатомічного варіанту не корелювала з картиною запалення в невеликому ретроспективному дослідженні<sup>(60)</sup>. Було показано, що ендоскопія та комп'ютерна томографія проводяться рідше, ніж при ХРС, – 9,2 % у перші три роки та 40 % у перші чотири роки відповідно<sup>(31)</sup>.

На завершення слід зазначити, що існують обмежені дані, які зіставляють анатомічні фактори з (рецидивуючим) ГРС. Аномалії, які спостерігаються при радіологічних дослідженнях, також часто зустрічаються у здорової популяції.

*Було висловлено припущення, що анатомічні варіації з більшою ймовірністю матимуть причинно-наслідкове значення у пацієнтів з РГРС.*

#### **4.3.3. Одонтогенні інфекції**

У літературі повідомлялося про одонтогенні інфекції або інфекції, що походять зі стоматологічних джерел, які викликають гострий верхньощелепний синусит. Vomeli et al. повідомили, що ороантральна фістула та пародонтит плюс або виступаючий корінь зуба, або періапикальний абсцес були значною мірою визначені як джерела гострого верхньощелепного синуситу<sup>(61)</sup>. Крім того, вони показали, що чим більше ступінь помутніння рідини та потовщення слизової оболонки, тим вище ймовірність наявності джерела зубної інфекції, яке можна визначити. У радіологічному дослідженні верхньощелепної пазухи в літніх пацієнтів з зубами та без зубів із залученням комп'ютерної томографії (КТ) Mathew et al. повідомили про більш високу поширеність потовщень слизової оболонки (74,3 у порівнянні з 25,6;  $p < 0,05$ ) і слизових кіст (2,1 % у порівнянні з 0) у пацієнтів з зубами порівняно з контрольною групою без зубів, але більшість цих аномалій можна вважати хронічними<sup>(62)</sup>. Недавній ретроспективний аналіз з Фінляндії показує, що близько 15 % ГРС можуть бути одонтогенними за своєю природою<sup>(63)</sup>.

*У пацієнтів з (рецидивуючим) ГРС слід враховувати одонтогенні джерела інфекцій.*

#### **4.3.4. Алергія**

Роль алергії в ГРС є предметом численних суперечок, у яких літературні джерела і підтримують, і заперечують роль алергії у схильності до ГРС<sup>(64)</sup>. Schatz et al. повідомили, що ймовірність розвитку епізоду ГРС у пацієнтів з ринітом була в 4,4 рази вище, ніж у здорових пацієнтів з контрольною групою<sup>(65)</sup>. Основна складність полягає у високій поширеності, з якої близько 30 % залежить від локалізації алергії в популяції в усьому світі<sup>(66-70)</sup>. У 1989 році Savolainen (Саволайнен) повідомив, що у 25 % з 224 пацієнтів з гострим верхньощелепним синуситом була алергія, підтверджена опитувальником алергії, шкірною пробою та мазками з носа, а ще в 6,5 % пацієнтів була ймовірна алергія<sup>(71)</sup>. Однак при порівнянні пацієнтів з алергією і без неї не було виявлено ніяких відмінностей в кількості попередніх епізодів ГРС, а також бактеріологічних і рентгенологічних даних, які свідчать про те, що наявність алергії може бути випадковою.

У порівняльному дослідженні «випадок-контроль» за участі пілотів військово-повітряних сил Ізраїлю Ulanovski (Улановський) повідомив, що 33 % пілотів з АР в анамнезі та 21 % з контрольною групою мали один або кілька епізодів ГРС ( $p = 0,09$ )<sup>(72)</sup>. У

2009 році Pant et al. провели аналіз алергії при риносинуситі. Відповідно до вищенаведених літературних джерел, вони дійшли висновку, що існує недостатньо доказів для підтвердження сезонного або цілорічного АР як значного фактору схильності до ГРС<sup>(73)</sup>. Lin et al. повідомили, що діти з atopією були більш схильні до розвитку ГРС<sup>(74)</sup>. Вони повідомили, що діти з atopією та ГРС повідомляють про значно сильніші симптоми (включно з запамороченням, чханням, хрипінням, свербіжем або печінням у очах, кон'юнктивітом і сльозотечею), а також про значно вищі рівні тривоги, задишку, відчуття стиснення у грудях і нижчу пікову швидкість вдиху через ніс, ніж діти без atopії з ГРС. Більш пізні дослідження, проведене серед дітей, показало, що, хоча ГРС був поширений у досліджуваній популяції, не було ніякої різниці в частоті розвитку між тими, хто був сенсibilізований до пилку трав, і тими, хто не був сенсibilізований, але що найбільш поширеним фактором ризику була гостра вірусна інфекція<sup>(75)</sup>. Нам не відомо про дослідження, які оцінюють роль алергії при РГРС.

*Таким чином, мало що підтверджує наявність алергічного риніту як фактора ризику розвитку ГРС.*

#### **4.3.5. Циліарна недостатність**

Циліарна недостатність виявилася особливістю як вірусного, так і бактеріального риносинуситу<sup>(1)</sup>. Це включає в себе як втрату війок і циліарних клітин, так і порушення нормального мукоциліарного потоку. Куріння та алергія були залучені до порушення функції війок. Дійсно, порушення мукоциліарного кліренсу в пацієнтів з АР робить їх схильними до розвитку ГРС<sup>(76)</sup>.

Циліарна недостатність також була пов'язана з курінням сигарет. Дослідження *in vitro* показали, що конденсат сигаретного диму та екстракт сигаретного диму погіршують циліогенез дозозалежним чином<sup>(77)</sup>. Клінічні дослідження також показали, що вплив пасивного куріння підвищує рівень матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), желатинази, пов'язаний із моделюванням тканин, який є значно підвищеним у виділеннях з носа в дітей<sup>(78)</sup>, які піддаються впливу пасивного куріння. Оскільки підвищене вироблення ММП-9 було виявлене при гострій алергічній реакції в носі та легенях, наслідки залучення ММП-9, циліарної функції, алергічної реакції та куріння при ГРС потребують подальшого вивчення.

#### **4.3.6. Куріння**

Існують обмежені дослідження впливу куріння на ГРС. Використовуючи дані Національного анкетування з питань здоров'я в США у 1970 році та після виключення сімей із дітьми з хронічними респіраторними захворюваннями, Бонем і Вілсон (Bonham і Wilson) повідомили, що діти з сімей із одним або декількома дорослими курцями мали значно більш обмежену активність і більше днів постільного режиму, ніж діти з сімей, у яких дорослі не палять<sup>(79)</sup>. Виявилось, що ця відмінність пов'язана з тим, що діти з сімей з активними курцями мали більше епізодів гострих респіраторних захворювань (включно з ГРС). Порівняні значущі результати були отримані при порівнянні сімей, у яких щодня викурювали 45 сигарет і більше, з сім'ями, у яких дорослі не палять. Автори дійшли висновку, що більш високе споживання сигарет було пов'язане з підвищеною схильністю до розвитку гострих респіраторних захворювань. У характеристичному дослідженні за участі 76 дітей з гострим риносинуситом віком від 4 до 18 років Ейгор і Башак (Eyigör і Başak) повідомили, що 51,3 % (39 пацієнтів) піддавалися впливу пасивного куріння і 2,6 % (два пацієнти) були активними курцями<sup>(80)</sup>. Ґрунтуючись на цій популяції, автори дійшли висновку, що вплив активного або пасивного куріння є фактором схильності до розвитку ГРС. У дослідженні, що характеризує респіраторні симптоми в дорослих працівників пошти в Загребі, Хорватія, поширеність риносинуситу

в активних курців становила 53,1 % порівняно з 26,4 % тих, хто не палить, хоча не було ніякої інформації про те, чи був риносинусит рецидивуючим гострим або хронічним за своєю природою<sup>(81)</sup>.

Було показано, що активне й пасивне куріння змінює нормальну бактеріальну флору, присутню в носоглотці, що призводить до колонізації більшої кількості потенційних патогенів, ніж у тих, хто не палить<sup>(82)</sup>. Також було виявлено, що після припинення куріння мікробна популяція повертається до того ж рівня, що й у тих, хто не палить<sup>(83)</sup>. Вплив програм відмови від куріння на захворюваність і поширеність ГРС невідомий. Дослідження *in vitro* та *in vivo* нещодавно виявили підвищене вироблення ММП-9 у дітей, які зазнали впливу пасивного куріння<sup>(78)</sup>, і підвищену активацію комплементу в клітинах респіраторного епітелію людини та мишей, які зазнали впливу екстракту сигаретного диму<sup>(84)</sup>. Не відомо, чи підвищене вироблення ММП-9 або активація комплементу внаслідок впливу сигаретного диму зумовлює схильність до розвитку ГРС, тому це вимагає подальшого вивчення. Пізніші дослідження підтверджують негативний вплив куріння<sup>(55)</sup>.

*Активне та пасивне куріння зумовлює схильність до розвитку (Р)ГРС.*

#### **4.3.7. Ларингофарингеальний рефлюкс**

Про зв'язок між ГРС та ларингофарингеальним рефлюксом мало що відомо. Згідно з оглядом Pacheco-Galván et al., епідеміологічні дослідження, проведені в період з 1997 по 2006 рік, виявили значущий зв'язок між гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) та риносинуситом<sup>(85)</sup>. Проте в недавньому системному огляді Flook і Kumar виявили лише слабкий зв'язок між кислотним рефлюксом, назальними симптомами та ГРС<sup>(86)</sup>. Роль рефлюксу при ГРС залишається неясною<sup>(87)</sup>.

#### **4.3.8. Тривожність та депресія**

Погане психічне здоров'я або тривожність та депресія були значною мірою пов'язані з ГРС. У дослідженні за участі 47202 студентів коледжу віком від 18 до 24 років, Adams et al. повідомили, що поширеність гострих інфекційних захворювань, які включали бронхіт, вушну інфекцію, риносинусит і фарингіт, коливалася від 8 % до 29 %, у той час як поширеність тривожності та депресії коливалася від 12 % до 20 % відповідно<sup>(88)</sup>. Важливо усвідомлювати суперечливий вплив куріння, оскільки воно сприяє розвитку ГРС, а також тривожності/депресії. Ті, хто кидають палити, демонструють поліпшення настрою та якості життя при зниженні рівня тривожності та депресії<sup>(89)</sup>.

#### **4.3.9. Супутні хронічні захворювання**

Супутні хронічні захворювання (бронхіт, астма, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет або рак) у дітей були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ГРС, вторинного відносно грипу. Loughlin et al. повідомили, що загальний рівень захворюваності на ГРС після грипу коливався від 0,9 до 1,3 у дітей віком від 0 до 14 років. У той час як частота ГРС після грипу в здорових дітей віком 5–14 років становила 1,2 (95 % ДІ: 0,9–1,5), у дітей з хронічним захворюванням вона зросла до 3,1 (95 % ДІ: 1,5–5,8) (співвідношення частоти: 2,7 (95 % ДІ: 1,5–5,4)). Можливо, необхідно посилити спостереження за дітьми з хронічними захворюваннями, у яких розвивається грип<sup>(90)</sup>.

#### **4.3.10. Висновок**

Оцінка факторів схильності до розвитку ГРС проводиться рідко. Є деякі ознаки того, що анатомічні аномалії можуть зумовлювати схильність до розвитку ГРС. Активне й пасивне куріння зумовлює схильність до розвитку ГРС і є деякі ознаки того, що супутнє хронічне захворювання може збільшити ймовірність розвитку ГРС після

зараження грипом. Інші потенційні фактори, такі як алергія та ГЕРХ, судячи з усього, не зумовлюють схильність до розвитку ГРС.

#### **4.4. Патофізіологія ГРС**

ГРС можна поділити на гострий вірусний риносинусит, післявірусний риносинусит і гострий бактеріальний риносинусит. ГБРС часто передує гострий вірусний риносинусит або звичайна застуда<sup>(91)</sup>. На додаток до штаму та вірулентності окремих вірусів, тяжкість і патогенез ГРС сильно залежать від факторів організму або сприяючих умов, таких як вік, параметри захисту організму або імунodefіцит, попередня інфекція або імунізація, уже наявне запалення слизової оболонки, викликане впливом алергенів, патогенів або інших факторів ризику навколишнього середовища, а також анатомічна деформація носа та навколоносових пазух.

Патогенез і патофізіологія ГРС вивчені недостатньо. Це в основному пов'язано з відсутністю проспективних клінічних та лабораторних досліджень серед пацієнтів, які би проводилися в період природного перебігу ГРС. У літературі більшість описаних досліджень було проведено за участі добровольців, дослідження людських тканин *in vitro* або клітинних ліній, а також піддослідних тварин. Ці результати ще не були підтверджені в пацієнтів, які природним шляхом заразилися вірусною інфекцією або ГРС.

ГРС теоретично можна поділити на вірусний (звичайна застуда) і післявірусний риносинусит. Невелика підгрупа ГРС спричиняється бактеріями (ГБРС). Патогенез і запальні механізми вірусної та післявірусної інфекції, а також ГБРС (якщо вони виникають) можуть значною мірою перекриватися, як і їхня клінічна картина.

*ГРС теоретично можна поділити на вірусний (звичайна застуда) і післявірусний риносинусит, а також невелику підгрупу гострого бактеріального риносинуситу.*

##### **4.4.1. Вірусний риносинусит**

Вірусний риносинусит (або звичайна застуда) – це гострий риніт, спричинений респіраторними вірусами, такими як риновірус (РВ), респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ), вірус грипу (ВГ), коронавірус (КорВ), вірус парагрипу (ВПГ), аденовірус (АдеВ) та ентеровірус (ЕВ)<sup>(35, 91, 92)</sup>. РВ і КорВ є найбільш поширеними вірусами, виділеними від дорослого ГРС, на частку яких припадає приблизно 50 % діагностики вірусного ГРС<sup>(93)</sup>. У дітей існує більш широкий спектр відповідальних вірусів, тобто крім риновірусів і коронавірусів можна також очікувати виявлення РСВ, вірусів парагрипу та аденовірусів. Географічно існують і інші віруси, виділені від пацієнтів з ГРС, наприклад, людський бокавірус часто виділяють з випадків ГРС<sup>(94)</sup>. Завдяки новій розробці більш чутливих і високопродуктивних методів виявлення та скринінгу вірусів можна виявити кілька вірусів. Однак у клінічній практиці відносно важко виявити ключові віруси, які спричиняють або погіршують ГРС.

*Післявірусний ГРС і ГБРС часто передують гострому вірусному риносинуситу або звичайній застуді.*

##### **4.4.1.1. Епітелій носової порожнини**

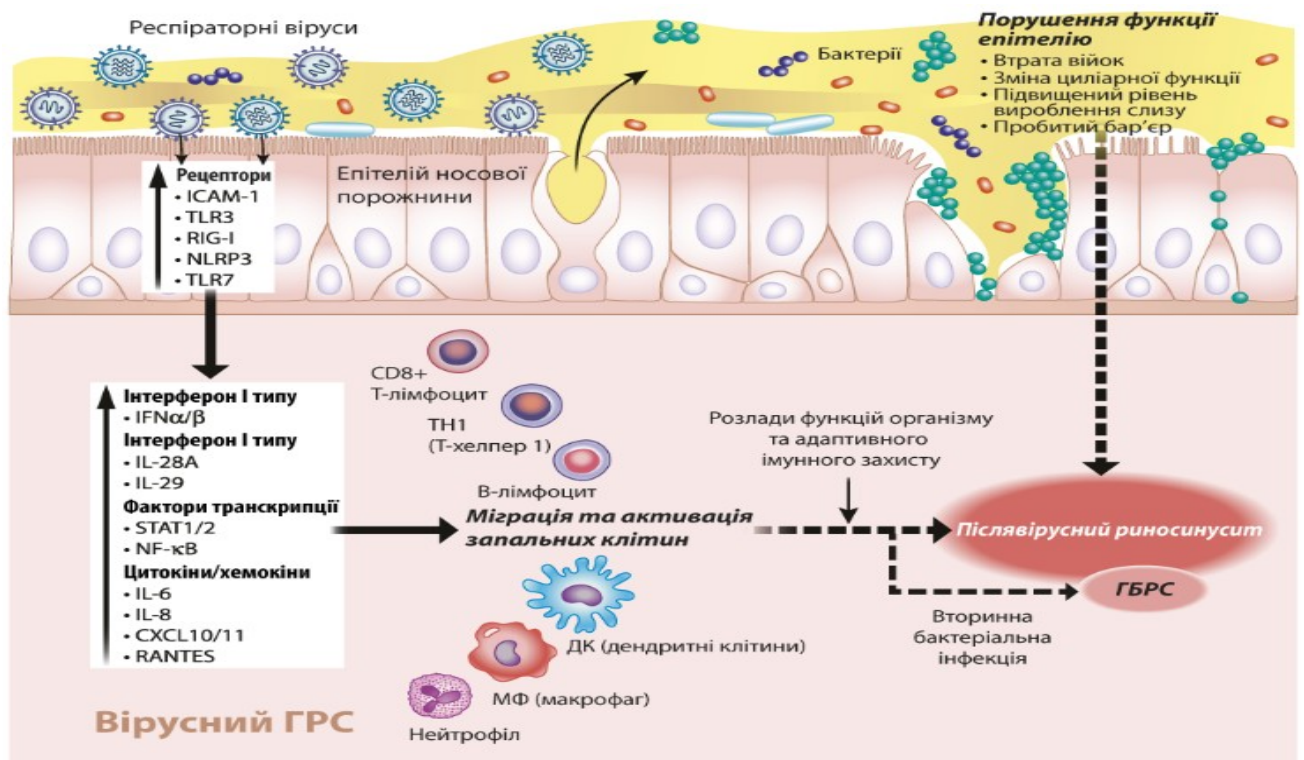
###### **Рецептори**

Епітелій носової порожнини є основним порталом входу для респіраторних вірусів і безпосередньою мішенню для вірусної реплікації в дихальних шляхах<sup>(95–98)</sup>. Він також є активним компонентом початкових реакцій організму на вірусну інфекцію. Епітеліальні клітини носової порожнини мають різні рецептори, які визначають певні віруси, наприклад, молекула міжклітинної адгезії (ICAM-1)<sup>(99, 100)</sup>, толл-подібний рецептор 3 (TLR3)<sup>(101)</sup>, сіалові кислоти, приєднані  $\alpha$ -2,3-глікозидними зв'язками ( $\alpha$ -2,3-SA)/ $\alpha$ -2,6-SA, які містять рецептори<sup>(102)</sup>, ген-1, який індукується ретиноєвою кислотою (RIG-1,



також відомий як DDX58)<sup>(101, 103)</sup>, а також MDA4 (також відомий як IFI1)<sup>(103)</sup>. При зараженні вірус проникає через рецепторно-опосередкований ендцитоз з подальшою експресією та реплікацією вірусного геному протягом декількох годин після зараження<sup>(99, 104, 105)</sup> (рисунок 4.4.1.).

Рисунок 4.4.1. Носовий епітелій є основним порталом проникнення респіраторних вірусів, а також активним компонентом початкових реакцій організму на вірусну інфекцію. Каскад запалення, ініційований епітеліальними клітинами порожнини носа, призводить до пошкодження інфільтруючими клітинами, спричиняючи набряк, застій, екстравазацію рідини, утворення слизу та обструкцію навколоносових пазух у процесі, який зрештою призводить до післявірусного ГРС або навіть ГБРС.



Епітелій носової порожнини є основним порталом входу для респіраторних вірусів і безпосередньою мішенню для вірусної реплікації в дихальних шляхах. Він служить механічним бар'єром для захисту від факторів навколишнього середовища, мікроорганізмів і токсинів, а й також бере участь як у вроджених, так і в адаптивних імунних реакціях.

Зараження РВ може посилювати експресію ICAM-1 через IL-1 $\beta$  і ядерний фактор (ЯФ)  $\kappa$ B-залежних механізмів, безпосередньо підвищуючи інфекційність та сприяючи запальній клітинній інфільтрації<sup>(100, 106, 107)</sup>. В епітелії поліпа носа більш висока експресія  $\alpha$ -2,3-SA і  $\alpha$ -2,6-SA призведе до проникнення більшої кількості вірусу пташиного та сезонного грипу, ніж у нормальній слизовій оболонці носа<sup>(108)</sup>. У культурі *in vitro* диференційованих назальних, трахеальних і бронхіальних клітин рецептори  $\alpha$ -2,3-SA і  $\alpha$ -2,6-SA розташовувалися у в'їчастих і нев'їчастих клітинах відповідно<sup>(109)</sup>. Таким чином, вірус грипу, найімовірніше, націлений на нев'їчасті клітини в носовій порожнині, оскільки рецептор  $\alpha$ -2,6-SA присутній як у носовій порожнині, так і в трахеї<sup>(110)</sup>.

### Імунна відповідь

Епітелій порожнини носа не тільки служить механічним бар'єром для захисту від факторів навколишнього середовища, мікроорганізмів і токсинів, а й бере участь як у вроджених (неспецифічних), так і в адаптивних імунних реакціях. Псевдостратифікований поверхневий епітелій дихальних шляхів може бути пошкоджений різною мірою залежно від типу вірусів, а також може регенеруватися для відновлення своїх захисних функцій. Таким чином, взаємодія між епітелієм носової порожнини та інвазивними агентами відіграє ключову роль у прогресуванні захворювання та наступних імунних реакціях проти вірусу, тим самим сприяючи як тягарю захворювання, так і боротьбі з інфекцією епітелію носової порожнини.

Багато досліджень показують, що епітелій носової порожнини активно запускає вроджені імунні реакції, а також модулює адаптивний імунітет проти цих вірусів<sup>(95, 96, 111)</sup>. Специфічні для епітелію носової порожнини транскриптомні сигнатури можуть істотно впливати на спадні імунні реакції та гомеостаз, які визначають патологію респіраторних інфекцій і ускладнень<sup>(97, 112–114)</sup>. Крім того, респіраторні віруси також залучені до порушення цілісності війок і щільного з'єднання в епітеліальних клітинах дихальних шляхів через модуляцію білків ZO-1, клаудину-1 та оклюдину в епітеліальному бар'єрі дихальних шляхів<sup>(115–117)</sup>.

Клітини епітелію носової порожнини виявляють свій власний спектр імунних реакцій і активно запобігають пошкодженню дихальних шляхів патогенами<sup>(111, 118)</sup>. При інфікуванні вони не тільки вивільняють антимікробні поверхнево-активні речовини та слиз, щоб затримати передачу патогена в дихальних шляхах<sup>(114, 119)</sup>, але також експресують і секретують різні цитокіни й хемокіни, щоб стимулювати імунні реакції проти вторгнення патогенів у дихальні шляхи<sup>(120, 121)</sup>. У дослідженні *in vitro* зараження H3N2 (Ai- chi/7) первинних епітеліальних клітин носової порожнини людини було виявлено: 1) високоефективну динаміку вірусної реплікації, яка починається вже через чотири години після зараження (гпз); 2) позитивну регуляцію чотирьох основних рецепторів розпізнавання патогенів (ORPI) RIG-I, NLRP3, TLR3 і TLR7; 3) експоненціально підвищений рівень IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\beta$ , IL-28A і IL-29 (від 8 до 72 гпз) як на внутрішньоклітинній мРНК, так і на секретованому білку; 4) швидка продукція та вивільнення хемокінів IP-10, CXCL11 і RANTES, а також маркерів запалення, включно з IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  і TGF $\beta$  через 24–72 гпз; 5) показники пошкодження й загибелі клітин виявили стійке зниження життєздатності, цілісності й виживаності з 16 до 72 гпз. Ці результати кількісно продемонстрували взаємозв'язок вірусу з організмом, здатність передачі та вірулентність респіраторних вірусів у верхніх дихальних шляхах<sup>(111)</sup>.

### **Транскриптомні сигнатури**

Транскриптомні зміни інфікованих клітин епітелію носової порожнини виявили диференціальну регуляцію 11 мішеней (CD38, HERC5, HERC6, IFI6, IFI1, LGALS3BP, LY6E, MX1, PARP12, RTP4, ZBP1), які створюють грипоспецифічні сигнатури<sup>(122)</sup>. Таким чином, ці ключові транскриптомні сигнатури під час грипу ініціюються в порожнині носа, що підкреслює потенційне застосування реакції епітелію носової порожнини в швидкій та точній молекулярній діагностиці для ефективнішого виявлення грипу<sup>(98)</sup>. Крім того, нещодавні дослідження показали сильну експресію інтерферону лямбда (IFN- $\lambda$ , включно з IL-28A і IL29) як важливого фактора обмеження поширення вірусу грипу та потенційно інших вірусів<sup>(97, 98, 111, 123)</sup>.

З іншого боку, в той час як інші віруси виявляють дуже схожі транскриптомні сигнатури, які надають противірусну дію, величина та час відгуку сигнатур можуть різнитися серед вірусних інфекцій. Наприклад, риновіруси, як правило, виражають

набагато слабші сигнатури порівняно з інфекцією грипу<sup>(97)</sup>; та такі інфекції, як РСВ, як правило, викликають стійку реакцію після зараження порівняно з іншими вірусами<sup>(124)</sup>. Таким чином, дослідження з диференціації патогенного механізму різних респіраторних вірусів мають ключове значення для розуміння їхніх диференціальних симптомів і тяжкості при ГРС, що ще більше підкреслює необхідність виявлення вірусів для управління симптомами ГРС.

### ***Рухливі війки***

У ранньому дослідженні у пацієнтів зі звичайною застудою спостерігалось значне й тривале (до 32 днів) порушення функцій мукоциліарного кліренсу носа, таких як зниження кількості війчастих клітин та помірна й короткочасна зміна частоти биття та внутрішньоклітинної синхронізації<sup>(125)</sup>. Більш пізні дослідження також підтвердили, що порушення циліогенезу було помітним після вірусних інфекцій<sup>(126)</sup>, послідовно призводячи до втрати війок та ультраструктурних порушень війчастих клітин (тобто цитоплазматичного блеббінгу, набухання мітохондрій)<sup>(97, 111, 127, 128)</sup>.

Дослідження *in vitro* на моделях клітин епітелію носової порожнини людини показали, що зниження кількості маркера циліогенезу Foxj1 і підвищення кількості маркера келихоподібних клітин Mucin5AC вказує на зміну мукоциліарної функції внаслідок зараження РВ (клон РВ16)<sup>(97)</sup>. В іншому дослідженні було виявлено, що РСВ переважно інфікує війчасті клітини в первинному епітелії носової порожнини людини. Частина білків РСВ (F і G) була введена у війки між 24 і 48 годинами після зараження з подальшою великою втратою війок через п'ять днів після зараження<sup>(129)</sup>. При грипі зараження супроводжувалася апоптотичною та некротичною загибеллю клітин, яка спричиняє втрату епітелію, включно з війчастими клітинами, що впливало на циліарну функцію<sup>(111)</sup>.

### ***Келихоподібні клітини***

Слизова оболонка порожнини носа вкрита шаром слизу товщиною від 10 до 15 мкм. Слиз продукується келихоподібними клітинами в епітелії та підслизовими серозно-слизовими залозами. Виділення з пазух являють собою суміш глікопротеїнів, інших залізистих продуктів і білків плазми. Виділення багаті на лізоцим, лактоферин, альбумін, секреторні інгібітори лейкопротеаз і мукопротеїни<sup>(130)</sup>. За ідеальних умов, відразу після вірусної інфекції виникає своєчасна імунна відповідь, кульмінацією якої є рання елімінація вірусу з мінімальною шкодою для організму. Однак каскад запалення, ініційований епітеліальними клітинами, зазвичай призводить до пошкодження інфільтруючими клітинами, спричиняючи набряк, застій, екстравазацію рідини, утворення слизу та обструкцію навколоносових пазух, який зрештою призводить до розвитку ГРС або загострення ГРС<sup>(131)</sup>.

Було повідомлено, що симптоми звичайної застуди можуть бути викликані вивільненням медіаторів запалення, таких як брадикінін і активністю ТАМЕ-естерази (але не гістаміну), в слизову оболонку та виділення з носа<sup>(132)</sup>. Існує люмінальне проникнення плазми, включно з великими зв'язуючими білками, такими як фібриноген та  $\alpha$ 2-макроглобулін, які можуть зв'язувати й транспортувати різні цитокіни як при звичайній застуді, так і при алергічному риніті<sup>(133)</sup>. Крім того, було показано, що риновірусна інфекція викликає гіперсекрецію слизу, який може сприяти переходу від водянистої ринореї до слизових виділень під час звичайної застуди<sup>(134)</sup>. Взаємодія вірусу з келихоподібними клітинами також може сприяти появі симптомів і загостренню ГРС. Наприклад, продукція білка MUC5AC келихоподібними клітинами збільшувалася після зараження РВ і РСВ<sup>(97, 135)</sup>, у той час як було виявлено, що рівень білка MUC5B збільшувався після інфікування людським метапневмовірусом (hMPV) в епітеліальних

клітинних лініях<sup>(136)</sup>. При вірусі грипу келихоподібні клітини продукують багаті на сіалову кислоту глікопротеїнові пастки в шарі слизу, щоб запобігти зв'язуванню грипу з епітеліальними клітинами<sup>(137, 138)</sup>. Однак вірус обходить багатий на сіалову кислоту шар слизу через опосередковане нейрамінідазою розщеплення сіалових кислот<sup>(138)</sup>. Ця взаємодія також сприяє вторинному бактеріальному загостренню ГРС з розщепленою сіаловою кислотою, яка служить додатковим джерелом поживних речовин для таких бактерій, як *S. pneumoniae*<sup>(139)</sup>. Таким чином, роль келихоподібних клітин у патогенезі ГРС є складною й багатогранною та вимагає проведення контрольованих досліджень з відповідними моделями для встановлення їхньої ролі за різних вірусів.

### **Інші фактори**

Інші фактори, такі як розчинні хімічні фактори, кініни, оксид азоту, нервова стимуляція та нейромедіатори, можуть відігравати важливу роль у патофізіології або патогенезі вірусного риносинуситу й були раніше розглянуті в EPOS 2012<sup>(91)</sup>. Крім того, муцини, прикріплені до мембрани, (включно з MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20 і MUC21), які експресуються епітелієм слизової оболонки, на відміну від секреторних муцинів, які експресуються келихоподібними клітинами, можуть також грати роль у вірусному ГРС<sup>(140, 141)</sup>. Наприклад, MUC1 був залучений до зараження грипом та його подальших запальних реакцій<sup>(142, 143)</sup>; тоді як MUC4 і MUC16 також можуть відігравати роль у формуванні захисного бар'єру проти інвазивних агентів<sup>(141)</sup>.

#### **4.4.2. Післявірусний риносинусит**

В EPOS 2012 термін «післявірусний ГРС» був рекомендований для вираження феномену посилення симптомів через 5 днів або стійких симптомів через 10 днів з тривалістю менше 12 тижнів<sup>(91)</sup>. Це не є показником розвитку бактеріальної інфекції, оскільки лише невеликий відсоток пацієнтів з ГРС матиме ГБРС.

Патофізіологія та патогенез післявірусного риносинуситу залишаються неясними. Вірусне зараження носової порожнини та навколоносових пазух викликає множинні зміни, які включають інфільтрацію та активацію різних запальних клітин у слизовій оболонці носоглотки й порушення функцій організму та адаптивного імунного захисту, а також підвищують ризик бактеріальної суперінфекції. Таким чином, для більшості пацієнтів це часові рамки для одужання від одного епізоду ГРС до повного видужання.

*Післявірусний риносинусит не є показником розвитку бактеріальної інфекції, оскільки лише невеликий відсоток пацієнтів з ГРС матиме ГБРС.*

#### **4.4.3. Гострий бактеріальний риносинусит**

Гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС) є рідкісним ускладненням вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів, які можуть спричинити пошкодження слизової оболонки та бактеріальну суперінфекцію. Пошкодження або порушення мукоциліарної функції внаслідок вірусної інфекції, ймовірно, є основною причиною супер- або вторинної бактеріальної інфекції. Бактеріальні та грибкові інфекції зазвичай супроводжуються вірусними інфекціями, як це спостерігається при звичайній застуді (РВ-інфекція), а також при рецидивуючому або хронічному риносинуситі<sup>(144-146)</sup>. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis* є найбільш поширеними бактеріями при риносинуситі<sup>(146)</sup>. Зараження RV-1b може сприяти інтерналізації *Staphylococcus aureus* у не повністю пермісивні культивовані пневмоцити за механізмом, який включає індуковане вірусом вивільнення ІІ-6 і ІІ-8, а також надекспресію ІСАМ-1<sup>(145)</sup>. РВ-інфекція також сприяє експресії молекул клітинної адгезії та бактеріальної адгезії до первинних клітин респіраторного епітелію людини<sup>(147-149)</sup>.

Крім того, в інфікованих РВ клітинах епітелію носової порожнини (КЕНП) з носоглотки експресія фактора TNF- $\alpha$  була підвищена через зараження грибом роду *Aspergillus*<sup>(150)</sup>.

Вірусне зараження слизової оболонки носа може викликати запальний каскад, який вважається відповідальним за симптоми застуди, але також створює основу для імунологічного захисту. У процесі очищення вірус генерує мертві епітеліальні та інфільтруючі клітини, які сприяють розвитку патології ГРС. Такі специфічні для епітелію носової порожнини транскриптомні зміни можуть істотно впливати на спадні імунні реакції та гомеостаз, які визначають патологію респіраторних інфекцій і ускладнень<sup>(97, 98, 112, 114)</sup>. Він також створює середовище, придатне для вторинних бактеріальних інфекцій (таких як *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pneumoniae*), які являють собою ще один фактор, що посилює симптоми ГРС, викликані вірусною інфекцією<sup>(95, 139, 151, 152)</sup>.

*Вірусне зараження слизової оболонки носа може викликати запальний каскад, який вважається відповідальним за симптоми застуди, але також створює основу для імунологічного захисту.*

Було висловлено припущення, що респіраторна вірусна інфекція індукує вироблення інтерферонів типу I (IFNs), інгібуючи як рекрутування циркулюючих нейтрофілів і макрофагів у легені після бактеріального зараження, так і диференціювання антибактеріальних Т-хелперів 17 (ТН17) від інтактних Т-клітин або інших типів Т-хелперів (ТН) (таких як ТН1 і ТН2 клітини). Це потім посилює сприйнятливність організму до вторинної бактеріальної інфекції<sup>(95, 153)</sup>. Продукція інтерлейкіну-10 (IL-10) специфічними до вірусу грипу ефекторними Т-клітинами може пригнічувати здатність вроджених імунних клітин, зокрема макрофагів, вбивати бактерії. Нарешті, пряма взаємодія та/або зараження вроджених імунних клітин – таких як макрофаги, нейтрофіли та природні кілери (NK) – вірусом грипу пригнічує здатність цих клітин захоплювати та вбивати бактерії<sup>(95)</sup>.

Зараження *S. pneumoniae* зазвичай асоціюється з загостренням вірусних інфекцій<sup>(154)</sup>. Дослідження показали, що грипозна інфекція змінює експресію генів *S. pneumoniae*, сприяючи розсіюванню з біоплівки на слизовій оболонці носа<sup>(154, 155)</sup>. Оскільки респіраторні віруси індукують схожий противірусний набір в епітелії носової порожнини, ці віруси можуть спричиняти аналогічне розсіювання *S. pneumoniae* в слизову оболонку дихальних шляхів.

#### 4.4.4. Імунологічні захисні організми

Противірусна імунна відповідь включає в себе вроджені й специфічні компоненти та вимагає скоординованих дій багатьох різних типів клітин, включно з нейтрофілами, макрофагами, еозинофілами, дендритними клітинами, епітеліальними клітинами, тучними клітинами, природними кілерами та В- і Т-лімфоцитами. Координація цієї відповіді включає в себе численні цитокіни та хемокіни.

Часто припускають, що відповідь Т-хелпера 1 (Th1) ініціюється вродженою імунною відповіддю епітелію через toll-подібні рецептори 3, 7 і 9 (TLR 3, TLR7 і TLR9) внаслідок вірусної інфекції<sup>(111, 156)</sup>. Залежно від типу вірусу чутливі до патогену молекули у свою чергу активують продукцію та секрецію ядерного фактора kB (NF-kB), інтерферону- $\beta$  (IFN- $\beta$ ), фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) та інтерлейкінів-1 $\beta$ , 6 і 8 (IL-1 $\beta$ , IL-6 і IL-8), які є потужними індукторами або рекрутерами нейтрофілів і макрофагів<sup>(92, 95)</sup>. Початкова дія нейтрофілів проти інфікованих вірусом клітин зазвичай сприяє появі ранніх симптомів гострої респіраторної вірусної інфекції. Після цього подальша секреція TNF $\alpha$  та інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) збільшує рекрутування Th1-клітин і

цитотоксичних Т-клітин, що призводить до кліренсу вірусних патогенів і клітин, інфікованих вірусом.

Продукція  $IFN\gamma$  специфічними до вірусу грипу ефекторними Т-клітинами знижує експресію макрофагального рецептора з колагеновою структурою (MARCO) альвеолярними макрофагами та інгібує поглинання бактерій цими клітинами. Відомо, що через секрецію інтерферонів I типу ( $IFN-\alpha/\beta$ ), першої лінії вродженої імунного захисту в інфікованих клітинах, сусідні неінфіковані клітини будуть готові запустити свої противірусні механізми.  $IFN-\beta$  бере участь у посиленні регуляції противірусних білків, індукції апоптозу для інгібування вірусної реплікації та видаленні інфікованих клітин в нормальних дихальних шляхах при зараженні РВ<sup>(157)</sup>.

Крім того, показано, що інтерферони III типу (IL-28A та IL-29) сильно реагують на зараження Н3N2, зокрема, їхня відповідь була виявлена вже на 4 гпз і досягла піку на 24–48 гпз<sup>(111)</sup>. Тому важливо розглядати противірусні відповіді, які виявляють інтерферони, завдяки яким ми зможемо оцінити відмінності вірусного патогенезу в епітелії носової порожнини.

Наївні епітеліальні клітини викликають відповідну запальну реакцію типу 1 у порівнянні з вірусною інвазією, особливо в контексті грипу<sup>(111)</sup>. Крім того, клітини носової порожнини можуть ініціювати перехресний обмін між вродженим та адаптивним імунітетом через потужну продукцію адаптивних імуноактивуючих цитокінів і хемокінів. Недавнє дослідження показало, що інфекція епітелію носової порожнини вірусом Н3N2 асоційована зі значним збільшенням рівня інтерферонів ( $IFN-\alpha$ ,  $IFN-\gamma$ , IL-29), прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , BDNF, IL-3) і вірусасоційованих хемокінів (IP-10, MCP-3, I-TAC, MIG), які виявляються вже через 24 години після зараження<sup>(158)</sup>. Це призводить до швидкої активації моноцитів, НК-клітин і вроджених Т-клітин (MAIT і  $\gamma\delta$ -Т-клітини), яка проявляється в підвищенні рівня CD38+ та/або CD69+<sup>(158)</sup>. Таким чином, розуміння переважаючого типу та основних механізмів розвитку запалення слизової оболонки, викликаного поширеними вірусними інфекціями, дозволить нам визначити мішені для більш ефективного лікування хронічних запальних захворювань дихальних шляхів.

Існують також критичні знижені регуляторні функції в епітелії носової порожнини, пов'язані з множинними метаболічними реакціями та реакціями на ушкодження ДНК при грипі, які не спостерігаються в зразках крові або сироватки<sup>(98, 159–163)</sup>. Таке зниження метаболічної функції та пов'язаних з нею метаболітів у первинному вогнищі грипозної інфекції може стати цікавою областю для майбутніх досліджень з метою розуміння їхнього взаємозв'язку з вірусною реплікацією та імунними функціями. Крім того, ці зміни в метаболічних і гомеостатичних шляхах є унікальними для епітелію носової порожнини.

#### Ключові положення | Що нового після публікації EPOS 2012

Після публікації EPOS 2012 з'являється все більше експериментальних даних, які підтверджують той факт, що епітелій носової порожнини є основним порталом проникнення респіраторних вірусів, а також активним компонентом початкових реакцій організму на вірусну інфекцію. Каскад запалення, ініційований епітеліальними клітинами порожнини носа, призводить до пошкодження інфільтруючими клітинами, спричиняючи набряк, застій, екстравазацію рідини, утворення слизу та обструкцію навколоносових пазух у процесі, який зрештою призводить до післявірусного ГРС або навіть ГБРС.

## 4.5. Діагностика та диференціальна діагностика ГРС у дорослих і дітей

### 4.5.1. Оновлення після EPOS 2012

Хоча діагностика та диференціальна діагностика ГРС істотно не змінилися, існує більше даних про поширеність симптомів і прогностичної цінності індивідуальних і комбінованих симптомів при діагностиці (бактеріального) гострого риносинуситу. Це оновлення відображає цю нову інформацію.

*Післявірусний ГРС є поширеним захворюванням у суспільстві, як правило, після вірусної ІВДШ.*

### 4.5.2. Вступ

ГРС є поширеним захворюванням і зазвичай є самообмежувальним. Багато пацієнтів будуть самостійно лікуватися або застосовувати безрецептурні препарати, тому не будуть звертатися по медичну допомогу або проходити офіційну діагностику. При зверненні по медичну допомогу більшість пацієнтів консультуються з сімейним лікарем, хоча в деяких системах охорони здоров'я вони можуть безпосередньо звертатися до фахівців. Попри те, що було докладено просвітницьких зусиль з ознайомлення сімейних лікарів (СЛ) з концепцією риносинуситу та діагностичними критеріями для діагностики ГРС<sup>(164)</sup>, термін «синусит» зазвичай використовують як діагностичний ярлик, і оскільки СЛ часто розглядають його як гострий бактеріальний, а не запальний стан<sup>(165)</sup>, широко призначаються антибіотики<sup>(166, 167)</sup>. Розповсюдження погоджувального документу EPOS(1) та інших нещодавніх рекомендацій<sup>(168, 169)</sup>, які підкреслюють запальний характер ГРС та передбачають стандартизацію діагностичних критеріїв і використання досліджень, призвело до більш раціональної діагностики та лікування в деяких<sup>(167, 170)</sup>, але не у всіх<sup>(171, 172)</sup> лікарнях. На додаток до непорозумінь щодо запальної природи ГРС<sup>(171)</sup>, стурбованість щодо ризику септичних ускладнень від нелікованого бактеріального захворювання може бути фактором тривалого застосування високих доз антибіотиків при ГРС. Однак дані спостережень вказують на те, що ускладнення трапляються рідко<sup>(13, 173)</sup>, зазвичай проявляються на ранніх стадіях захворювання важкими симптомами<sup>(174, 175)</sup> і що антибіотикотерапія ГРС в загальній лікарській практиці не запобігає ускладненням<sup>(12, 13)</sup>.

*Дані спостережень свідчать про те, що антибіотикотерапія ГРС в загальній лікарській практиці не запобігає ускладненням.*

У рекомендаціях погоджуються з тим, що в неускладнених випадках ГРС діагностується за клінічними критеріями й додаткові дослідження не потрібні<sup>(168)</sup>. В окремих групах пацієнтів, а також у групах з тяжкими або атиповими симптомами можуть знадобитися додаткові діагностичні процедури, як описано нижче. ГРС часто є ізольованою клінічною подією та станом, який самообмежується, хоча в деяких випадках може бути рецидивуючим.

### 4.5.3. Клінічна діагностика в первинній медичній допомозі

*ГРС діагностується за гострим початком типових симптомів, які включають закладеність носа, виділення з носа, біль або тиск у ділянці обличчя й погіршення нюху.*

В умовах первинної медичної допомоги (і для епідеміологічних досліджень) ГРС визначається симптоматикою без детального обстеження ЛОР-органів або візуалізації. ГРС визначається присутністю відповідних симптомів протягом 12 тижнів (див. Главу 2).

ГРС поділяється на «гострий вірусний риносинусит» (синонім «звичайної застуди»), при якому тривалість симптомів становить менше 10 днів, зазвичай є самообмежувальним станом, з яким часто не звертаються до лікарів, «гострий

післявірусний риносинусит», який визначається погіршенням симптомів через п'ять днів або персистенцією після 10 днів<sup>(176)</sup>, і «гострий бактеріальний риносинусит», який визначається принаймні за трьома симптомами/ознаками – безбарвний слиз, гострий локальний біль, лихоманка  $>38^{\circ}\text{C}$ , підвищення СРБ/ШОЕ, погіршення симптомів.

#### 4.5.3.1. Оцінювання симптомів ГРС

*Більшість гострих вірусних ІВДШ є самообмежувальними, тому післявірусні ГРС не повинні діагностуватися до 10-денної тривалості симптомів, якщо тільки не спостерігається явного погіршення симптомів через п'ять днів.*

Суб'єктивне оцінювання ГРС у дорослих спирається на наявність і вираженість симптомів захворювання.

- Закладеність носа
- Виділення з носа або стікання слизу в носоглотку, часто слизово-гнійні
- Біль або тиск у ділянці обличчя, головний біль та
- Погіршення/втрата нюху

Крім цих локальних симптомів, можуть виникати віддалені й системні симптоми. Супутніми симптомами є подразнення глотки, гортані та трахеї, яке викликає біль у горлі, дисфонію та кашель, а також загальні симптоми, включно з сонливістю, загальним нездужанням і лихоманкою. Існує мало достовірних свідчень щодо відносної частоти різних симптомів ГРС у суспільній практиці. Індивідуальних варіацій цих загальних симптомів досить багато<sup>(177–181)</sup>. Лише невелика частина пацієнтів з гнійним риносинуситом, не маючи супутнього захворювання грудної клітки та органів грудної порожнини, скаржаться на кашель<sup>(178)</sup>. У пацієнтів з підозрою на інфекцію було виявлено, що біль у ділянці обличчя або зубний біль (особливо односторонній) є прогностичним фактором гострого верхньощелепного синуситу, за умови підтвердження аспірацією верхньощелепних пазух<sup>(178)</sup> або рентгенограмами навколоносових пазух<sup>(179)</sup>. Симптоми ГРС виникають раптово, без наявності в анамнезі недавніх назальних або синусових симптомів. Наявність в анамнезі раптового загострення наявних симптомів свідчить про тяжке загострення хронічного риносинуситу, яке повинно діагностуватися за подібними критеріями й лікуватися аналогічно ГРС. У дітей гострий риносинусит визначається як раптова поява двох або більше з таких симптомів: закладеність носа або безбарвні виділення з носа, або кашель (денний і нічний) протягом  $<12$  тижнів.

Суб'єктивна оцінка повинна враховувати тяжкість і тривалість симптомів (див. вище). Рекомендований метод оцінки тяжкості симптомів полягає у використанні візуальної аналогової шкали (ВАШ), записаної пацієнтом на 10–сантиметровій лінії, що дає оцінку на вимірному відрізку від 1 до 10. Існують спеціальні опитувальники, за якими вимірюють погіршення якості життя<sup>(182, 183)</sup>, але вони рідко використовуються в клінічній практиці; проте хороший лікар буде неофіційно оцінювати вплив ГРС на свого пацієнта в рамках повного клінічного обстеження. ВАШ може бути використана для оцінки загальної та індивідуальної тяжкості симптомів (див. нижче) або пацієнтів можна попросити просто оцінити їхні симптоми як відсутні, легкі, помірні або важкі.

Гнійний характер виділень із носа, про які повідомляють пацієнти, було рекомендовано використовувати як діагностичний критерій гострого бактеріального риносинуситу<sup>(169)</sup>, і СЛ визнали його пріоритетним як ознаку, яка вказує на необхідність застосування антибіотиків<sup>(167)</sup>. Однак додатний коефіцієнт імовірності для (гнійних) виділень з носа як симптому (КІ+ 1,3) і при фізикальному обстеженні (КІ+ 0,88) не підтримує ідею використання гнійних виділень для визначення їхнього бактеріального походження<sup>(184)</sup>.



Було встановлено, що біль у ділянці обличчя або зубний біль, особливо односторонній, є прогностичним фактором гострого верхньощелепного синуситу. Затримка виділень у навколоносових пазух у пацієнтів з підозрою на бактеріальну інфекцію може бути підтверджена за допомогою аспірації верхньощелепних пазух<sup>(178)</sup> або рентгенограмами навколоносових пазух<sup>(179)</sup>. Біль при нахилі вперед і зубний біль у верхній щелепі, особливо однобічний, часто інтерпретується СЛ як ознака більш важкого захворювання й потреба в антибіотиках<sup>(167)</sup>, хоч і з обмеженими підтверджуючими доказами. Наявність зубного болю у верхній щелепі має додатній коефіцієнт імовірності, який становить 2,0, наявності гострого бактеріального риносинуситу, що класифікує цей симптом як один із найвищих прогностичних факторів<sup>(184)</sup>.

*Бактеріальна інфекція може виникати при ГРС, але в більшості випадків антибіотики мало впливають на перебіг хвороби.*

#### **4.5.3.2. Клінічні правила прогнозування бактеріальних захворювань**

У низці досліджень робилися спроби надати лікарям комбінації симптомів і ознак, які прогнозують більш важке захворювання, зокрема бактеріальну інфекцію та ймовірність відповіді на антибіотики. У нещодавньому мета-аналізі намагалися об'єднати всі ці дослідження<sup>(184)</sup>. Однак у такому мета-аналізі дуже важливо для прогнозу обрати правильну популяцію (пацієнти первинної медичної допомоги з симптомами не менше 10 днів або погіршенням симптомів після п'яти днів, протягом яких СЛ відчував потребу в призначенні антибіотиків) і правильний золотий стандарт. Група EPOS у 2007 році вирішила засновувати свої рекомендації на дослідженні Ліндбека (Lindbaek)<sup>(186)</sup>, який обрав газорідний рівень або повне помутніння на знімку КТ як золотий стандарт у популяції пацієнтів первинної медичної допомоги, у яких лікар запідозрив ГРС, який вимагає застосування антибіотиків. Ми не вважаємо, що аномалії на знімку КТ в цілому або аномалії на рентгені або УЗД навколоносових пазух є хорошими золотими стандартами, а також не вважаємо пацієнтів, відправлених на пункцію навколоносових пазух до ЛОР-лікаря, ідеальною популяцією. З цієї причини ми вирішили дотримуватися рекомендацій, висловлених у більш ранніх версіях EPOS: принаймні три з п'яти симптомів, серед яких безбарвні виділення, гострий локальний біль, лихоманка, підвищення ШОЕ/СРБ. Ми розуміємо, що для визначення найкращих клінічних прогностичних факторів у ретельно відібраній популяції необхідно провести дослідження.

#### **4.5.3.3. Клінічне обстеження**

##### ***Передня риноскопія***

Попри те, що передня риноскопія сама по собі є дуже обмеженим дослідженням, її необхідно проводити в умовах первинної медичної допомоги як частину клінічного оцінювання при підозрі на ГРС, оскільки вона може виявити допоміжні дані, такі як запалення в слизовій порожнині, набряк слизової оболонки та гнійні виділення з носа, а іноді може виявити несподівані знахідки, такі як поліпи або анатомічні аномалії.

##### ***Температура***

Наявність високої температури  $>38^{\circ}\text{C}$  вказує на наявність більш важкого захворювання та можливу необхідність активнішого лікування, особливо в поєднанні з більш тяжкими симптомами. Висока температура  $>38^{\circ}\text{C}$  значною мірою асоціюється з наявністю бактеріологічної культури, переважно *S. pneumoniae* і *H. influenzae*, отриманої шляхом аспірації пазухи або промивання<sup>(185)</sup>.

##### ***Огляд і пальпація навколоносових пазух***

Гострий риносинусит не призводить до набряку або почервоніння щелепно-лицевої ділянки, якщо тільки немає чинника зубної природи, коли діагностичне співвідношення шансів становить 0,97. Дані про локальну болючість не є переконливими<sup>(184)</sup>.

#### ***Ендоскопія носа***

Ендоскопія носа, як правило, не доступна у звичайних установах первинної медичної допомоги та не потрібна при клінічній діагностиці ГРС в таких обставинах.

#### ***C-реактивний білок (СРБ)***

СРБ – це гематологічний біомаркер (доступний у вигляді наборів для експрес-діагностики на місці), рівень якого підвищується при бактеріальній інфекції. Його використання було рекомендовано при інфекціях дихальних шляхів<sup>(186)</sup> як допомоги в боротьбі з бактеріальною інфекцією і, таким чином, обмеження непотрібного застосування антибіотиків. Низький або нормальний рівень СРБ може виявити пацієнтів з низькою ймовірністю бактеріальної інфекції, які навряд чи потребують антибіотиків або отримують від них користь. Лікування, спрямоване на СРБ, було пов'язане зі зменшенням застосування антибіотиків без будь-якого погіршення результатів<sup>(187)</sup>, і рівні СРБ значно корелюють зі змінами на знімках КТ<sup>(188)</sup>, а підвищений рівень СРБ є прогностичним фактором отримання позитивних результатів на бактеріальну культуру при пункції або промиванні навколоносових пазух<sup>(185, 189)</sup>.

#### ***Прокальцитонін***

Прокальцитонін також пропагувався як потенційний гематологічний біомаркер, який вказує на більш важку бактеріальну інфекцію, і досліджувався як інструмент для керівництва призначенням антибіотиків при інфекціях дихальних шляхів у спільноті. Недавній огляд виявив два рандомізованих контрольованих дослідження (РКД), спрямованих на зниження кількості призначень антибіотиків з прокальцитоніном як направляючого маркера<sup>(190)</sup>. Ці дослідження дійсно показали зниження кількості призначень антибіотиків без згубного впливу на результати лікування.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і в'язкість плазми крові.

Рівні маркерів запалення, таких як ШОЕ і в'язкість плазми крові, підвищуються при ГБРС, можуть відображати тяжкість захворювання і можуть вказувати на потребу в більш агресивному лікуванні, схожому на лікування ХРС. Рівні ШОЕ корелюють зі змінами КТ при ГРС<sup>(251)</sup> зі ШОЕ >10, що передбачає рівень рідини в пазухах або помутніння пазухи на знімку КТ<sup>(189)</sup>. Підвищена ШОЕ має додатний коефіцієнт імовірності риносинуситу, який складає 2,61, і від'ємний коефіцієнт імовірності – 0,68<sup>(187)</sup>, причому більш високі рівні ШОЕ збільшують імовірність наявності риносинуситу. Додаткові дослідження, такі як візуалізація, мікробіологічні аналізи та вимірювання концентрації оксиду азоту у видихуваному з носа повітрі, не потрібні для діагностики ГРС в рутинній практиці.

#### **4.5.3.4. Диференційна діагностика ГРС в клінічній практиці**

Симптоми ГРС неспецифічні й можуть перекриватися низкою інших станів, від яких його слід відрізнити.

#### ***Вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів (ІВДШ)***

Симптоми звичайної застуди та самообмежувальної вірусної ІВДШ збігаються з симптомами післявірусного ГРС. Дійсно, більшість епізодів післявірусного ГРС починаються як вірусна ІВДШ, але проявляються тривалою хворобою після 10 днів або з погіршенням симптомів через п'ять днів. Більшість випадків звичайної застуди пов'язана з риновірусною інфекцією, симптоми якої досягають піку за три дні<sup>(191)</sup>, і більшість пацієнтів не звертаються по медичну допомогу. Діагноз є клінічним, а

єдиними втручаннями є консультація, симптоматичне лікування та заспокоєння пацієнта.

### ***Алергічний риніт (АР)***

Алергічний риніт (АР) є поширеною хворобою, яка вражає щонайменше 10–20 % дорослого населення<sup>(192)</sup>. АР – найбільш поширена форма неінфекційного риніту та пов'язаний із імунною реакцією, зумовленою IgE, проти алергенів. Оскільки слизова оболонка продовжується у навколоносових пазухах, застій в отворах може призвести до риносинуситу, який не існує без риніту, тому АР може бути частиною алергічного риносинуситу із симптомами, аналогічними до симптомів ГРС (та ХРС). До симптомів АР входять: ринорея (негнійна), назальна обструкція, свербіж у носі та чхання, які регресують спонтанно або при лікуванні. АР додатково поділяється на «інтермітуючий» або «персистуючий». Інтермітуючий риніт може виникати несподівано як реакція на дію конкретного алергену та, таким чином, викликає діагностичну плутанину між АР та ГРС. Сезонний АР пов'язаний із широким різноманіттям зовнішніх алергенів, таких як пилок або пліснява, несподіваний контакт із такими аероалергенами або іншими (наприклад, із подразниками у вигляді лупи кішок та собак у чутливих осіб) може викликати гострий прояв симптомів.

При АР зазвичай проявляються аналогічні симптоми у відповідь на аналогічні контакти, часто із сезонним характером. Неспецифічні подразники, такі як забруднення повітря та вірусна інфекція, можуть погіршувати симптоми в симптоматичних пацієнтів із АР.

Диференціація між АР та ГРС здійснюється головним чином на підставі попереднього анамнезу алергії та атопії, а також впливу алергену (зазвичай аероалергену), до якого пацієнт має чутливість. У конкретних пацієнтів, чутливих до зовнішніх алергенів, очні симптоми часто виникають при АР, але не при ГРС. Слизово-гнійна ринорея, біль, назальна обструкція без інших симптомів та втрата нюху рідко виникають при АР. Діагностичні аналізи на АР базуються на появі алерген-специфічного IgE у шкірі (шкірних пробах) або крові (специфічний IgE) та можуть братися до уваги для прояснення діагнозу, зокрема в пацієнтів із тяжкими або стійкими симптомами.

### ***Ородонтальні хвороби***

Пацієнти з ородонтальними хворобами можуть звернутися до сімейних лікарів стосовно слабо вираженого болю в ділянці обличчя з гарячкою або без неї та зубним болем. Відсутність інших симптомів, пов'язаних із ГРС, таких як ринорея, виділення з носа та порушення нюху, імовірніше виключать діагноз ГРС, хоча у деяких випадках можуть залишатися сумніви. Оцінка стану зубів та рентгенограма зубів можуть знадобитися для уточнення діагнозу. ГРС може зустрічатися частіше та мати паралельні симптоми в пацієнтів з ородонтальною хворобою<sup>(61)</sup>.

### ***Рідкісні хвороби***

#### ***Синдроми болю в ділянці обличчя***

Кілька станів у гострій фазі проявляються болем у ділянці обличчя та назальними симптоми, у тому числі мігрень і кластерні головні болі. Диференційний діагноз болю в ділянці обличчя описано у розділі 5.3.3.

#### ***Васкуліт***

Аутоімунний васкуліт, такий як гранулематоз з поліангіїтом та еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом, або саркоїдоз можуть вражати ніс та пазухи; у рідкісних випадках можуть проявлятися гостро. Наявність інших відповідних симптомів та

нетипового клінічного перебігу хвороби можуть вказати лікарю на інші діагнози. (Див. розділ 8.7)

#### ***Гострий інвазивний грибковий риносинусит***

У пацієнтів з імуносупресією та у (неконтрольованих) діабетиків гострий інвазивний грибковий риносинусит може проявлятися аналогічно до ГРС, але з тяжкими та швидко прогресуючими симптомами<sup>(193, 194)</sup>. У разі підозри цього діагнозу потрібен більш агресивний діагностичний підхід, оскільки затримка в діагностуванні погіршує прогноз. (Див. розділ 8.6).

#### ***Протікання СМР***

Одностороння водяниста ринорея трапляється рідко та повинна викликати підозру щодо протікання спинномозкової рідини<sup>(195)</sup>.

#### **4.5.3.5. Тривожні ознаки ускладнень при ГБРС**

Септичні ускладнення при ГБРС є невідкладним медичним станом та потребують швидкого виявлення лікарями загальної практики та негайного переведення до спеціалізованого відділення для оцінки стану хворого (розділ 4.7, таблиця 4.5.1). В результаті проведення обсерваційних досліджень можна зробити висновок, що ці ускладнення виникають рідко, але на ранніх етапах хвороби; на результати не впливає застосування або незастосування антибіотиків під час первинного лікування<sup>(13, 175)</sup>.

*Ускладнення ГРС трапляються рідко, але потребують раннього виявлення. Вони виникають на ранніх стадіях захворювання та лікарям первинної медичної допомоги необхідно бути пильними щодо небезпечних ознак і симптомів.*

#### **4.5.4. Діагностика ГРС у спеціалізованому відділенні**

Хоча з ГРС без ускладнень частіше звертаються до сімейних лікарів, у деяких системах охорони здоров'я пацієнти із гострими симптомами можуть звертатися до вузьких спеціалістів або можуть бути у короткий термін направлені до спеціаліста на обстеження, зазвичай до ринолога або ЛОР-лікаря. Зазвичай, діагноз може бути поставлено клінічно за допомогою тих самих клінічних критеріїв, які описані вище, але іноді можуть застосовуватися більш детальні діагностичні дослідження. Негайне направлення пацієнта та/або госпіталізація призначаються при будь-якому із симптомів, перерахованих у таблиці 4.5.1. Такі дослідження включають ендоскопію носа та візуалізацію (див. розділи 5.3.4.1, 5.3.4.3).

#### **4.5.5. Специфічні обставини діагностики ГРС**

##### **4.5.5.1. Діагностика в контексті наукових досліджень**

У контексті наукових досліджень може знадобитися більш офіційний діагноз. У таких умовах перемінна комбінація симптомів, результатів медичної візуалізації, результатів обстеження та бактеріологічних зразків (отриманих із середнього ходу або з пункції з пазух) можуть бути необхідними для підтвердження діагнозу, відповідно до протоколу дослідження. Діагностичні критерії, що використовуються, повинні бути зазначені в наукових дослідженнях, щоб можна було провести порівняння результатів досліджень.

##### **4.5.5.2. Діагностика ГРС у відділенні інтенсивної терапії**

ГБРС є поширеним у відділеннях інтенсивної терапії (фактори ризику включають назогастральні зонди, механічну вентиляцію, пошкодження імунних механізмів та лежача позиція) та пов'язаний із поганими результатами. Інфекція може вражати декілька пазух<sup>(196)</sup>. У результаті цього можуть знадобитися більш агресивні діагностичні процедури для підтвердження діагнозу та для визначення лікування. КТ-сканування може підтвердити діагноз<sup>(197)</sup>, а пункція з пазухи може бути безпечною в досвідчених

руках та може надати важливу мікробіологічну інформацію для підтвердження діагнозу та визначення лікування<sup>(196)</sup>.

Таблиця 4.5.1. Загрозливі симптоми ускладнень ГРС, при яких потрібно направляти/госпіталізувати пацієнта

Периорбітальний набряк/еритема
Зміщення очного яблука
Двоїння в очах
Офтальмоплегія
Зниження гостроти зору
Виражений одно- або двобічний головний біль
Фронтальний набряк
Менінгіальні ознаки
Неврологічні симптоми
Втрата свідомості

#### 4.5.5.3. Діагностика ГРС в пацієнтів зі зниженим імунітетом

Пацієнти зі зниженим імунітетом набагато більше схильні до ускладнень ГБРС та потребують більш агресивного діагностичного підходу. Гострий інвазивний грибковий риносинусит<sup>(290)</sup> є серйозною хворобою з високими показниками летальності та ускладнень, яка потребує швидкого діагнозу та лікування з відкритою або ендоскопічною хірургією навколоносових пазух (див. розділ 8.6). Діагноз зазвичай є гістопатологічним, тому рекомендуються ранні ендоскопічні дослідження з відкритою біопсією, якщо залишаються якісь сумніви<sup>(193, 194)</sup>.

#### 4.5.6. Висновок

Гострий риносинусит можна розділити на вірусну звичайну застуду, післявірусний або гострий бактеріальний риносинусит залежно від тривалості й тяжкості симптомів. Останнім часом було проведено кілька досліджень, які підтверджують цю симптоматичну базу, але необхідно провести більше досліджень для зменшення рівня недоцільного застосування антибіотиків.

### 4.6. Медичне лікування ГРС

#### 4.6.1. Вступ

Як уже згадувалося раніше, ГРС поділяють на гострий вірусний риносинусит, гострий післявірусний риносинусит і гострий бактеріальний риносинусит. Визначення див. у розділах 2 та 3.

За останні роки велика кількість системних оглядів і мета-аналізів охопила значну частину методів лікування гострого вірусного риносинуситу (його часто називають звичайною застудою та/або інфекцією верхніх дихальних шляхів). Тому в цьому розділі міститься короткий огляд цих системних оглядів і мета-аналізу. Для гострого післявірусного риносинуситу та гострого бактеріального риносинуситу в цьому розділі проводяться нові системні огляди та мета-аналіз.

#### 4.6.2. Лікування гострого вірусного риносинуситу (звичайної застуди)

За останні роки велика кількість системних оглядів і мета-аналізів охопила значну частину методів лікування гострого вірусного риносинуситу. Тому в цьому розділі міститься короткий огляд системних оглядів і мета-аналізу, опублікованих після 2012 року. Результати виконаного пошуку див. у розділі 11.

##### 4.6.2.1. Антибіотики

Одинадцять рандомізованих контрольованих досліджень порівнювали будь-яку терапію антибіотиками з плацебо у пацієнтів з симптомами звичайної застуди<sup>(198)</sup>. Учасники, які отримували антибіотики від звичайної застуди, не краще справлялися з відсутністю лікування або збереженням симптомів, ніж ті, хто приймав плацебо (Відношення ризиків (ВР) 0,95, 95 % ДІ 0,59–1,51, (випадкові ефекти)), згідно з об'єднаним аналізом шести досліджень із загальним числом учасників 1047. ВР побічних ефектів у групі антибіотика склало 1,8, 95 % ДІ 1,01–3,21 (випадкові ефекти). Дорослі учасники мали значно більший ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні антибіотиків, ніж при застосуванні плацебо (ВР 2,62, 95 % ДІ 1,32–5,18) (випадкові ефекти), у той час як у дітей не було більшого ризику (ВР 0,91, 95 % ДІ 0,51–1,63). Об'єднане ВР для персистоючої гострої гнійної ринореї з антибіотиками порівняно з плацебо склало 0,73 (95 % ДІ 0,47–1,13) (випадкові ефекти), згідно з чотирма дослідженнями за участі 723 учасників. Спостерігалось збільшення кількості побічних ефектів у дослідженнях застосування антибіотиків при гострому гнійному риніті (ВР 1,46, 95 % ДІ 1,10–1,94). Автори дійшли висновку, що немає жодних доказів про користь антибіотиків при звичайній застуді або при персистоючому гострому гнійному риніті в дітей або дорослих. Існують докази того, що антибіотики спричиняють розвиток значних побічних ефектів у дорослих при лікуванні звичайної застуди та серед усіх вікових груп при лікуванні гострого гнійного риніту. Рутинне застосування антибіотиків при цих захворюваннях не рекомендується.

#### **4.6.2.2. Інтраназальні кортикостероїди**

Протизапальна дія інтраназальних кортикостероїдів може бути корисною при звичайній застуді. У 2013 році було опубліковане Кокранівське дослідження, в якому порівнювалися інтраназальні кортикостероїди у порівнянні зі звичайним доглядом при звичайній застуді, щодо заходів з усунення симптомів і поліпшення стану дітей та дорослих. Було включено три випробування (353 учасники). У двох дослідженнях порівнювали інтраназальні кортикостероїди з плацебо й одне дослідження порівнювало інтраназальні кортикостероїди зі звичайним лікуванням. У двох плацебо-контрольованих дослідженнях не було продемонстровано жодної переваги інтраназальних кортикостероїдів для тривалості або тяжкості симптомів. Автори дійшли висновку, що сучасні дані не підтримують застосування інтраназальних кортикостероїдів для полегшення симптомів звичайної застуди<sup>(199)</sup>.

#### **4.6.2.3. Антигістамінні препарати**

Для оцінки впливу антигістамінних препаратів на звичайну застуду автори Кокранівського огляду включили 18 РКД, які були представлені в 17 публікаціях (одна публікація повідомляє про два дослідження) з 4342 учасниками (з яких 212 були дітьми), які хворіють на звичайну застуду, як природного походження, так і спричинену експериментально. Ці втручання включали терапію антигістамінами як монотерапію у порівнянні з плацебо. У дорослих спостерігався короткочасний сприятливий вплив антигістамінних препаратів на вираженість загальних симптомів: на 1-й або 2-й день лікування 45 % мали сприятливий ефект з антигістамінними препаратами у порівнянні з 38 % з плацебо (співвідношення шансів (СШ) 0,74, 95 % ДІ 0,60–0,92). Однак не було жодної різниці між антигістамінними препаратами та плацебо в середньостроковій (три-чотири дні) і довгостроковій перспективі (6–10 днів). При оцінюванні окремих симптомів, таких як закладеність носа, ринорея та чхання, спостерігався деякий позитивний вплив антигістамінних препаратів з седативним ефектом у порівнянні з плацебо (наприклад, ринорея на 3-й день: середнє відхилення (СВ) –0,23, 95 % ДІ від –0,39 до –0,06 за чотири- або п'ятибальною шкалою тяжкості; чхання на 3-й день: СВ –

0,35, 95 % ДІ від  $-0,49$  до  $-0,20$  за чотирибальною шкалою тяжкості), але цей ефект клінічно не значущий. Побічні явища, такі як седація, частіше відзначалися при застосуванні антигістамінних препаратів з седативним ефектом, хоча ці відмінності не були статистично значущими. Лише у двох випробуваннях брали участь діти та результати були суперечливими. Автори дійшли висновку, що антигістамінні препарати мають обмежений короткостроковий (1-й і 2-й дні лікування) позитивний вплив на вираженість загальних симптомів у дорослих, але не в середньо- і довгостроковій перспективі. Клінічно значущого впливу на назальну обструкцію, ринорею або чхання не спостерігається<sup>(200)</sup>.

#### **4.6.2.4. Деконгестанти**

У 2016 році Deckx et al. опублікували Кокранівський огляд ефективності, короткострокової й довгострокової безпеки топічних та/або пероральних деконгестантів, які застосовувалися як монотерапія для полегшення симптомів звичайної застуди в дорослих та дітей<sup>(201)</sup>. Автори включили 15 досліджень, у яких взяли участь 1838 осіб. У шести дослідженнях застосовувана доза була однократною, в дев'яти – багатократною. В одинадцяти дослідженнях застосовували пероральні деконгестанти; у чотирьох – топічні. У дев'ятьох дослідженнях застосовували псевдоєфедрин, а в трьох – оксиметазолін. У дев'ятьох дослідженнях порівнювали багаторазові дози топічних або пероральних деконгестантів у порівнянні з плацебо. Суб'єктивні показники закладеності були значно кращими у групі лікування у порівнянні з плацебо приблизно через три години після прийому останньої дози (ССВ 0,49, 95 % ДІ 0,07–0,92;  $p = 0,02$ ); у семи дослідженнях повідомлялося про побічні явища (шість пероральних і один топічний деконгестант); мета-аналіз показав, що статистичного відхилення серед кількості побічних явищ у групі лікування у порівнянні з групи плацебо не було. Автори дійшли висновку, що сучасні дані свідчать про те, що багаторазові дози деконгестантів можуть мати незначний позитивний вплив на суб'єктивні показники закладеності носа в дорослих зі звичайною застудою. Через невелику кількість досліджень, у яких застосовувалися топічні назальні деконгестанти, вони не змогли дійти висновку щодо ефективності пероральних і топічних деконгестантів. Деконгестанти не підвищують ризик розвитку побічних явищ у дорослих у короткостроковій перспективі.

#### **4.6.2.5. Парацетамол (ацетамінофен)**

Для вивчення ефективності РКД парацетамолу при порівнянні лікування парацетамолом з плацебо або без нього в дорослих зі звичайною застудою в Кокранівському огляді були оцінені чотири РКД за участі 758 учасників<sup>(202)</sup>. Учасники, які отримували парацетамол, мали значні поліпшення закладеності носа у двох з чотирьох досліджень. Одне дослідження показало, що парацетамол перевершує плацебо у зменшенні тяжкості ринореї, але не перевершує його при лікуванні чхання та кашлю. Парацетамол не полегшував біль у горлі або загальне нездужання у двох з чотирьох досліджень. Результати були суперечливими для деяких симптомів. Два дослідження показали, що головний біль та болючість полегшилися більше у групі парацетамолу, ніж у групі плацебо, в той час як одне дослідження не показало ніякої різниці між групами парацетамолу й плацебо. У жодному з включених досліджень не повідомлялося про тривалість симптомів звичайної застуди. Про незначні побічні ефекти у групі парацетамолу повідомлялося у двох з чотирьох досліджень. В одному з них застосовували комбінацію псевдоєфедрину й парацетамолу. Автори дійшли висновку, що парацетамол може допомогти полегшити закладеність носа та ринорею, але не

полегшити деякі інші симптоми застуди (включно з болем у горлі, загальним нездужанням, чханням і кашлем).

#### **4.6.2.6. НПЗП**

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко застосовуються для лікування болю та гарячки, пов'язаних зі звичайною застудою. У 2009 році було проведено Кокранівський огляд, у яких входило дев'ять РКД, у яких описувалось 37 порівняльних досліджень: шість – порівняння НПЗП з плацебо, три – порівняння НПЗП із НПЗП<sup>(203)</sup>. Усього було включено 1064 пацієнти зі звичайною застудою. Автори повідомили, що НПЗП достовірно не зменшували загальні бали оцінки симптомів або тривалість застуди. Проте стосовно результатів, пов'язаних із анальгетичним ефектом НПЗП (головний біль, біль у вухах, а також біль у м'язах та суглобах), НПЗП мали значні переваги, а в загальному нездужанні продемонстрували граничну користь, хоча першіння в горлі не полегшувалося. При ознобі результати були неоднозначні. Для респіраторних симптомів оцінки кашлю та виділень із носа не підвищилися, але значно підвищилися оцінки чхання. Стосовно підвищеної частоти побічних ефектів у групах, які отримували НПЗП, доказів не було. Автори рекомендують НПЗП для послаблення дискомфорту або болю, викликаного звичайною застудою.

#### **4.6.2.7. Комбінація антигістамінів, деконгестантів та анальгетиків**

Для оцінки ефективності комбінацій антигістамінів, деконгестантів та анальгетиків у зменшенні тривалості та полегшенні симптомів застуди в дорослих та дітей у Кокранівському огляді<sup>(204)</sup> було оцінено 27 досліджень (5117 учасників) звичайної застуди. У 14 дослідженнях вивчали комбінації антигістамінів та деконгестантів; у двох – антигістамінних препаратів та анальгетиків; у шести – анальгетиків та деконгестантів; і п'яти – комбінації антигістамінів, анальгетиків та деконгестантів. У 21 дослідженні контрольним препаратом було плацебо, а в шести – діюча речовина. Дані цього системного огляду свідчать про те, що комбінації антигістамінів, анальгетиків та деконгестантів мають деяку загальну перевагу в дорослих і дітей старшого віку. Слід зважувати таку користь у порівнянні з ризиком розвитку побічних ефектів. Немає жодних доказів ефективності в дітей молодшого віку.

#### **4.6.2.8. Іпратропію бромід**

У 2013 році було опубліковано Кокранівський огляд для визначення дії іпратропію броміду порівняно з плацебо або відсутністю лікування на ступінь тяжкості ринореї та закладеності носа в дітей та дорослих зі звичайною застудою<sup>(205)</sup>. Було включено сім випробувань, у яких взяли участь 2144 особи. У чотирьох дослідженнях (1959 учасників) вивчали суб'єктивну зміну ступеня тяжкості ринореї. Усі дослідження узгоджено заявили про статистично достовірні зміни на користь іпратропію броміду. Назальну обструкцію описували в чотирьох дослідженнях, було виявлено відсутність достовірних змін між двома групами. Два дослідження виявили позитивну реакцію в групі іпратропію броміду за глобальною оцінкою загального поліпшення. Побічні ефекти були більш частими в групі іпратропію броміду, СШ 2,09 (95 % ДІ 1,40–3,11). Побічні ефекти, які траплялися найчастіше, включали сухість у носі, слиз із кров'ю та епістаксис. Автори дійшли висновку, що для людей із звичайною застудою існуючий доказ вказує на те, що іпратропію бромід, імовірно, буде ефективним при знятті ринореї. Іпратропію бромід не мав впливу на закладеність носа, його застосування було асоційоване з більшою кількістю побічних ефектів порівняно з плацебо або з відсутністю лікування, хоча вони виявились такими, що добре переносяться та зникають самостійно.

#### **4.6.2.9. Промивання носа сольовим розчином**



Промивання носа сольовим розчином часто застосовують як (додаткове) лікування симптомів ІВДШ. Кокранівський огляд, опублікований у 2015 році, визначив п'ять РКД, у яких було рандомізовано 544 дитини (три дослідження) і 205 дорослих (виключно з двох досліджень). В усіх включених дослідженнях порівнювали промивання сольовим розчином зі звичайним доглядом або іншими спреями для носа, а не з плацебо. Більшість методів оцінювання результатів сильно різняться між включеними дослідженнями й не можуть бути об'єднані. Більшість результатів не показала різниці між лікуванням назальним сольовим розчином та контрольною групою. Однак одне велике дослідження, проведене серед дітей, дійсно показало значне зниження показника виділень із носа (СВ  $-0,31$ , 95 % ДІ від  $-0,48$  до  $-0,14$ ) і показника носового дихання (закладеності) (СВ  $-0,33$ , 95 % ДІ від  $-0,47$  до  $-0,19$ ) у групі сольового розчину. Дослідження також показало значне зниження застосування деконгестантів у групі сольового розчину. Незначний дискомфорт у носі та/або подразнення були єдиним побічним ефектом, про який повідомила меншість учасників. Автори дійшли висновку, що назальне зрошення сольовим розчином, можливо, має переваги в полегшенні симптомів гострих ІВДШ<sup>(206)</sup>.

#### 4.6.2.10. Пара / підігріте зволожене повітря

Опис: Підігріте, зволожене повітря давно використовується тими, хто страждає від звичайної застуди. Теоретична база полягає в тому, що пара може сприяти кращому відтоку застійного слизу, а тепло може знищити вірус застуди, як це стається *in vitro*. У Кокранівський огляд 2017 року було включено шість досліджень за участі 387 осіб з п'яти публікацій<sup>(207)</sup>. Автори повідомили, що не відомо, чи забезпечує нагріте, зволожене повітря полегшення симптомів при звичайній застуді, оскільки аналіз фіксованого ефекту показав наявність ефекту (СШ  $0,30$ , 95 % ДІ  $0,16-0,56$ ; два дослідження, 149 учасників), але аналіз випадкових ефектів не показав істотної різниці в результатах (СШ  $0,22$ , 95 % ДІ  $0,03-1,95$ ). Жодне дослідження не продемонструвало загострення клінічних симптомів захворювання. Одне дослідження, проведене в США, продемонструвало погіршення носової резистентності, але проведене раніше ізраїльське дослідження показало поліпшення. В одному дослідженні вивчалось виділення вірусів при промиванні носа, не виявивши достовірної різниці між групами лікування та плацебо (СШ  $0,47$ , 95 % ДІ  $0,04-5,19$ ). Судячи з суб'єктивної відповіді на терапію, число учасників, які повідомили про зникнення симптомів, було незначно вище в групі нагрітого зволоженого повітря (СШ  $0,58$ , 95 % ДІ  $0,28-1,18$ ; два дослідження, 124 учасника). Спостерігалася значна неоднорідність у впливі нагрітого й зволоженого повітря на різні результати, тому автори оцінили якість отриманих даних як низьку. У деяких дослідженнях повідомлялося про незначні побічні явища (включно з дискомфортом або подразненням носа). Автори дійшли висновку, що наявні на сьогодні дані не свідчать про будь-яку користь або шкоду від використання нагрітого, зволоженого повітря, яке подається для лікування звичайної застуди.

#### 4.6.2.11. Пробіотики

У 2015 році було опубліковано Кокранівський огляд, в якому оцінюється ефективність та безпека пробіотиків (будь-якого певного штаму або дози) порівняно з плацебо у профілактиці гострих ІВДШ у людей різного віку, які перебувають у групі ризику гострих ІВДШ<sup>(208)</sup>.

Автори включили 13 РКД, але дані, доступні для мета-аналізу, можна було взяти лише з 12 досліджень, у яких взяли участь 3720 учасників, включно з дітьми, дорослими (віком близько 40 років) і людьми літнього віку. Ми виявили, що пробіотики були кращими, ніж плацебо, при вимірюванні кількості учасників, які перенесли епізоди

гострої ІВДШ (принаймні, один епізод: СШ: 0,53; 95 % ДІ = 0,37–0,76,  $p < 0,001$ , докази низької якості; принаймні три епізоди: СШ: 0,53; 95 % ДІ = 0,36–0,80,  $p = 0,002$ , докази низької якості); середня тривалість епізоду гострої ІВДШ (СВ: -1,89; 95 % ДІ = від -2,03 до -1,75,  $p < 0,001$ , докази низької якості); зниження частоти призначення антибіотиків при гострій ІВДШ (СШ: 0,65; 95 % ДІ = 0,45–0,94, докази середньої якості) і пропуск шкільних занять через застуду (СШ: 0,10; 95 % ДІ = 0,02–0,47, докази дуже низької якості). Пробиотики та плацебо були схожими при вимірюванні співвідношення частоти епізодів гострої ІВДШ (співвідношення частоти: 0,83; 95 % ДІ = 0,66–1,05,  $p = 0,12$ , дуже низька якість доказів) і несприятливих подій (СШ: 0,88; 95 % ДІ = 0,65–1,19,  $p = 0,40$ , докази низької якості). Побічні ефекти пробиотиків були незначними, а шлунково-кишкові симптоми – найбільш частими. Автори дійшли висновку, що пробиотики були кращими, ніж плацебо, у зменшенні кількості учасників, які перенесли епізоди гострої ІВДШ, середній тривалості епізоду гострої ІВДШ, застосуванні антибіотиків та пропуску шкільних занять через застуду. Це вказує на те, що пробиотики можуть бути більш корисними, ніж плацебо, для запобігання гострим ІВДШ. Однак якість доказів була низькою або дуже низькою<sup>(208)</sup>.

#### 4.6.2.12. Вітамін С

У 2013 році з'явився Кокранівський огляд застосування вітаміну С для профілактики та лікування звичайної застуди<sup>(209)</sup>. Огляд 29 плацебо-контрольованих досліджень проводився серед 11306 осіб, які зробили внесок у мета-аналіз ВР розвитку застуди при профілактичному прийомі вітаміну С протягом дослідження. У загальних регіональних дослідженнях, у яких брали участь 10708 учасників, об'єднане ВР склало 0,97 (ДІ 0,94–1,00). П'ять досліджень за участі в цілому 598 марафонців, лижників і солдатів на субарктичних навчаннях дали об'єднане ВР 0,48 (95 % ДІ 0,35–0,64). У тридцять одному порівняльному дослідженні вивчався вплив регулярного прийому вітаміну С на тривалість звичайної застуди (9745 епізодів). У дорослих частота застудних захворювань була знижена на 8 % (з 3 % до 12 %), а у дітей – на 14 % (з 7 % до 21 %). У дітей 1–2 г/доба вітаміну С скоротили застудні захворювання на 18 %. Тяжкість застудних захворювань також зменшувалася при регулярному прийомі вітаміну С. У семи порівняннях вивчався ефект терапевтичного прийому вітаміну С (3249 епізодів). У ході терапевтичних досліджень не було виявлено послідовного впливу вітаміну С на тривалість або тяжкість застудних захворювань. Автори дійшли висновку, що нездатність добавок вітаміну С знизити частоту застудних захворювань у загальній популяції вказує на те, що рутинне додавання вітаміну С не виправдане, проте вітамін С може бути корисний людям, які піддаються короткочасним періодам важких фізичних навантажень. Дослідження регулярного додавання показали, що вітамін С скорочує тривалість застудних захворювань, але це не було відображено в декількох терапевтичних дослідженнях, які були проведені. Проте, враховуючи послідовний вплив вітаміну С на тривалість і тяжкість застудних захворювань у дослідженнях регулярного додавання, а також низьку вартість і безпеку, можливо, варто серед пацієнтів зі звичайною застудою перевірити на індивідуальній основі, чи є терапевтичний прийом вітаміну С корисним для них. Необхідні подальші терапевтичні РКД.

У 2018 та 2019 роках у чотирьох системних оглядах вивчався вплив вітаміну С на звичайну застуду<sup>(210–213)</sup>. Проте жоден із цих системних оглядів не включав нові дослідження, крім тих, які були включені в Кокранівський огляд<sup>(209)</sup>. Тому ці огляди не розглядалися.

#### 4.6.2.13. Щеплення

У 2017 році було опубліковано Кокранівський огляд для оцінки клінічної ефективності та безпеки щеплень для профілактики звичайної застуди у здорових людей<sup>(214)</sup>. Розробка вакцин проти звичайної застуди була утруднена через антигенну мінливість вірусу звичайної застуди та багатьох інших вірусів, які неможливо виділити. Існує невизначеність щодо ефективності та безпеки заходів з профілактики звичайної застуди у здорових людей.

Огляд включає тільки одне РКД, датоване 1960-ми роками, із загальним високим ризиком системних помилок. Автори не знайшли переконливих результатів на користь застосування щеплень для профілактики застуди у здорових людей порівняно з плацебо.

#### **4.6.2.14. Фізичні вправи**

У 2014 році Lee et al. опублікували системний огляд і мета-аналіз для визначення впливу фізичних вправ на профілактику звичайної застуди<sup>(215)</sup>. Було включено чотири рандомізовані контрольовані дослідження, у яких взяла участь усього 281 особа. Вплив фізичних вправ на профілактику звичайної застуди мав відносний ризик (ВР) 0,73 (95 % ДІ 0,56–0,95; I(2) = 7 %). Середнє відхилення середньої кількості днів хвороби між групою фізичних вправ і контрольною групою склало –3,50 (95 % ДІ, від –6,06 до –0,94; I(2) = 93 %). Автори дійшли висновку, що регулярні фізичні вправи середньої інтенсивності можуть впливати на профілактику звичайної застуди.

#### **4.6.2.15. Ехінацея**

Щоб оцінити, чи докази того, що препарати ехінацеї є ефективними та безпечними порівняно з плацебо у профілактиці та лікуванні звичайної застуди Karsch-Volk et al. включили 24 подвійні сліпі дослідження за участі 4631 особи, включаючи загалом 33 порівняння препаратів ехінацеї та плацебо в Кокранівський огляд<sup>(216)</sup>. У 10 дослідженнях і 13 порівняннях досліджувалася профілактика, а в 15 дослідженнях і 20 порівняннях – лікування застудних захворювань (одне дослідження стосувалося як профілактики, так і лікування). Жодне з 12 профілактичних порівнянь, у яких повідомлялося про кількість пацієнтів хоча б з одним епізодом застуди, не виявило статистично значущої різниці. Однак подальше об'єднання їхніх результатів передбачає зниження відносного ризику на 10–20 %. З семи досліджень лікування, у яких повідомлялося про тривалість застудних захворювань, тільки одне виявило значний вплив ехінацеї у порівнянні з плацебо. Автори дійшли висновку, що препарати ехінацеї не надають переваг для лікування застудних захворювань, хоча деякі препарати ехінацеї можуть мати слабку користь: результати індивідуальних профілактичних досліджень незмінно демонструють позитивні (хоча й незначні) тенденції, хоча потенційні ефекти мають сумнівну клінічну значимість.

#### **4.6.2.16. Цинк**

Для оцінки того, наскільки цинк (незалежно від застосовуваної солі цинку або рецептури) ефективний у зниженні частоти, тяжкості та тривалості симптомів звичайної застуди, плацебо-контрольовані дослідження з застосуванням цинку проводять не менше п'яти днів поспіль для лікування або не менше п'яти місяців для профілактики звичайної застуди, було включено 16 терапевтичних досліджень (1387 учасників) та два профілактичних дослідження (394 учасники). Прийом цинку був пов'язаний зі значним зменшенням тривалості (днів) (СВ –1.03, 95 % ДІ від –1,72 до –0,34) ( $p = 0,003$ ) (статистика  $I^2 = 89\%$ ), але не тяжкості загальних симптомів застуди (СВ –1,06, 95 % ДІ від –2,36 до 0,23) ( $p = 0,11$ ) (статистика  $I^2 = 84\%$ ). Частка учасників з симптомами після семи днів лікування була значно меншою (СВ 0,45, 95 % ДІ 0,20–1,00) ( $p = 0,05$ ), ніж у контрольній групі (статистика  $I^2 = 75\%$ ). Співвідношення частоти розвитку (СЧР) застуди (СЧР 0,64, 95 % ДІ 0,47–0,88)

( $p = 0,006$ ) (статистика  $I^{>2} = 88\%$ ), відсутності на шкільних заняттях ( $p = 0,0003$ ) і призначення антибіотиків ( $p < 0,00001$ ) було нижчим у групі цинку. Загальні побічні ефекти (СВ 1,58, 95 % ДІ 1,19–2,09) ( $p = 0,002$ ), неприємний присмак у роті (СВ 2,31, 95 % ДІ 1,71–3,11) ( $p < 0,00001$ ) і нудота (СВ 2,15, 95 % ДІ 1,44–3,23) ( $p = 0,002$ ) були вищими в групі цинку. Дуже висока неоднорідність означає, що до усереднених оцінок слід ставитися з обережністю. Висновок авторів: Цинк, введений протягом 24 годин після появи симптомів, зменшує тривалість симптомів звичайної застуди у здорових людей, але необхідно дотримуватися обережності у зв'язку з неоднорідністю отриманих даних. Оскільки склад цинкових пастилок був широко вивчений і спостерігається значне скорочення тривалості застудного захворювання при дозі  $\geq 75$  мг/доба, для тих, хто розглядає можливість застосування цинку, було б найкраще застосовувати його в цій дозі протягом усього періоду застудного захворювання. Що стосується профілактичних добавок цинку, то на сьогодні не може бути складено ніяких точних рекомендацій через недостатність даних. При застосуванні цинкових пастилок (не у вигляді сиропу або таблеток) ймовірна користь повинна бути збалансована з побічними ефектами, особливо неприємним присмаком у роті та нудотою<sup>(217)</sup>. На підставі цих же досліджень був проведений додатковий мета-аналіз. Неміла et al. визначили, чи змінює алергічний статус та інші властивості звичайної застуди пацієнтів вплив пастилок цинку ацетату, і дійшли висновку, що, оскільки вплив пастилок цинку ацетату був узгодженим між двома підгрупами, загальні оцінки впливу можуть бути застосовні до широкого кола пацієнтів зі звичайною застудою<sup>(218)</sup>. Крім того, Неміла порівняв ефективність пастилок цинку ацетату з цинку глюконатом і проаналізував дозозалежність впливу та дійшов висновку, що правильно сформовані пастилки цинку глюконату можуть бути настільки ж ефективними, як і пастилки цинку ацетату. Більше того, він не знайшов жодних доказів того, що дози цинку більше 100 мг/доба можуть зумовити більшу ефективність у лікуванні звичайної застуди. Нарешті, та ж група за допомогою мета-аналізу індивідуальних даних пацієнтів (ІДП) оцінила вплив пастилок цинку ацетату на швидкість одужання від застудних захворювань і виявила триразове збільшення швидкості одужання від загальної застуди<sup>(219)</sup>. З цих мета-аналізів можна зробити висновок, що цинк, який застосовують у вигляді пастилок цинку ацетату або цинку глюконату в дозі  $\geq 75$  мг/доба і приймається протягом 24 годин після появи симптомів, значно скорочує тривалість звичайної застуди. Для тих, хто розглядає можливість застосування цинку, рекомендується приймати його в цій дозі протягом усього періоду застудного захворювання. Що стосується профілактичних добавок цинку, то на сьогодні не може бути складено ніяких точних рекомендацій через недостатність даних.

#### 4.6.2.17. Рослинні препарати (крім ехінацеї)

Нам не відомо про наявність системного огляду, який аналізує ефективність фітотерапії при звичайній застуді. Недавній огляд Koch et al. включав пацієнтів із симптомами та ознаками, які вказують на вірусний риносинусит (звичайна застуда), післявірусний риносинусит і, можливо, кілька пацієнтів з ГБРС, хоча в більшості досліджень висока температура та/або тяжке захворювання були виключені<sup>(220)</sup>, а тому не могли бути використані. Однак були проведені дослідження, які включають велику кількість пацієнтів, що оцінюють ефективність фітотерапії при звичайній застуді, і тому тут наведено короткий огляд. У чотирьох роботах описана ефективність BNO1016 (Синупрет) у пацієнтів із симптомами, які вказують на звичайну застуду<sup>(221–224)</sup>. Обидві праці автора Jund є подвійними сліпими плацебо-контрольованими дослідженнями (ПСПКД), а дослідження, описане у працях 2012 року, також було включено у працю

2015 року. BNO1016 – це екстракт з п'яти рослинних препаратів (кореня тирличу, квіток первоцвіту, трави щавлю, чорної бузини та трави вербени), який продемонстрував антимікробну та противірусну дію. Комбінація рослинних препаратів була оцінена на ефективність і переносимість у 600 пацієнтів з гострим вірусним риносинуситом у двох ПСПКД<sup>(221, 222)</sup>. На 14-й день на користь BNO1016 було виявлено значно вищу відповідь на лікування та значно більше поліпшення показників аналізу SNOT-20, оцінки основних симптомів, ринореї, стікання слизу в носоглотку, головного болю та болю в ділянці обличчя. В жодному з цих досліджень не повідомлялося про будь-які серйозні побічні явища. У дослідженні 64 пацієнтів зі звичайною застудою було оцінено застосування Синупрету протягом восьми днів на додаток до антибіотика<sup>(223)</sup>.

Група Синупрету мала більш коротку тривалість головного болю, порушення дихання, виділень із носа та порушення нюху, а також більш швидке зникнення клінічних знахідок при риноскопії. Зрештою, в недавньому дослідженні оцінювалося застосування сиропу Синупрет три рази на добу у групі з 184 дітей (середній вік 8,4 (6–11) років) на додаток до сольового розчину та симптоматичних препаратів<sup>(224)</sup>. Самооцінювання дітьми свого стану протягом перших 10 днів лікування за трьома симптомами (ринорея, біль у ділянці обличчя та головний біль) мало значно кращі показники у групі Синупрету, ніж у групі плацебо на 5–8-й день. Лікарі проводили схоже оцінювання.

У двох дослідженнях вивчався цинеол, екстракт евкаліптової олії з протизапальними властивостями, у 302 пацієнтів з симптомами та ознаками, які вказують на вірусний риносинусит, один у порівнянні з плацебо<sup>(225)</sup> і один у порівнянні з альтернативним рослинним препаратом<sup>(226)</sup>. Обидва дослідження виявили більш значне зниження показників симптомів, індивідуальних показників симптомів та результатів риноскопії у групі цинеолу, ніж у контрольній групі після семи днів лікування.

Можна зробити висновок, що фітотерапевтичні препарати BNO1016 і, можливо, також цинеол мають значний вплив на симптоми звичайної застуди без істотних побічних явищ. У двох дослідженнях оцінювали ефективність екстракту *Andrographis paniculata* (Андрографіс волотистий) SHA-10 (1200 мг/доба) протягом п'яти днів у одному дослідженні<sup>(227)</sup> і Kan Jang (85 мг стандартизованого екстракту *Andrographis paniculata* SHA-10 і 10 мг екстракту *Eleutherococcus senticosus* (Елеутерокок колючий)) по чотири таблетки три рази на добу протягом п'яти днів<sup>(228)</sup> у зниженні поширеності та інтенсивності симптомів і ознак у 158 і 200 пацієнтів відповідно зі звичайною застудою порівняно з плацебо. Значне зниження інтенсивності симптомів спостерігалось у групі Андрографіса волотистого порівняно з плацебо в обох дослідженнях. Жодних побічних ефектів не спостерігалось та не повідомлялося. Нарешті, Hawkins et al. опублікували системний огляд щодо потенційного застосування чорної бузини (*Sambucus nigra*) при звичайній застуді. Але вони об'єднали три дослідження серед пацієнтів із грипом та одне дослідження серед пацієнтів зі звичайною застудою. Дослідження, яке оцінювало пацієнтів із звичайною застудою, не виявило значного впливу<sup>(229)</sup>.

На завершення слід зазначити, що деякі рослинні лікарські засоби, такі як BNO1016, цинеол та екстракт андрографіса волотистого SHA-10, мають значний вплив на симптоми звичайної застуди без істотних побічних ефектів. Офіційний системний огляд відсутній.

**Коментар робочої групи:** Синупрет – торгова назва комбінованого лікарського засобу, який містить у своєму складі корінь горечавки (*Radix Gentianae*), квітки первоцвіту з чашечкою (*Flores Primulae cum Calycibus*), траву вербени (*Herba Verbenaе*),

траву щавлю (*Herba Rumicis*), квітки бузини (*Flores Sambuci*). Відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу у зв'язку з недостатністю досвіду застосування препарат не слід призначати дітям віком до 2 років.

#### 4.6.2.18. Фузафунгін

Фузафунгін виявляє бактеріостатичну дію та має протизапальні властивості. Lund et al. описали об'єднаний аналіз трьох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень у паралельних групах серед 532 пацієнтів з однаковим дизайном цілей і дозуванням<sup>(230)</sup>. Відсоток пацієнтів з відповіддю на лікування (пацієнтів із поліпшенням оцінки назальних симптомів з 0-го по 4-й день) склав  $61,5 \pm 2,9$  % при застосуванні фузафунгіну у порівнянні з  $46,8 \pm 3,1$  % при застосуванні плацебо ( $p = 0,009$ ) зі співвідношенням шансів 1,8 ( $p = 0,01$ ) на користь фузафунгіну. Розподіл оцінок назальних симптомів на 4-й день також показав співвідношення шансів 1,56 ( $p = 0,011$ ) на користь фузафунгіну. Для пацієнтів, які отримували раннє лікування, відсоток таких з відповіддю на лікування склав  $65,9 \pm 4,1$  % з фузафунгіном у порівнянні з  $38,3 \pm 4,0$  % з плацебо ( $p = 0,022$ ) зі СШ 3,08 ( $p = 0,033$ ) на користь фузафунгіну. Автори дійшли висновку, що фузафунгін є ефективним засобом лікування звичайної застуди, особливо при ранньому введенні, застосуванні. Однак серйозні алергічні реакції за участі бронхоспазму, хоч і рідко, але виникали після застосування фузафунгіну ([https:// www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu)). З цієї причини препарат більше не продається.

#### 4.6.2.19 Гомеопатичні засоби

Системний огляд Hawke спрямований на оцінку ефективності та безпеки пероральних гомеопатичних лікарських засобів порівняно з плацебо або традиційною терапією для профілактики та лікування гострих респіраторних інфекцій у дітей<sup>(402)</sup>. Після аналізу восьми РКД, що включали 1562 дітей, автори не повідомили про значну перевагу гомеопатичних препаратів порівняно з плацебо щодо частоти рецидиву інфекції або частоти одужання в дітей. Аналогічного дослідження щодо застосування гомеопатичних препаратів у дорослих з інфекціями дихальних шляхів не було знайдено.

#### 4.6.2.20. Висновок

За останні роки було проведено низку системних оглядів, багато з яких проводилися в межах Кокранівського співробітництва з метою оцінки ефективності лікарських засобів для профілактики та лікування гострого вірусного риносинуситу (звичайної застуди). Автори цих оглядів дійшли висновку, що пробіотики краще, ніж плацебо, запобігають розвитку застудних захворювань, зменшуючи кількість учасників, які переносять епізоди гострої ІВДШ, а також, що фізичні вправи помірної інтенсивності можуть впливати на профілактику звичайної застуди.

Був зроблений висновок про те, що нездатність добавок вітаміну С знизити частоту застудних захворювань у загальній популяції вказує на те, що рутинне додавання вітаміну С не виправдане, проте вітамін С може бути корисний людям, які піддаються короткочасним періодам важких фізичних навантажень. І нарешті, ніякі кінцеві результати не свідчили на користь проведення щеплень для профілактики звичайної застуди у здорових людей порівняно з плацебо.

Що стосується лікування гострого вірусного риносинуситу, то автори цих оглядів дійшли висновку, що немає жодних доказів користі антибіотиків при звичайній застуді або при персистуючому гострому гнійному риніті в дітей або дорослих і що існують докази того, що антибіотики спричиняють значні побічні ефекти у дорослих, якщо їх призначають при звичайній застуді. Хоча лікування не має значного негативного ефекту, було також зроблено висновок про те, що наявні на сьогодні дані не свідчать на

користь застосування інтраназальних кортикостероїдів для полегшення симптомів звичайної застуди. Однак є деякі докази низької/дуже низької якості того, що пробіотики були кращими, ніж плацебо, у зменшенні середньої тривалості епізоду гострої ІВДШ, застосуванні антибіотиків та відсутності на шкільних заняттях.

Що стосується симптоматичного лікування, то був зроблений висновок про те, що антигістамінні препарати мають обмежений короткостроковий (перший і другий дні лікування) позитивний вплив на тяжкість загальних симптомів у дорослих, але не в середньо та довгостроковій перспективі. Клінічно значущого впливу на закладеність, ринорею або чхання немає, тому багаторазові дози деконгестантів можуть мати незначний позитивний вплив на суб'єктивні показники закладеності носа в дорослих із супутньою звичайною застудою без збільшення ризику розвитку побічних явищ у дорослих у короткостроковій перспективі. Крім того, було зроблено висновок про те, що парацетамол може допомогти полегшити закладеність носа та ринорею, але може не покращити деякі інші симптоми застуди (включно з болем у горлі, загальним нездужанням, чханням і кашелем), НПЗП знімають дискомфорт або біль, спричинені звичайною застудою, і було висловлено припущення, що комбінації антигістамінів, анальгетиків і деконгестантів мають деяку загальну перевагу в дорослих і дітей старшого віку. Слід зважувати таку користь у порівнянні з ризиком розвитку побічних ефектів. Автори також дійшли висновку, що іпратропію бромід, імовірно, ефективний для поліпшення ринореї при звичайній застуді, але не має жодного впливу на закладеність носа, і його застосування було пов'язано з великою кількістю побічних ефектів порівняно з плацебо або за відсутності лікування, хоча вони можуть добре переноситися та бути самообмежуваними.

Крім того, було зроблено висновок про те, що у зв'язку з постійним впливом вітаміну С на тривалість і тяжкість застудних захворювань у дослідженнях добавок, а також низькою вартістю та безпекою, можливо, буде доцільно перевірити кожного пацієнта зі звичайною застудою окремо на предмет терапевтичного впливу вітаміну С на них. Те саме стосується і цинку, який приймають у формі пастилок цинку ацетату або цинку глюконату в дозі  $\geq 75$  мг/добу і який, за умови застосування протягом 24 годин після появи симптомів, значно скорочує тривалість звичайної застуди. При застосуванні цинкових пастилок ймовірна користь повинна бути збалансована з побічними ефектами, особливо з неприємним присмаком у роті та нудотою. Крім того, промивання носа сольовим розчином має можливі переваги для полегшення симптомів гострої ІВДШ на відміну від пари, яка не виявляє ніяких переваг або шкоди для лікування звичайної застуди.

Зрештою, було зроблено висновок про те, що препарати ехінацеї не дають переваг для лікування застудних захворювань, хоча деякі препарати ехінацеї можуть мати слабку користь. Однак деякі фітотерапевтичні препарати, такі як BN1016 (Синупрет), цинеол та екстракт Андрографісу волотистого SHA-10 можуть мати значний вплив на симптоми звичайної застуди без серйозних побічних ефектів.

**Коментар робочої групи:** В Україні відповідно до інструкції для медичного застосування лікарський засіб цинеол через відсутність достатньої кількості наукових даних щодо застосування препарату пацієнтам віком до 8 років лікування слід проводити під наглядом лікаря.

### 4.6.3. Пероральні антибіотики – короткострокові курси

#### 4.6.3.1. Короткострокові курси пероральних антибіотиків у дорослих пацієнтів з гострим бактеріальним риносинуситом (ГБРС)

##### 4.6.3.1.1. Стислий огляд доказової бази

ГБРС включає в себе невелику частину пацієнтів з ГРС. ГБРС вважається присутнім за наявності трьох або більше з наступних критеріїв: безбарвні виділення, гострий (односторонній домінуючий) біль у ділянці обличчя, висока температура ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), погіршення симптомів або підвищення ШОЕ / СРБ<sup>(231)</sup>. Вважається, що антибіотики корисні принаймні в частині пацієнтів з ГБР, але поганий відбір пацієнтів збільшує ризик появи побічної резистентності до антибіотиків. Існує необхідність оцінки ефективності антибіотиків у пацієнтів, які відповідають критеріям ГБР. У цьому розділі були оцінені дослідження, які порівнювали антибіотики з плацебо для лікування ГБР.

Були включені дослідження, в яких брали участь дорослі та підлітки (12 років і старше) з симптомами, які відповідають критеріям ГБР. Дослідження без групи плацебо, які включають дітей (до 12 років), учасників з іншими інфекціями дихальних шляхів (такими як середній отит, тонзиліт або фарингіт) або включають учасників із симптомами, які тривають більше 12 тижнів, було виключено. Розглядалися лише рандомізовані контрольовані дослідження. Результати оцінювалися як відсоток пацієнтів, які досягли одужання або поліпшення протягом або наприкінці періоду лікування.

Були включені три дослідження<sup>(232–234)</sup>, два подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих дослідження<sup>(232, 233)</sup> і одне відкрите рандомізоване дослідження<sup>(234)</sup> (таблиця 4.6.1.). Усі дослідження включали учасників, які мали симптоми та/або ознаки, які вказують на ГБР. Lindbaek et al<sup>(232)</sup> набирали пацієнтів з симптомами ГБРС та аномаліями на знімку КТ (повне помутніння або рідинний рівень у будь-якій навколоносовій пазусі). Оцінка в один бал давалася за: симптоми, які тривають більше семи днів до першого візиту, односторонній біль у ділянці обличчя, біль у верхніх зубах, біль, що посилюється при нахилі вперед, дві фази захворювання, ринорею, закладеність носа, біль у навколоносових пазухах, загальне нездужання, гарячку вище  $38^{\circ}\text{C}$  та гіпосмію або аносмію, а також два додаткових бали за гнійні виділення, що складає максимальну оцінку тяжкості – 13 балів. Учасники цього дослідження мали оцінку тяжкості від 7,8 до 8,8, що означало, що вони матимуть принаймні шість з 11 оцінюваних симптомів, а тому відповідатимуть критеріям ГБР. Hadley et al.<sup>(233)</sup> включали дорослих, діагностованих за клінічними симптомами риносинуситу [два основних (гнійні виділення з передніх і задніх відділів порожнини носа та односторонній біль у ділянці обличчя або болючість щоки) або один основний і один другорядний симптом (фронтальний головний біль або гарячка з температурою  $>37,5^{\circ}\text{C}$  під пахвою)], які тривають від семи до 28 днів, а також наявність газорідинних рівнів та/або помутніння в ділянці пазух у проекції Уотерса та позитивних результатів на бактеріальну культуру при пункції навколоносових пазух. Nøseøien et al.<sup>(234)</sup> включали пацієнтів з болем у ділянці обличчя, гнійними виділеннями, погіршенням симптомів протягом 10 днів, початковим поліпшенням стану та нейтрофілією.

Застосовувалися три різних типи антибіотиків (моксифлоксацину 400 мг щодня)<sup>(233)</sup>, пеніциліну V1320 мг тричі на добу<sup>(232)</sup> та амоксициліну 500 мг тричі на добу<sup>(232, 234)</sup> протягом п'яти-десяти днів. У двох дослідженнях використовувалися відповідні плацебо, а в одному дослідженні в якості порівняння використовувалося УЗД<sup>(234)</sup>. Одужання визначалося як зникнення ознак або симптомів після завершення лікування,



які не потребували подальшого втручання<sup>(233)</sup>, чи самооцінка або як відчуття одужання, або як значне покращення<sup>(232)</sup>. Поліпшення визначалося як поліпшення клінічних симптомів під час фази лікування. Hadley et al.<sup>(233)</sup> не повідомляли про будь-яку різницю в поліпшенні або одужанні між антибіотиками та плацебо, в той час як Lindbaek et al.<sup>(232)</sup> повідомили про значне поліпшення показників одужання та лікування для групи антибіотиків. Nøsoin et al.<sup>(234)</sup> порівняли антибіотики з ультразвуковою терапією та виявили незначну або взагалі відсутню різницю у зменшенні больових відчуттів між групами. Хоча в цьому дослідженні повідомлялося про більше зниження оцінки болю на 4-й день у групі УЗД, різниця у зменшенні больових відчуттів між групами була невеликою (1,5 з 10).

Два дослідження можна було би об'єднати в один мета-аналіз. У дослідженні Lindbaek оцінювали два антибіотики й оцінювали їх окремо<sup>(232)</sup>. Після завершення лікування (6–10-й день) група антибіотиків (три дослідження, 289 пацієнтів) показала більш високу частоту одужання, ніж плацебо ВР 1,36 (95 % ДІ 1,16–1,59, I<sup>2</sup>=23 %) (рисунок 4.6.1.). У групі антибіотиків (три дослідження, 289 пацієнтів) також було більше пацієнтів з поліпшенням симптомів на третій день лікування порівняно з плацебо (ВР 1,68 95 % ДІ 1,04–2,71, I<sup>2</sup> = 84 %) (рисунок 4.6.2.). Мета-аналіз побічних явищ у цих дослідженнях не цілком досягав значущості з точки зору більшої кількості побічних явищ у групі антибіотиків (ВР 1,27 95 % ДІ 0,87–1,86, I<sup>2</sup> 64 %) (рисунок 4.6.3.).

**Коментар робочої групи:** В Україні відповідно до інструкції для медичного застосування у зв'язку з негативним впливом на хрящі молодих тварин призначення моксифлоксацину дітям (віком до 18 років) протипоказане. Ефективність та безпека застосування моксифлоксацину дітям та підліткам не встановлені.

Таблиця 4.6.1. Антибіотики у порівнянні з плацебо при гострому післявірусному риносинуситі.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Garbutt 2012 <sup>(6)</sup>	ПСПКРД	Дорослі з болем у верхній щелепі/болючістю в ділянці навколоносових пазух, гнійними виділеннями та симптомами риносинуситу, які не поліпшувалися/погіршувалися через 7–28 днів.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксицилін 1500 мг тричі на добу протягом 10 днів (n = 85)</li> <li>Плацебо (n = 81)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Середнє відхилення серед груп (за SNOT-16) на 3, 7, 10 та 28-й день</li> <li>Покращення симптомів/одужання на 3, 7, 10 та 28-й день</li> <li>Дні нездатності виконувати звичайну повсякденну діяльність</li> <li>Рецидив на 28-й день</li> <li>Побічне явище</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка за SNOT-16 була нижчою на 7-й день у групі антибіотиків, але не відрізнялася на 3-й та 28-й день</li> <li>У більшій кількості пацієнтів з групи антибіотиків симптоми поліпшувалися на 7-й день, але не на 3-й, 10-й або 28-й день</li> <li>Відсутність різниці в інших показниках</li> </ul>
Meltzer 2005 <sup>(6)</sup>	ПСПКРД	Дорослі (>12 років), клінічний діагноз —	Амоксициліну 500 мг тричі на добу	Середня оцінка симптомів	Відсутність різниці в оцінці

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
		гострий синусит (7–28 днів)	<ul style="list-style-type: none"> <li>протягом 10 днів (n = 251)</li> <li>Плацебо (n = 252)</li> <li>НСМФ 200 мг один раз на добу зі спреєм плацебо ввечері (n = 243)</li> <li>НСМФ 200 мг двічі на добу (n = 235)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(щоденник) між 2-м і 15-м днями</li> <li>Глобальна відповідь на 15-й день</li> <li>Неефективність лікування протягом періоду лікування</li> <li>Побічне явище</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>симптомів між антибіотиками та плацебо</li> <li>Відсутність різниці в глобальній відповіді</li> <li>Неефективність лікування у 7,2 % антибіотиків і 10,7 % плацебо</li> <li>Відсутність різниці в побічних явищах</li> </ul>
Merenstein 2005 <sup>(7)</sup>	ПСПКРД	Дорослий (18 років) з не менше ніж 1 симптомом синуситу (гнійні виділення, біль у ділянці обличчя, гній у порожнині носа) протягом не менше 7 днів	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксицилін 1 г двічі на добу протягом 10 днів (n = 67)</li> <li>Плацебо двічі на добу протягом 10 днів (n = 68)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пацієнт повідомив про поліпшення на 14-й день</li> <li>Шкала Лайкерта для оцінки поганого самопочуття (0–10) на 3-й, 7-й і 14-й день</li> <li>Дні покращення</li> <li>Побічне явище</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність різниці в поліпшенні на 14-й день</li> <li>Відсутність різниці за шкалою Лайкерта на 3-й, 7-й та 14-й день</li> <li>Група антибіотиків відчула поліпшення раніше (8,1 у порівнянні з 10,7 днів)</li> </ul>
Haue 1998 <sup>(8)</sup>	ПСПКРД	Дорослі (28–70 років), прийом у СЛ, гнійні виділення з носа (10–30 днів) ТА біль у верхньощелепній пазусі	<ul style="list-style-type: none"> <li>Азитроміцин 500 мг один раз на добу протягом 3 днів (n = 87)</li> <li>Плацебо (n = 82)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Одужання або поліпшення на 3–5-й день, 10–12-й день і 23–27-й день</li> <li>Рецидив на 27-й день</li> <li>Побічне явище</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність різниці в загальному показнику одужань або поліпшень на 23–27-й день, але більше пацієнтів з поліпшенням у групі антибіотиків на 10–12-й день</li> <li>Відсутність різниці в рецидиві</li> <li>Відсутність різниці в побічних явищах</li> </ul>
Lindbaek 1998 <sup>(9)</sup>	ПСПКРД	Дорослі з клінічно діагностованим гострим синуситом ТА потовщенням слизової оболонки (>5 мм) на знімку КТ (за винятком помутніння). (Медіана тривалості хвороби 10–13 днів)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пеніцилін V 1320 мг тричі на добу протягом 10 днів (n = 20)</li> <li>Амоксицилін 500 мг тричі на добу протягом 10 днів (n = 22)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кількість пацієнтів, які одужали або почуваються значно краще, на 10-й день</li> <li>Середня оцінка за ВАШ для синусових симптомів на 10-й</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність різниці в кількості пацієнтів, які одужали або почуваються значно краще, між групами</li> <li>Відсутність різниці в оцінці за ВАШ між групами</li> </ul>

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
		від отримання результатів.)	• Плацебо (n = 21)	день	на 10-й день
				• Тривалість хвороби (поганого самопочуття)	• Відсутність різниці в тривалості хвороби
Stalman 1997 <sup>(10)</sup>	ПСПКРД	Дорослі (15 років) з тривалістю симптомів ІВДШ не менше 5 днів. Наявність 2 з 3 симптомів (звичайна застуда, гнійні виділення, біль у верхньощелепній пазусі при нахилі)	• Доксициклін 100 мг один раз на добу протягом 10 днів (n = 98) • Плацебо (n = 94)	• Дні на одужання (без болю) • Одуження або поліпшення на 10-й та 42-й дні • Побічний ефект	• Відсутність різниці в часі на одужання • Відсутність різниці в кількості одужань або поліпшень на 10-й або 42-й день • 17 у групі антибіотиків та 2 у групі плацебо повідомили про побічні ефекти
Van Buchem 1997 <sup>(11)</sup>	ПСПКРД	Пацієнти з верхньощелепним синуситом (гострий початок звичайної застуди з поганим самопочуттям, головним болем, закладеністю носа, виділення та пульсуючий біль у верхньощелепній пазусі) ТА аномальною рентгенограмою в проекції Колдуелла або Уотерса (товщина слизової оболонки >5 мм, газорідний рівень, помутніння). Середня тривалість симптомів — 2,2 тижня.	• Амоксицилін 750 мг тричі на добу протягом 7 днів (n = 108) • Плацебо (n = 106)	• Одуження або значне покращення симптомів на 2-й тиждень • Середня зміна оцінки симптомів через 2 тижні (за шкалою від 1 до 5) • Нормальна рентгенограма на 2-й тиждень • Рецидив через 1 рік • Побічні ефекти	• Відсутність різниці в одужанні • Відсутність різниці в оцінці симптомів • Нормальна рентгенограма на 2-й тиждень була схожою в обох групах • Більше побічних ефектів у групі антибіотиків • Відсутність різниці в рецидиві через 1 рік

КТ — комп'ютерна томографія; ПСПКРД — подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження; р — років; СЛ — сімейний лікар, НСМФ — назальний спрей мометазону фуруату; SNOT-16 — Sino-nasal Outcome Test-16 (Тест для оцінки результатів лікування хвороб носа та навколоносових пазух -16); ІВДШ — інфекції верхніх дихальних шляхів; ВАШ — візуальна аналогова шкала.

#### 4.6.3.1.2. Висновок

Антибіотики ефективні у вибраній групі пацієнтів з симптомами та ознаками, які вказують на ГБРС. З наявних обмежених даних (два дослідження у порівнянні з одним) випливає, що особливо ефективні амоксицилін / пеніцилін (бета-лактами), а моксифлоксацин (фторхінолон) — ні. Ефективність бета-лактамів очевидна на третій день, коли пацієнти вже відчувають поліпшення симптомів, і продовжує збільшувати кількість одужань на час завершення лікування. Однак для того, щоб уникнути

непотрібного застосування антибіотиків і побічних ефектів, необхідний ретельний відбір пацієнтів з ГБРС.

#### **4.6.3.2. Короткострокові курси прийому пероральних антибіотиків у дітей з ГБРС**

##### **4.6.3.2.1. Стислий огляд доказової бази**

Були включені дослідження, у яких брали участь діти (<12 років) із симптомами, які відповідають критеріям ГБРС. Розглядалися лише рандомізовані контрольовані дослідження. Результати оцінювалися як відсоток пацієнтів, які досягли одужання або поліпшення протягом або наприкінці періоду лікування.

Були включені два невеликі подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження<sup>(235, 236)</sup>. Обидва дослідження включали, принаймні частково, дітей, у яких були симптоми та/або ознаки, які вказують на ГБРС (таблиця 4.6.2.).

Wald et al.<sup>(235)</sup> включили 56 дітей віком від одного до 10 років (у середньому п'яти років) з ГРС та однією з трьох ознак (стійкі симптоми >10 днів, симптоми, які різко погіршуються після 5-го дня, або тяжкі симптоми з гарячкою  $\geq 102^{\circ}\text{F}$  і гнійними виділеннями протягом трьох днів поспіль). У 24 (43 %) дітей хвороба була класифікована як легка, тоді як у решти 32 (57 %) дітей вона була важкою. Дітям рандомізовано призначали прийом амоксициліну (90 мг/кг) з калію клавуланатом (6,4 мг/кг) або плацебо. Стан дітей оцінювався яквилікуваний, поліпшений або з відсутністю ефективності відповідно до правил підрахунку оцінок. З 28 дітей, які отримували антибіотик, 14 (50 %) буливилікувані, четверо (14 %) відчували поліпшення, четверо (14 %) зазнали відсутності ефективності лікування та шестеро (21 %) – відмовилися від нього. З 28 дітей, які отримували плацебо, четверо (14 %) буливилікувані, п'ятеро (18 %) відчували поліпшення, а 19 (68 %) – зазнали відсутності ефективності лікування. Діти, які отримували антибіотик, мали більше шансіввилікуватися (50 % у порівнянні з 14 %) і менше шансів зазнати відсутності ефективності лікування (14 % у порівнянні з 68 %), ніж діти, які отримували плацебо. Не було жодного поділу між легкими й важкими пацієнтами. Побічні явища були зареєстровані у 44 % дітей, які отримували антибіотики, і у 4 14 % дітей, які отримували плацебо ( $p = 0,014$ ). Найбільш поширеним побічним явищем була діарея, яка, як правило, була самообмежуючою.

Ragab<sup>(236)</sup> включив 53 дитини (<12 років, у середньому п'яти років) з тривалістю симптомів ІВДШ >10 днів <28 днів з принаймні трьома симптомами/ознаками, які вказують на ГБРС (виділення (частіше однобічні) та гнійний секрет у середньому носовому ході, сильний локальний біль (частіше однобічний), гарячка ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) і погіршення симптомів) у ПСПКРД, яке порівнювало амоксицилін 100 мг/кг/доба з плацебо. Усі пацієнти робили промивання носа сольовим розчином.

У групі амоксициліну клінічне одужання спостерігалось у 83,9 % пацієнтів порівняно з 71 % пацієнтів у групі плацебо ( $p = 0,22$ ). Крім того, не було виявлено відмінностей між обома групами в оцінках вираженості назальних симптомів, загального поліпшення показників симптомів на 7-й день ( $p = 0,09$  і  $0,65$ ) і 14-й день ( $p = 0,29$  і  $0,14$ ), а також середніх значень за PRQLQ (Дитячий опитувальник про якість життя при ринокон'юнктивіті) після двох тижнів лікування ( $p = 0,06$ ). Сольовий розчин з плацебо викликає меншу кількість побічних явищ, ніж амоксицилін і промивання носа сольовим розчином ( $p = 0,005$ ).

Рисунок 4.6.1. Діаграма «форест-плот» впливу антибіотика у порівнянні з плацебо на видужання на час завершення лікування (6–10-й день) у дорослих пацієнтів з гострим бактеріальним риносинуситом.

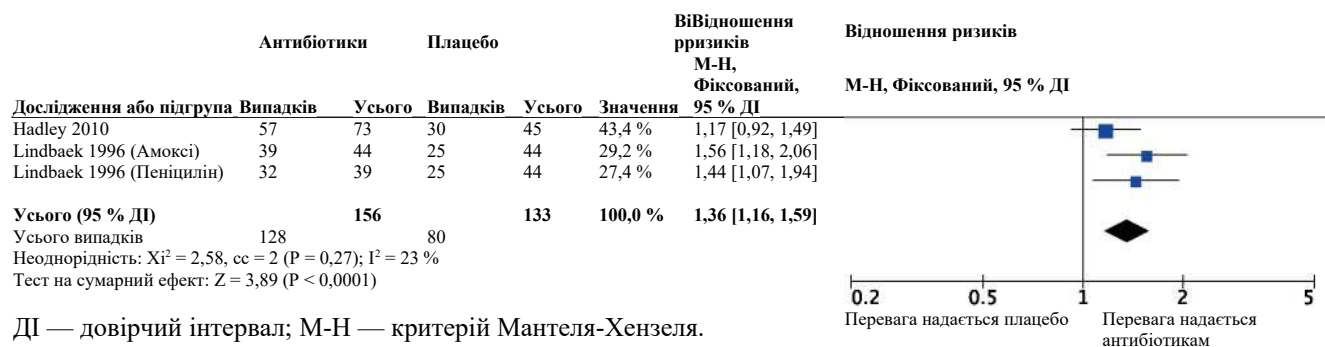


Рисунок 4.6.2. Діаграма «форест-плот» впливу антибіотика у порівнянні з плацебо для оцінки поліпшення на 3-й день лікування дорослих пацієнтів з гострим бактеріальним риносинуситом.

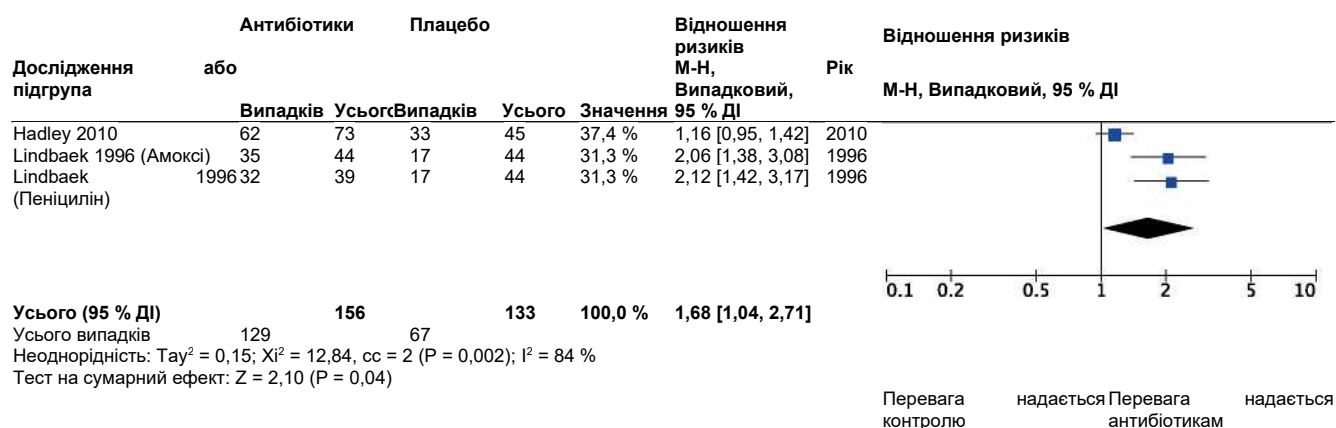


Рисунок 4.6.3. Діаграма «форест-плот» впливу антибіотика у порівнянні з плацебо на розвиток побічних явищ протягом лікування дорослих пацієнтів з гострим бактеріальним риносинуситом.

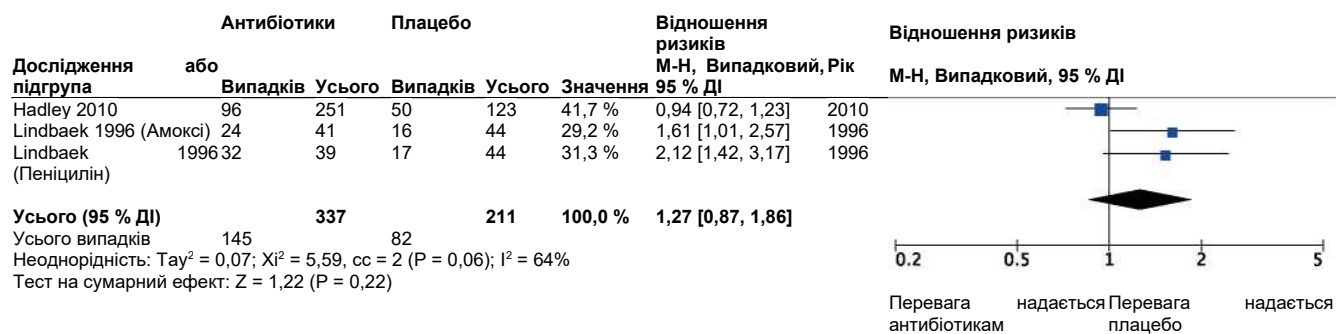
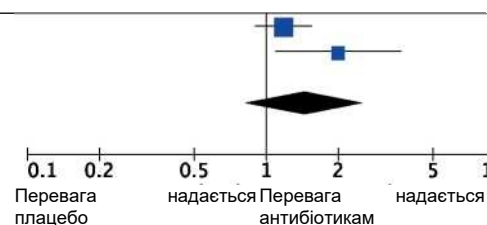


Рисунок 4.6.4. Діаграма «форест-плот» впливу антибіотика у порівнянні з плацебо на поліпшення на час завершення лікування (14-й день) у дітей із гострим бактеріальним риносинуситом.



Ragab 2015	26	31	22	31	61,2 %	1,18 [0,90, 1,55]	2010
Wald 2009	18	28	9	28	38,8 %	2,00 [1,09, 3,66]	1996
<b>Усього (95 % ДІ)</b>	<b>44</b>	<b>59</b>	<b>31</b>	<b>59</b>	<b>100,0 %</b>	<b>1,45 [0,83, 2,53]</b>	

Усього випадків  
 Неоднорідність:  $Tau^2 = 0,11$ ;  $Chi^2 = 2,96$ ,  $ss = 1$  ( $P = 0,09$ );  $I^2 = 66$  %  
 Тест на сумарний ефект:  $Z = 1,31$  ( $P = 0,19$ )



ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Таблиця 4.6.2. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване РКД впливу антибіотиків на підозрюваний ГБРС у дітей.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Ragab 2015 <sup>(236)</sup>	ПСПКРД	Діти (<12 років, у середньому 5 років) з симптомами ІВДШ >10 днів <28 днів. Не менше 3 симптомів/ознак (виділення (частіше однібічні) та гнійний секрет у середньому носовому ході, сильний локальний біль (частіше однібічний), гарячка (>38,8 °C) і погіршення симптомів).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксицилін 100 мг/кг/доба тричі на добу зі звичайним промиванням носа сольовим розчином (n = 41)</li> <li>Плацебо лише зі звичайним промиванням носа сольовим розчином (n = 43)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клінічне одужання на 14-й день</li> <li>Середній загальний бал назальних симптомів (СБНС) дні 0–7 і 7</li> <li>Оцінка за шкалою PRQOL</li> <li>Кількість нейтрофілів у цитологічному аналізі</li> <li>Побічне явище</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність різниці в клінічному одужанні</li> <li>Відсутність різниці в СБНС</li> <li>Відсутність різниці в балах за шкалою PRQOL на 7-й та 14-й день</li> <li>Відсутність різниці в кількості нейтрофілів на 7-й та 14-й день</li> <li>Більше побічних явищ у групі антибіотика</li> </ul>
Wald 2009 <sup>(235)</sup>	ПСПКРД	Діти віком від 1 до 10 років (у середньому 5р) (n = 56, 50 обстежено) з клінічною картиною, сумісною з ГБРС. Одна з трьох ознак (стійкі симптоми >10 днів, різке погіршення симптомів після 5-го дня або важкі симптоми з гарячкою $\geq 102$ °F і гнійними виділеннями протягом 3 днів поспіль).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксицилін (90 мг/кг) з калію клавуланатом (6,4 мг/кг) (n = 22) (неясно, скільки днів)</li> <li>Плацебо (n = 28)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Одужання (визначається за оцінкою клінічної тяжкості &lt;2) або поліпшення (зниження оцінки на щонайменше 50 %) на 14-й день</li> <li>Побічне явище</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Діти, які отримували антибіотик, мали більше шансів на одужання (50 % у порівнянні з 14 %, <math>p = 0,01</math>)</li> <li>Більше побічних явищ у групі антибіотика</li> </ul>

ГБРС – гострий бактеріальний риносинусит; ПСПКРД – подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження; PRQOL – шкала оцінки пацієнтом якості життя; СБНС – середній загальний бал назальних симптомів; р – років.

Ці дослідження можна було б об'єднати в мета-аналіз, який розглядає одужання через 14 днів. Хоча в обох дослідженнях перевага надавалася антибіотикам, значущої різниці у порівнянні з плацебо не було (ВР 1,45 95 % ДІ 0,83–2,53,  $p = 0,19$ , 2 РКД,  $n = 118$ ,  $I^2 = 66$  %) (рисунок 4.6.4.). У пацієнтів, які отримували антибіотики, спостерігалось значно більше побічних явищ порівняно з плацебо (ВР 2,50 95 % ДІ 1,43–4,37,  $p = 0,001$ , 2 РКД,  $n = 118$ ,  $I^2 = 0$  %) (рисунок 4.6.5.).

#### 4.6.3.2.2. Висновок

Дані про вплив антибіотиків на одужання/поліпшення симптомів ГБРС у дітей досить обмежені. Існує тільки два дослідження з обмеженою кількістю, які не виявляють істотної різниці у порівнянні з плацебо, але виявляють значно вищий відсоток побічних явищ. Необхідні більш масштабні дослідження, щоб пояснити різницю між дорослими, у яких була доведена ефективність антибіотиків при ГБРС (див. пункт 4.6.3.1), і цим результатом. Системні огляди або мета-аналіз застосування антибіотиків мають уважно розглядати різні класи антибіотиків, націлених на різні молекулярні механізми бактерій, подібно до того, як різні біологічні препарати будуть націлені на різні молекулярні механізми організму (рисунок 4.6.6).

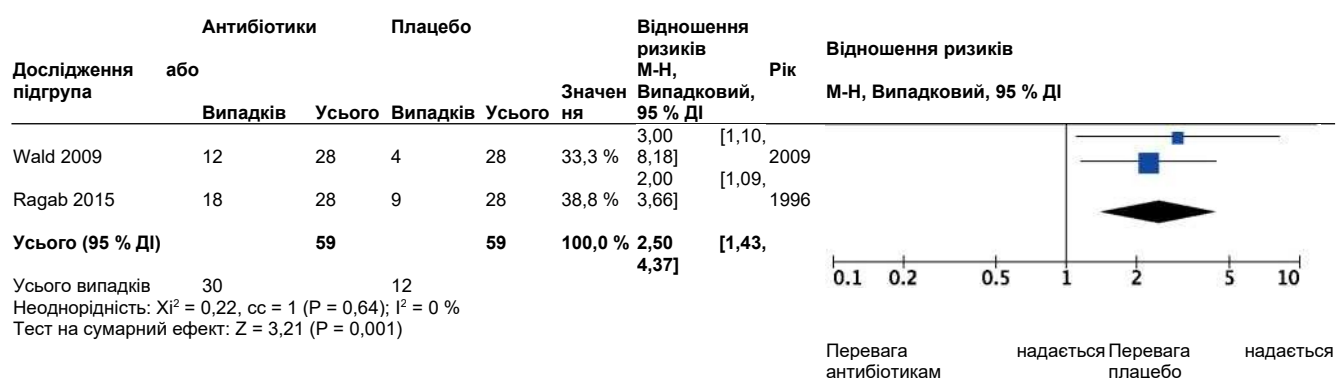
#### 4.6.3.3. Короткостроковий курс пероральних антибіотиків у дорослих пацієнтів з гострим післявірусним риносинуситом

##### 4.6.3.3.1. Стислий огляд доказової бази

Гострий післявірусний риносинусит визначається за наявністю симптомів гострого риносинуситу (ГРС), які зберігаються більше 10 днів або погіршуються через п'ять днів<sup>(231)</sup>. Цей розділ спрямований на оцінку ефективності антибіотиків у групі післявірусного ГРС. Були включені дослідження, в яких брали участь дорослі з ГРС з симптомами, які залишалися щонайменше п'ять днів, але менше 12 тижнів (щоб виключити хронічний риносинусит). Лише подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження було включено.

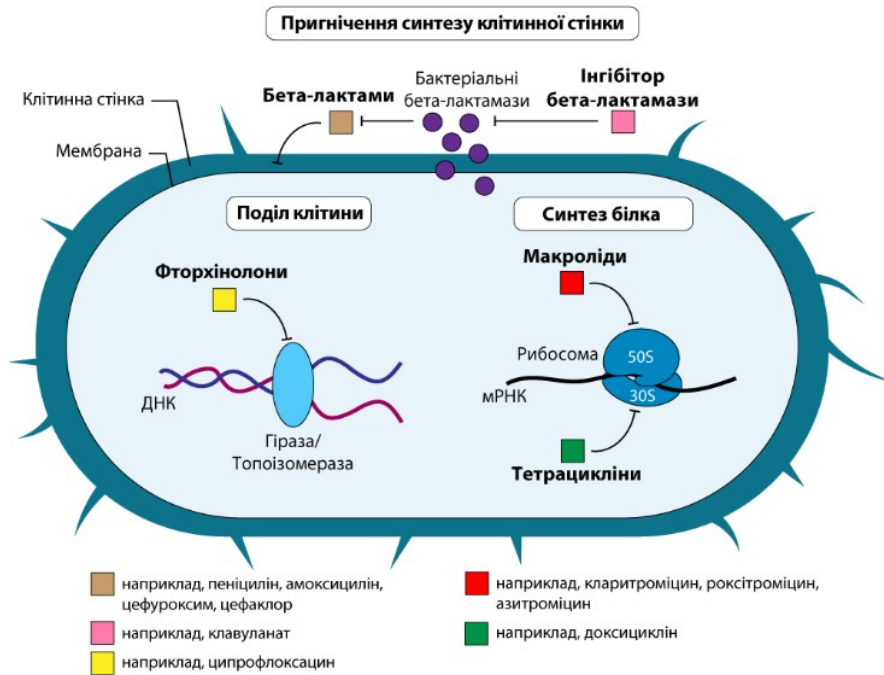
Дослідження були виключені, якщо досліджувана популяція відповідає критеріям гострого бактеріального риносинуситу (ГБРС) або якщо більше 20 % досліджуваної популяції мали симптоми, які тривали менше п'яти днів. Критерієм була мінімальна тривалість, яка складала п'ять днів, щоб виключити пацієнтів зі звичайною застудою. Дослідження без групи плацебо, які включають дітей (до 12 років) або учасників з іншими інфекціями дихальних шляхів (такими як середній отит, тонзиліт або фарингіт), також було виключено. Основним результатом була кількість пацієнтів, які одужали. Одужання визначалося як клінічна регресія або значне поліпшення симптомів, які не вимагали будь-якого подальшого лікування. Другорядні результати оцінювалися за кількістю днів до одужання та побічних ефектів.

Рисунок 4.6.5. Лісова діаграма відсотку пацієнтів з групи антибіотика у порівнянні з групою плацебо на розвиток побічних явищ протягом лікування дітей з гострим бактеріальним риносинуситом.



ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Рисунок 4.6.6. Класи антибіотиків та молекулярні мішені.



Бета-лактами (наприклад, пеніцилін, амоксицилін, цефуроксим, цефаклор) націлені на зшивання пептидогліканів у клітинній стінці. Інгібітори бета-лактамази (наприклад, клавуланат) націлені на бактеріальні бета-лактамази, які розщеплюють бета-лактамі антибіотики. Фторхінолони (наприклад, ципрофлоксацин) націлені на ДНК-гіразу і топоізомеразу IV, блокуючи таким чином сепарацію ДНК та поділ клітин. Тетрацикліни (наприклад, доксициклін) націлені на 30s субодиницю рибосоми, блокуючи таким чином синтез білка. Так само макроліди (наприклад, кларитроміцин, рокситроміцин, азитроміцин) націлені на 50s субодиницю рибосоми, блокуючи таким чином синтез білка.

Було включено сім досліджень<sup>(237–243)</sup> (таблиця 4.6.1). Більшість досліджень оцінювали амоксицилін<sup>(237–239, 241, 243)</sup> і три дослідження оцінювали пеніцилін V<sup>(241)</sup>, доксициклін<sup>(242)</sup> або азитроміцин<sup>(240)</sup> відповідно.

Антибіотики застосовували протягом семи-десяти днів, за винятком азитроміцину (три дні)<sup>(240)</sup>. Усі учасники мали симптоми гострого риносинуситу, які відповідали критеріям EPOS, протягом щонайменше п'яти днів. Було проведено три дослідження, в яких учасники повинні були мати симптоми протягом принаймні семи днів до рандомізації<sup>(237–239)</sup>, у той час як одне дослідження вимагало 10 днів<sup>(240)</sup>. Lindbaeket al.<sup>(241)</sup> не вказували тривалість симптомів до залучення пацієнтів, але медіана тривалості хвороби для учасників після рандомізації становила від 10 до 13,5 дня після лікування, що вказує на післявірусний ГРС.

Garbutt et al.<sup>(237)</sup> повідомили про більше поліпшення в групі антибіотиків на сьомий день лікування порівняно з групою плацебо. Однак ця різниця не була суттєвою на час завершення лікування на 10-й день. Naue et al.<sup>(240)</sup> оцінювали азитроміцин протягом трьох днів і повідомили про більше поліпшення в групі антибіотиків на 10–12-й день. Однак ця різниця не була помічена на 3-й або 28-й день. В інших п'яти дослідженнях<sup>(238, 239, 241–243)</sup> не було виявлено жодних відмінностей у поліпшенні симптомів або одужанні між групами в будь-який момент часу.

Усі дослідження, крім одного, можна було б об'єднати в мета-аналіз для визначення швидкості одужання на 10–14-й день (931 пацієнт у семи дослідженнях)<sup>(237,</sup>

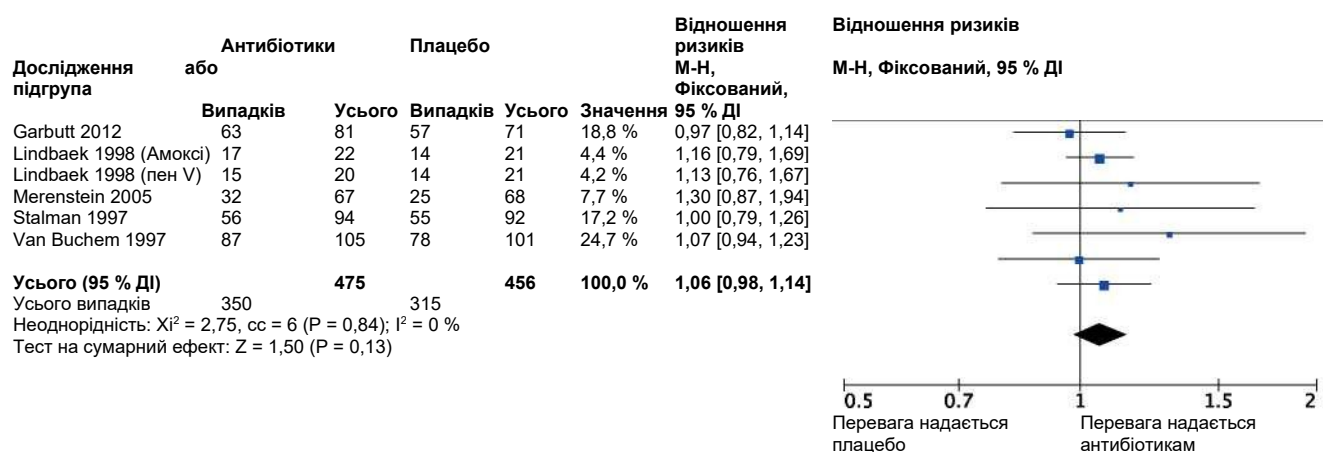


<sup>239–243</sup>). Застосування антибіотиків не було пов'язане з більшою кількістю одужань на 10–14-й день (ВР 1,06 95 % ДІ, 98–1,14,  $I^2 = 0$  %) (рисунок 4.6.7).

Було проведено три дослідження<sup>(239, 241, 243)</sup>, в яких повідомлялося про кількість днів, необхідних для одужання після лікування. Тільки Merenstein et al.<sup>(239)</sup> повідомили про більш раннє одужання в групі антибіотиків (медіана: вісім у порівнянні з 12 днів,  $p = 0,04$ ). У двох інших дослідженнях не було відзначено суттєвих відмінностей у кількості днів до одужання між групою антибіотиків та групою плацебо<sup>(241, 243)</sup>. Два дослідження<sup>(239, 242)</sup>, які включають 233 пацієнтів, можна об'єднати для оцінки кількості днів, необхідних для одужання. Застосування антибіотиків при післявірусному ГРС не було пов'язане з більш раннім одужанням (ССВ  $-0,43$ , 95 % ДІ  $-1,02—0,16$ ,  $I^2 = 73$  %) (рисунок 4.6.8.).

Поліпшення симптомів оцінювалося на 3-й день лікування в чотирьох дослідженнях. Воно було визначене як повне/часткове зникнення симптомів<sup>(240)</sup>, пацієнт повідомив, що почувається набагато краще/не має симптомів<sup>(237)</sup>, не почувається погано на 3-й день лікування<sup>(241)</sup> або не зазнав невдалого лікування (погіршення або відсутність поліпшення симптомів) на 3-й день лікування<sup>(238)</sup>.

Рисунок 4.6.7. Діаграма «форест-плот» впливу антибіотика у порівнянні з плацебо на видужання на час завершення лікування (10–14-й день) у дорослих пацієнтів з гострим післявірусним риносинуситом.



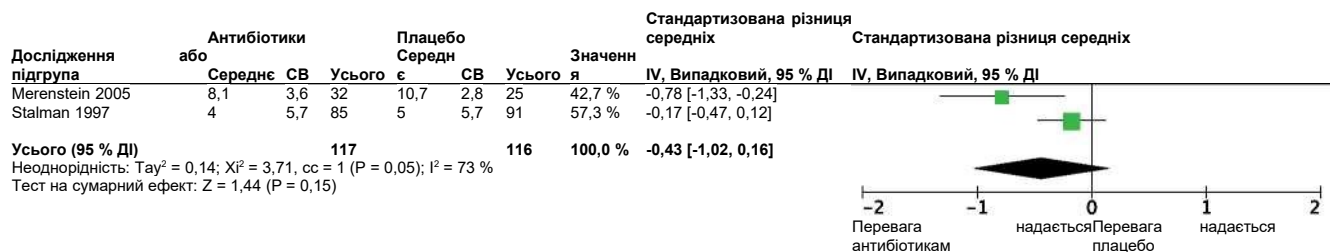
ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Чотири дослідження, які включали 907 пацієнтів, можна було об'єднати для оцінки поліпшення на 3–4-й день лікування<sup>(237, 238, 240, 241)</sup>. Спостерігалася тенденція до того, що застосування антибіотиків асоціювалося з великим поліпшенням на 3–4-й день лікування порівняно з плацебо, але воно просто не досягало значущості (ВР 1,06, 95 % ДІ 1,00–1,12,  $I^2 = 0$  %) (рисунок 4.6.9).

Було проведено п'ять досліджень<sup>(237–241)</sup>, у яких для вимірювання тяжкості назальних симптомів використовувалися тест SNOT-16<sup>(237)</sup>, опитувальник або оцінка симптомів<sup>(238–241)</sup>, які оцінювалися або щодня у щоденнику, або на момент включення в дослідження та на візитах спостереження. Garbutt et al.<sup>(237)</sup> виявили, що оцінка за SNOT-16 була нижчою в групі антибіотиків на 7-й день лікування, але вона не була значущою після завершення лікування. Дослідження, в яких оцінювалися симптоми риносинуситу<sup>(238, 239, 241, 243)</sup>, оцінювали загальні назальні симптоми, такі як ринорея, закладеність носа, біль у ділянці обличчя та погане самопочуття. Ці симптоми оцінювалися або за візуальною аналоговою шкалою, або за порядковою шкалою. Між

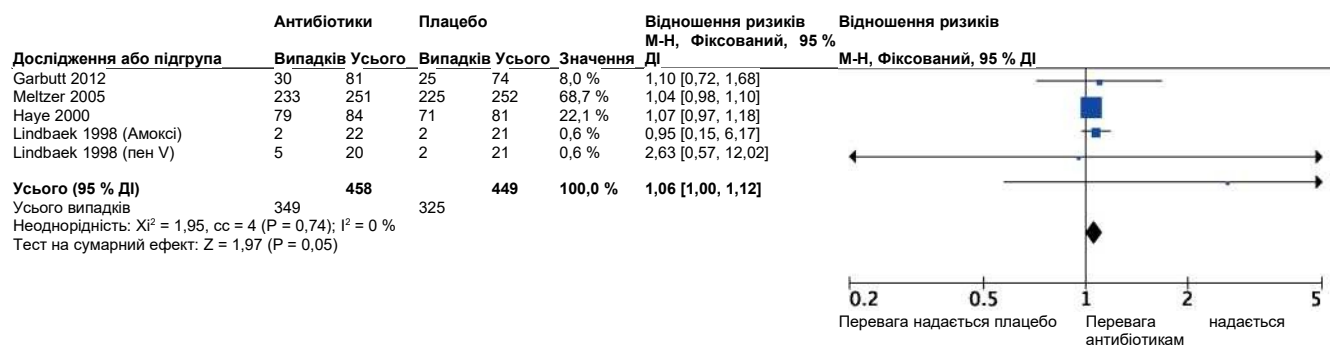
антибіотиками та плацебо не було різниці в середній загальній зміні оцінки симптомів<sup>(238, 241)</sup> з моменту включення в дослідження. Також не було жодної різниці в середній оцінці індивідуальних симптомів між антибіотиками та плацебо<sup>(239, 243)</sup>. Об'єднання даних у мета-аналіз не було можливим. Це свідчить про те, що застосування антибіотиків не зумовлює значне зниження тягара симптомів післявірусного риносинуситу.

Рисунок 4.6.8. Діаграма «форест-плот» впливу антибіотика у порівнянні з плацебо для оцінки різниці (середньої різниці) у кількості днів до одужання після лікування у дорослих пацієнтів з гострим післявірусним гострим риносинуситом.



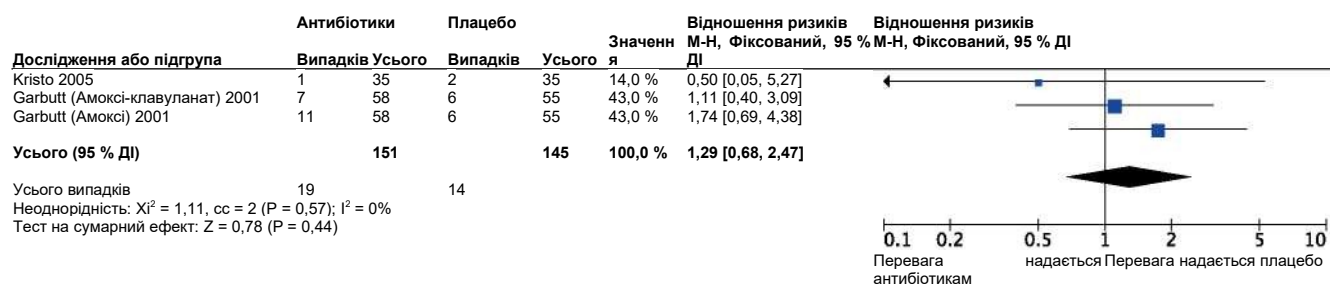
ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Рисунок 4.6.9. Діаграма «форест-плот» впливу антибіотика у порівнянні з плацебо для оцінки поліпшення на 3-й день лікування дорослих пацієнтів з гострим післявірусним риносинуситом.



ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Рисунок 4.6.10. Діаграма «форест-плот» впливу антибіотика у порівнянні з плацебо на розвиток побічних явищ протягом лікування дорослих пацієнтів з гострим післявірусним риносинуситом.



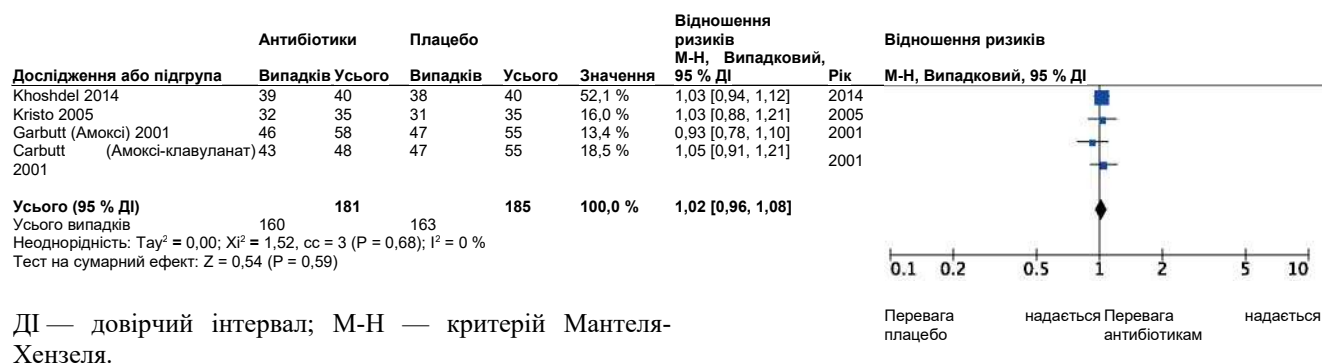
ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Таблиця 4.6.3. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване РКД впливу антибіотиків на підозрюваний післявірусний ГРС у дітей.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Khoshdel 2014 <sup>(246)</sup>	РКД	Діти (4–15р, середній вік $7,6 \pm 2,86$ р) з клінічною картиною гострого риносинуситу легкого та помірного ступеня тяжкості (недавно перенесена інфекція верхніх дихальних шляхів, виділення в носоглотці та/або закладеність носа) протягом 10–30 днів.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксицилін (80 мг/кг/доба) у 3-х розділених дозах протягом 14 днів з промиванням носа сольовим розчином (протягом 5 днів) і 0,25 % розчином фенілефрину (протягом 2 днів) (n = 50)</li> <li>Промивання носа сольовим розчином (протягом 5 днів) і 0,25 % розчином фенілефрину (протягом 2 днів) (без таблетки плацебо) (n = 50)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Одужання на 3-й і 14-й день (дітей відвідували вдома і обстежували на повну відсутність ознак симптомів синуситу).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Показник одужання є кращим у групі амоксициліну на 3-й день (85 у порівнянні з 37,5 %, p &lt; 0,01), але не відрізнявся в інших моментах часу.</li> </ul>
Kristo 2005 <sup>(245)</sup>	ПСПКРД	Діти (4–10 років) з гострими респіраторними симптомами <3 тижнів (у середньому $8,4 \pm 5,6$ днів), які вказують на післявірусний риносинусит (виділення з носа і закладеність, чхання, кашель) і аномальна знахідка на УЗД принаймні однієї верхньощелепної пазухи (потовщення слизової оболонки або рідина).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Цефуроксиму аксетил у капсулах по 125 мг двічі на добу протягом 10 днів (n = 41)</li> <li>Плацебо двічі на добу протягом 10 днів (n = 41)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Одужання, поліпшення, відсутність змін або погіршення стану на підставі обстеження лікарем і думки батьків на 14-й день</li> <li>14-денний щоденник оцінки назальних симптомів (усього 0–6)</li> <li>Небажане явище</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність різниці у % одужання або поліпшення між групами на 14-й день</li> <li>Відсутність різниці в оцінці симптомів між групами в період з 1-го по 14-й день</li> <li>Відсутність різниці в побічних явищах</li> </ul>
Garbutt 2001 <sup>(244)</sup>	ПСПКРД	Діти (від 1 до 18 років, середній вік 8р) з персистуючими синусовими симптомами та клінічним діагнозом гострого післявірусного риносинуситу протягом 10–28 днів	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксициліну 40 мг/кг/доба тричі на добу (n = 58) протягом 14 днів</li> <li>Амоксицилін-клавуланату 45 мг/кг/доба двічі на добу (n = 48) протягом 14 днів</li> <li>Плацебо двічі на добу протягом 14 днів (n = 55)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Поліпшення (трохи або набагато краще) на 14-й день</li> <li>Зміна оцінки синусових симптомів за шкалою S5 (0–3) на 14-й день</li> <li>Небажані явища лікування</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність різниці в поліпшенні на 14-й день</li> <li>Відсутність різниці в оцінці синусових симптомів за шкалою S5 на 14-й день</li> <li>Відсутність різниці в побічних явищах</li> </ul>

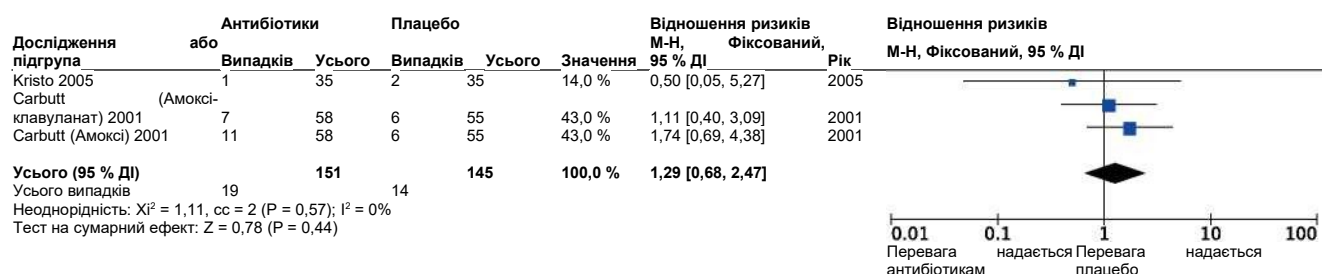
ПСПКРД – подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження; РКД – рандомізоване клінічне дослідження; р – років.

Рисунок 4.6.11. Діаграма «форест-плот» впливу антибіотика у порівнянні з плацебо для оцінки поліпшення на 10–14-й день лікування дітей із гострим післявірусним риносинуситом.



ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Рисунок 4.6.12. Діаграма «форест-плот» впливу антибіотика у порівнянні з плацебо на розвиток побічних явищ протягом лікування дітей із гострим післявірусним риносинуситом.



ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Зрештою, група антибіотиків мала значно більше негативних явищ порівняно з групою плацебо, хоча й мала значну неоднорідність (1341 пацієнт, ВР 1,77 95 % ДІ 1,06–1,54, I<sup>2</sup> = 79 %) (рисунок 4.6.10).

#### 4.6.3.3.2. Висновок

Отже, призначення антибіотиків для лікування післявірусного ГРС у дорослих не приносить ніякої користі. Немає жодного впливу на одужання або тривалість хвороби, і є більше побічних явищ. Спираючись на середній рівень доказовості та на той факт, що гострий післявірусний риносинусит є самообмежувальним захворюванням, робоча група EPOS2020 рекомендує не застосовувати антибіотики в дорослих у цій ситуації.

#### 4.6.3.4. Короткостроковий курс пероральних антибіотиків у дітей із гострим післявірусним риносинуситом

##### 4.6.3.4.1. Стислий огляд доказової бази

Цей розділ спрямований на оцінку ефективності антибіотиків у групі післявірусного ГРС у дітей. Були включені дослідження, в яких брали участь діти з ГРС з симптомами, які залишалися щонайменше п'ять днів, але менше 12 тижнів (щоб виключити хронічний риносинусит). Були включені лише ПСПКД.

Дослідження були виключені, якщо значна частина досліджуваної популяції відповідала критеріям ГБРС або якщо більше 20 % досліджуваної популяції мали симптоми, які тривали менше п'яти днів. Критерієм була мінімальна тривалість, яка складала п'ять днів, щоб виключити пацієнтів зі звичайною застудою. Дослідження без групи плацебо та/або за участі дорослих також були виключені. Основний результат —

це кількість пацієнтів, які одужали/стан яких значно поліпшився через 10–14 днів. Другорядні результати оцінювалися за кількістю днів до одужання та побічних ефектів.

Три дослідження було виключено: Garbutt, 2001; Kristo, 2005 та Khoshdel, 2014<sup>(244–246)</sup>. Дослідження Garbutt мало три групи. У двох дослідженнях оцінювали амоксицилін<sup>(244, 246)</sup>, в одному – амоксицилін з клавулановою кислотою<sup>(244)</sup> і ще в одному – цефуроксим<sup>(245)</sup>. Антибіотики приймали протягом 10–14 днів. Усі учасники мали симптоми гострого післявірусного риносинуситу, які відповідали критеріям EPOS, протягом щонайменше п'яти днів (таблиця 4.6.3).

Khoshdel et al<sup>(246)</sup> виявили вищу швидкість одужання в групі амоксициліну на 3-й день (85 у порівнянні з 37,5 %,  $p < 0,01$ ), але без різниці в інші моменти часу. У двох інших дослідженнях не було виявлено суттєвої різниці між антибіотиками та плацебо<sup>(244, 245)</sup>.

Усі дослідження можна було б об'єднати в мета-аналіз для визначення швидкості одужання на 10–14-й день (366 пацієнтів у трьох дослідженнях)<sup>(244–246)</sup>. Застосування антибіотиків не було пов'язане з більшою кількістю одужань/значним поліпшенням на 10–14-й день (ВР 1,02 95 % ДІ, 96–1,08, I2 = 0 %) (рисунок 4.6.11).

Два дослідження можуть бути об'єднані і не можуть показати, що пацієнти, які приймали антибіотики, мали значно більше побічних явищ порівняно з групою плацебо (ВР 1,29 95 % ДІ 0,69–4,38,  $p = 0,44$ , 2 РКД (3 групи),  $n = 296$ , I2 = 0 %) (рисунок 4.6.12).

#### 4.6.3.4.2. Висновок

Застосування антибіотиків у дітей з гострим післявірусним риносинуситом не пов'язане з більшою частотою одужання / значного поліпшення стану. Хоча два дослідження, які можна було б об'єднати, не виявили значно більше побічних явищ, ніж плацебо, дослідження у дорослих (див. 4.6.3.3) все ж виявило значно більше побічних явищ. Спираючись на середній рівень доказовості та на той факт, що гострий післявірусний риносинусит є самообмежувальним захворюванням, робоча група EPOS2020 рекомендує не застосовувати антибіотики в дітей у цій ситуації.

#### 4.6.3.5. Методики, які можуть зменшити недоцільне призначення антибіотиків

Резистентність до антибіотиків є однією з основних проблем громадського здоров'я. Одним із основних факторів ризику є нераціональне застосування антибіотиків, наприклад, у пацієнтів із супутніми інфекціями дихальних шляхів<sup>(247–250)</sup>. Призначення антибіотиків у Європі сильно варіюється; найвищий показник у 2016 році був у Греції (36,3 УДД на 1000 мешканців щодня<sup>(251)</sup>), а найнижчий – у Нідерландах (10,4 УДД на 1000 мешканців щодня)<sup>(247,248)</sup>. Більш високі показники резистентності до антибіотиків спостерігаються в країнах з високим рівнем споживання антибіотиків (рисунок 4.6.13 і 4.6.14). Було показано, що в осіб, яким призначається антибіотик у межах первинної медичної допомоги при респіраторній інфекції або інфекції сечовивідних шляхів, розвивається бактеріальна резистентність до цього антибіотика. Цей вплив найбільш виражений протягом місяця відразу після лікування, але може зберігатися до 12 місяців<sup>(252)</sup>.

Але навіть у країнах Північно-Західної Європи значно більша частка консультацій закінчується призначенням антибіотиків, ніж така, яка вважається доречною відповідно до того, що було написано в рекомендаціях, і підозрюваний гострий риносинусит є одним із захворювань, де розбіжності найбільші. У дослідженні, проведеному у Великій Британії, 88 % консультацій з приводу риносинуситу закінчилися призначенням антибіотиків, які експерти визнали доцільним 11 % випадків<sup>(22)</sup>. Те саме було вірним і в Нідерландах, де 34 % опитаних лікарів-терапевтів обрали антибіотик як лікування для

пацієнта з гострим риносинуситом помірно-важкого ступеня<sup>(171)</sup>. Виявляються суттєві відмінності між лікарськими практиками<sup>(22, 253)</sup>.

У низці досліджень були оцінені критерії, які могли б допомогти зменшити кількість недоцільних призначень антибіотиків при гострому риносинуситі<sup>(254–259)</sup>. У більшості досліджень особлива увага приділяється навчанню навичкам спілкування лікаря щодо застосування антибіотиків<sup>(255, 256)</sup>, відповідального обґрунтування та нарад із колегами<sup>(255, 256, 259)</sup>, а також навчанню лікарів<sup>(256, 258)</sup>. Використання тесту на С-реактивний білок на місці надання медичної допомоги не зумовило зниження кількості призначень антибіотиків у дітей з гострими респіраторними інфекціями (не важкого ступеня)<sup>(254, 257)</sup>.

#### **4.6.4. Інтраназальні кортикостероїди при гострому післявірусному риносинуситі**

##### **4.6.4.1. Інтраназальні кортикостероїди при гострому післявірусному риносинуситі в дорослих**

###### **4.6.4.1.1. Стислий огляд доказової бази**

Цей розділ спрямований на оцінку ефективності інтраназальних кортикостероїдів у дорослих з післявірусним ГРС. Досліджень, які оцінюють вплив інтраназальних кортикостероїдів на ГРС, немає. Дослідження були включені, в яких брали участь дорослі з ГРС з симптомами, які залишалися щонайменше п'ять днів, але менше 12 тижнів (щоб виключити хронічний риносинусит). Включені лише подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження, опубліковані після 1990 року, у яких оцінювалися впливи інтраназальних кортикостероїдів у пацієнтів, які відповідають критеріям післявірусного гострого риносинуситу. Пацієнти зі звичайною застудою та гострим бактеріальним риносинуситом (ГБРС) виключені. Сюди включені інтраназальні кортикостероїди, які потрапляють у ніс і навколоносові пазухи будь-якими способами, зазвичай доступні в клінічній практиці. Результати, включені в цей аналіз, – це час до одужання, якість життя, симптоми та побічні явища.

Рисунок 4.6.13. Використання антибіотиків для системного застосування у суспільстві за групою антибіотиків у 30 країнах ЄС/ЄЕЗ, 2013 р. (виражено в УДД на 1000 мешканців і на добу<sup>(251)</sup>).

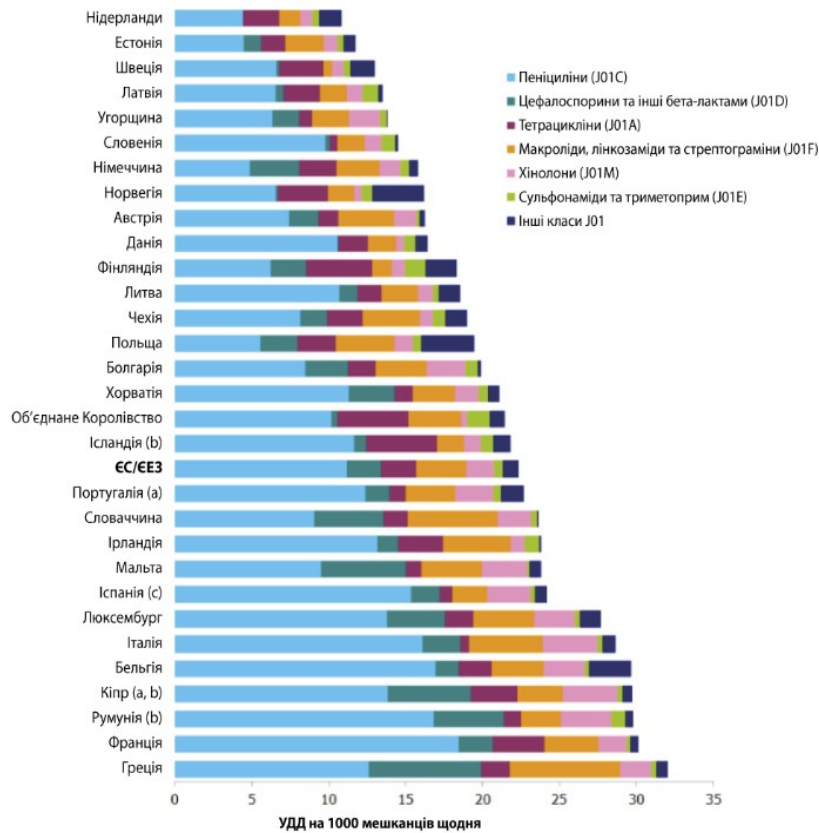
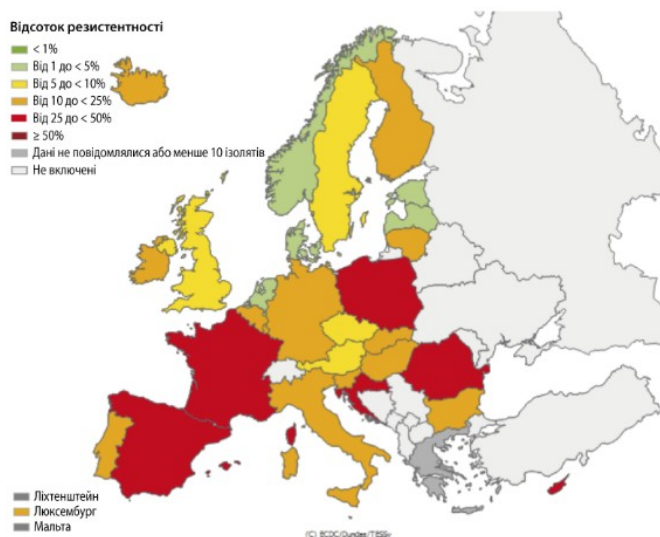


Рисунок 4.6.14. Частка Резистентних (R) ізолятів *Streptococcus pneumoniae* до макролідів у країнах-учасницях в 2013 році<sup>(250)</sup>.



З восьми досліджень, включених до цього розділу, п'ять досліджень<sup>(238, 260–263)</sup> були плацебо-контрольованими дослідженнями для оцінки впливу тільки інтраназальних кортикостероїдів (таблиця 4.6.4.) і три дослідження<sup>(264)</sup> для оцінки впливу додавання інтраназальних кортикостероїдів до схеми лікування антибіотиками (таблиця 4.6.5). Праці Bachert<sup>(263)</sup> та Meltzer у 2012 році<sup>(261)</sup> є ретроспективними аналізами даних з Meltzer 2005 року<sup>(238)</sup>. У всіх дослідженнях в основному оцінювалися пацієнти, які відповідали критеріям EPOS для гострого післявірусного риносинуситу, хоча в дослідженні Dolor<sup>(264)</sup> тривалість захворювання не вказувалася. У низці досліджень оцінювалося більш ніж одне дозування інтраназальних кортикостероїдів. Вони аналізуються окремо в межах мета-аналізу. У п'ятих дослідженнях<sup>(260–262, 264, 265)</sup> повідомлялося про час одужання або зменшення симптомів. У трьох дослідженнях повідомлялося про скорочення часу до одужання/зменшення симптомів<sup>(261, 264, 265)</sup>, а у двох інших – ні. Про ці дані є недостатньо повідомлень для проведення мета-аналізу. Три дослідження<sup>(263, 264)</sup> оцінювали бал за шкалою SNOT-20. Шкала SNOT-20 не є валідованою для ГРС, але може дати деяке уявлення про якість життя і при гострому захворюванні. Мета-аналіз не виявив значущої різниці між лікуванням інтраназальними кортикостероїдами та плацебо, хоча дані виявили значну неоднорідність (СВ 0,13, 95 % ДІ від –0,04 до –0,31,  $p = 0,14$ ; 4 РКД,  $n = 1120$ ; рисунок 4.6.14.).

Чотири дослідження повідомили про загальну оцінку симптомів<sup>(238, 260, 265, 266)</sup>. Ці дослідження можна було би об'єднати в один мета-аналіз. Обидва аналізи досліджень, у яких інтраназальний кортикостероїд був єдиним методом лікування (СВ 0,32, 95 % ДІ 0,15–0,50,  $p = 0,0003$ ; два (дві групи) РКД,  $n = 1860$ ; рисунок 4.6.14), а також був доданий до антибіотика (який сам по собі показав свою неефективність (див. розділ 4.6.4.3)), виявили значний вплив порівняно з плацебо (СВ 0,21, 95 % ДІ 0,11–0,30,  $p < 0,00001$ ; два РКД,  $n = 1699$ ; рисунок 4.6.16).

У деяких дослідженнях повідомлялося про окремі симптоми, коли закладеність носа часто виявлялася значно поліпшеною в групі інтраназальних кортикостероїдів порівняно з плацебо. Мета-аналіз не проводився.

Не було виявлено відмінностей серед побічних явищ та/або пацієнтів, які потребують антибіотиків, у дослідженнях, які оцінювали цей параметр (таблиці 4.6.6.-4.6.7).

Таблиця 4.6.4. Інтраназальні кортикостероїди порівняно з плацебо у дорослих пацієнтів з гострим післявірусним риносинуситом.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Keith 2012 <sup>(260)</sup>	ПСПКД	737 пацієнтів (віком >12р) з гострим післявірусним риносинуситом	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НСФФ 110 пг один раз на добу протягом 2 тижнів (n = 240)</li> <li>• НСФФ 110 пг двічі на добу протягом 2 тижнів (n = 252)</li> <li>• Плацебо протягом 2 тижнів (n = 245)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Протягом 1 місяця: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-20 оцінка основних симптомів (зведена оцінка трьох окремих симптомів (закладеність носа, біль/тиск навколоносових пазухах або біль/тиск у ділянці обличчя, стікання слизу</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лікування з застосуванням НСФФ у порівнянні з плацебо мало такі результати: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність значного зниження балів за шкалою SNOT-20</li> <li>• Значне зниження балів оцінки основних симптомів</li> <li>• Значне зменшення</li> </ul> </li> </ul>



Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
				<p>носоглотку) шкалою від 0 до 3 кожен. Ці оцінювання проводилися двічі на добу, перед ранковим та вечірнім прийомом препарату)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Окремі симптоми</li> <li>• Перший раз до поліпшення симптомів (визначається як зменшення балів окремих симптомів: закладеність носа, біль/тиск у навколоносових пазухах або біль/тиск у ділянці обличчя, стікання слизу в носоглотку)</li> <li>• Потреба в антибіотиках</li> <li>• Побічні явища</li> </ul>	<p>закладеності носа</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність суттєвої різниці в часі до поліпшення симптомів</li> <li>• Відсутність різниці в потребі в антибіотиках</li> <li>• Відсутність різниці в побічних явищах</li> </ul>
Meltzer 2012 <sup>(261)</sup>	ПСПКД	728 пацієнтів (віком >12р) з післявірусним ГРС Ретроспективний аналіз Meltzer 2005(238)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НСМФ 200 пг двічі на добу протягом 15 днів (n = 234)</li> <li>• НСМФ 200 пг один раз на добу протягом 15 днів (n = 243)</li> <li>• Амоксицилін 500 мг тричі на добу протягом 15 днів (n = 248)</li> <li>• Плацебо протягом 15 днів (n = 246)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ООС</li> <li>• Відсоток днів з мінімальною ООС (визначається як середнє значення зранку/увечері &lt;4) за 1 місяць</li> <li>• Відсоток днів з мінімальною закладеністю носа (&lt;1) за 1 місяць</li> <li>• Час до першого дня з мінімальними симптомами</li> </ul>	<p>Лікування з застосуванням НСМФ порівняно з плацебо мало такі результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Значно знижена середня оцінка основних симптомів риносинуситу</li> <li>• Значно зменшено відсоток днів з мінімальною ООС</li> <li>• Значно зменшено відсоток днів з мінімальною закладеністю носа</li> <li>• Значно зменшено час до першого дня з мінімальними симптомами</li> </ul>
Williamson 2007 <sup>(262)</sup>	ПСПКД	240 дорослих з післявірусним ГРС (207 проаналізовано)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 500 мг амоксициліну тричі на добу протягом 7 днів і 200 пг будесоніду в кожному ніздрю один раз на добу протягом 10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів із симптомами тривалістю 10 днів і більше</li> <li>• Час до одужання (графік)</li> <li>• % пацієнтів, які одужали на 10-й</li> </ul>	<p>Відсутність значущого ефекту в будь-якій групі лікування порівняно з плацебо для всіх результатів</p>

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
			днів (n = 46) • 500 мг амоксициліну тричі на добу протягом 7 днів (n = 54) 200 мг будесоніду в кожную ніздрю один раз на добу протягом 10 днів (n = 56) • Плацебо (n = 51)	день • Оцінка за шкалою загальних симптомів	
Bachert 2007 <sup>(263)</sup>	Ретроспективний аналіз Meltzer 2005(238), хоча дозування, зазначене в ньому, у два рази вище, ніж в оригінальній праці (200 мг два та чотири рази на добу порівняно з одним і двома разами на добу у Meltzer 2005(238))	340 пацієнтів (331 проаналізовано) з післявірусним ГРС	• НСМФ 200 мг двічі на добу протягом 15 днів (n = 81) • НСМФ 200 мг чотири рази на добу протягом 15 днів (n = 84) • Амоксицилін 500 мг тричі на добу протягом 10 днів (n = 84) • Назальний спреї-плацебо та таблетки (n = 82)	• SNOT-20 • Глобальні оцінки	Лікування з застосуванням НСМФ порівняно з плацебо мало такі результати: • Значне покращення за шкалою SNOT-20 • Значне покращення глобальної відповіді на лікування
Meltzer 2005 <sup>(238)</sup>	ПСПКД	Післявірусний ГРС (n = 981)	• НСМФ 200 мг один раз на добу протягом 15 днів (n = 243) • НСМФ 200 мг двічі на добу протягом 15 днів (n = 235) • Амоксициліну 500 мг тричі на добу протягом 10 днів (n = 251) • Назальний спреї-плацебо та таблетки (n = 252)	• Середня оцінка зранку/увечері на 15-й дні лікування • Середня оцінка основних симптомів, загальна оцінка симптомів та окремі значення балів зранку/увечері) усереднені та щодня • Оцінювання безпеки включали рецидив захворювання протягом періоду спостереження і моніторинг побічних явищ	ООС • 200 мг НСМФ двічі на добу зумовлював значне поліпшення симптомів у порівнянні з амоксициліном і плацебо • 200 мг НСМФ один раз на добу зумовлював значне поліпшення симптомів у порівнянні з плацебо та щодня • Частота виникнення побічних явищ при лікуванні була однаковою серед груп лікування

ГРС — гострий риносинусит; ПСПКД — подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; НСМФ — назальний спреї флутиказону фууроату; НСМФ — назальний спреї мометазону фууроату;

ООС — Середня оцінка основних симптомів риносинуситу; SNOT-20 — Sino-nasal Outcome Test-20 (Тест для оцінки результатів лікування хвороб носа та навколоносових пазух -20); р — роки.

Таблиця 4.6.5. Інтраназальні кортикостероїди як додаток до пероральних антибіотиків у дорослих пацієнтів з гострим післявірусним риносинуситом.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Nayak	ПСПКД	967 пацієнтів з	• НСМФ 400 мг	• Середнє	Лікування 3

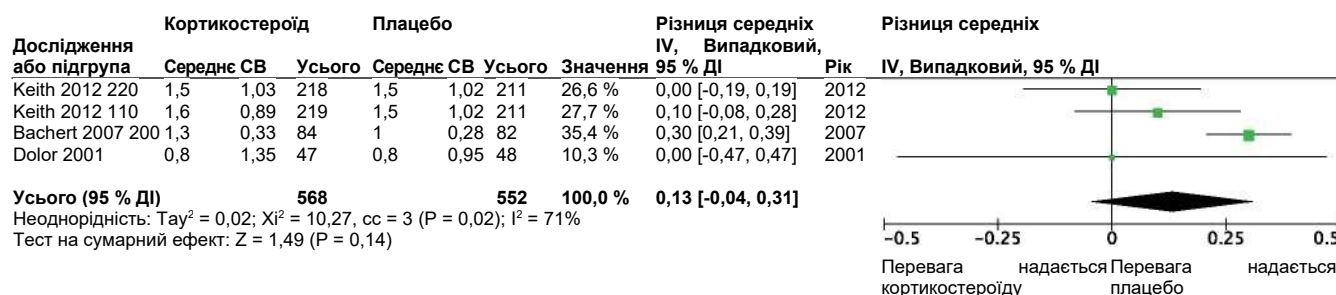
Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
2002 <sup>(265)</sup>		післявірусним риносинуситом	двічі на добу протягом 21 дня (n = 324)  • НСМФ 200 мг двічі на добу протягом 21 дня (n = 318)  • Назальний спрей-плацебо протягом 21 дня (n = 325)  Усім пацієнтам: амоксициліну/клавул анату калію 875 мг, двічі на добу, протягом 21 дня	поліпшення щоденних оцінок симптомів (від 0 до 3) для загальних симптомів, головного болю, болю в ділянці обличчя, закладеності носа, гнійної ринореї, стікання слизу в носоглотку та кашлю протягом 15 днів  Загальна терапевтична відповідь на лікування (від 0 до 5) на 21-й день  Початок полегшення  КТ-сканування на 21-й день  Побічні явища  Підвищення рівня кортизолу в плазмі крові  SNOT-20  SF-12  Середня продуктивність праці	в застосуванням 400 пг і 200 пг НСМФ двічі на добу порівняно з плацебо значно:  Більше середне зменшення оцінок загальних симптомів та закладеності носа, ніж у плацебо  Більше середне зменшення болю в ділянці обличчя, ринореї та стікання слизу в носоглотку, ніж у плацебо  Значно краща загальна терапевтична відповідь на 21-й день порівняно з плацебо  Значно швидший початок полегшення  Порівнювані побічні явища  Відсутність відмінностей у КТ-скануванні, побічних явищ і рівня кортизолу в плазмі крові
Dolor 2001 <sup>(264)</sup>	ПСПКД	95 пацієнтів з ГРС з гострими синопозальними та рецидивуючим риносинуситом або хронічним ринітом в анамнезі (92 проаналізовано) (тривалість захворювання неясна)	2 впорскування НСФП двічі на добу  Назальний спрей-плацебо в кожну ніздрю один раз на добу протягом 21 дня (n = 48)  Усі вони отримували 250 мг цефуроксиму аксетилу двічі на добу протягом 10 днів і 2 впорскування ксилометазоліну гідрохлориду в кожну ніздрю двічі на добу протягом 3 днів	Час до успіху (пацієнт повідомив, що одужав або його стан значно покращився)  Оцінка синусових симптомів  SNOT-20  SF-12  Середня продуктивність праці	У пацієнтів, які застосовували НСФП, було:  Значне зменшення часу до клінічного успіху  Значно зменшений час до клінічного успіху  Покращена продуктивність праці  Відсутність суттєвих відмінностей у симптомах риносинуситу
Meltzer 2000 <sup>(266)</sup>	ПСПКД	407 пацієнтів з післявірусним ГРС	• НСМФ 400 пг двічі на добу (n = 200)  • Спрей-плацебо двічі на добу протягом 21 дня (n = 207)	Щоденне оцінювання симптомів (від 0 до 3) головного болю, болю в ділянці обличчя, закладеності носа, гнійної ринореї, порівняно з плацебо.	Значно більше зниження загальної оцінки симптомів і болю, головного болю, болю в ділянці обличчя, закладеності носа та ринореї, порівняно з плацебо.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
			Усі пацієнти: Аугментин, 875 мг двічі на добу	стікання слизу в носоглотку та кашлю  Загальна терапевтична відповідь на лікування (від 0 до 5) на 21-й день  КТ-сканування на 21-й день  Побічні явища	Відсутність відмінностей в інших показниках  Відсутність відмінностей у локальних побічних явищах, пов'язаних із терапією

КТ — комп'ютерна томографія; ПСПКД — подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; НСФП — назальний спрей флутиказону пропіонату; НСМФ — назальний спрей мометазону фураату; КФ-12 — Коротка форма-12 (Коротка форма ОЯЖ з 12 позицій); SNOT-20 — Sino-nasal Outcome Test-20 (Тест для оцінки результатів лікування хвороб носа та навколоносових пазух-20).

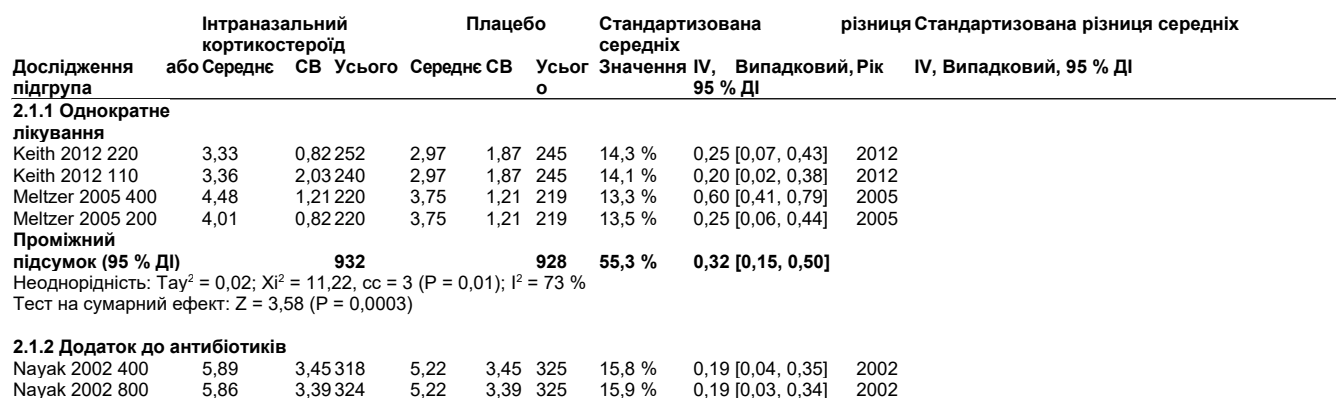
**Коментар робочої групи:** Аугментин – торгова назва комбінованого лікарського засобу, який містить у своєму складі амоксицилін + клавуланову кислоту.

Рисунок 4.6.15. Діаграма «форест-плот» впливу інтраназальних кортикостероїдів у порівнянні з плацебо на зміну оцінки за шкалою SNOT-20 на момент включення в дослідження при гострому післявірусному риносинуситі.

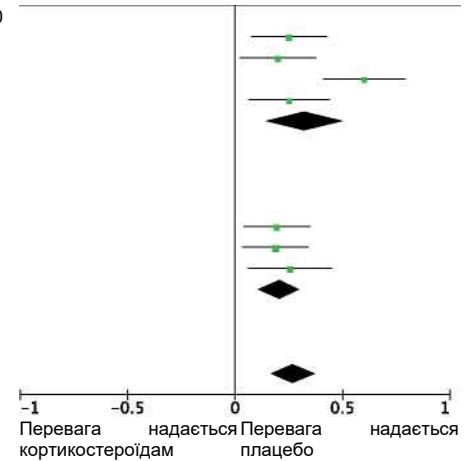


ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Рисунок 4.6.16. Діаграма «форест-плот» впливу інтраназальних кортикостероїдів у порівнянні з плацебо на зміну оцінки загальних симптомів на момент включення в дослідження при гострому післявірусному риносинуситі.



Meltzer 2000	5,87	3,2	200	5,05	3,2	207	13,1 %	0,26 [0,06, 0,45]	2000
<b>Проміжний підсумок (95 % ДІ)</b>		<b>842</b>			<b>857</b>	<b>44,7 %</b>	<b>0,21 [0,11, 0,30]</b>		
Неоднорідність: $\tau^2 = 0,00$ ; $\chi^2 = 0,32$ , $ss = 2$ ( $P = 0,85$ ); $I^2 = 0\%$ Тест на сумарний ефект: $Z = 4,25$ ( $P < 0,0001$ )									
<b>Усього (95 % ДІ)</b>		<b>1774</b>			<b>1785</b>	<b>100,0 %</b>	<b>0,27 [0,17, 0,37]</b>		



ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Насамкінець, Svensson et al.<sup>(267)</sup> використовували модель вартість/ефективність для аналізу відношення вартість/ефективність назального спрею мометазону фууроату (НСМФ) порівняно з амоксициліном або плацебо при лікуванні післявірусного риносинуситу. Витрати були знижені, а скориговані на якість роки життя збільшені за допомогою застосування НСМФ 200 мг двічі на добу порівняно з амоксициліном 500 мг тричі на добу.

НСМФ був дешевшим або економічно ефективним порівняно з амоксициліном або лікуванням плацебо в аналізах чутливості незалежно від використовуваних засобів вимірювання HRQOL (якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я).

#### 4.6.4.1.2. Висновок

Інтраназальні кортикостероїди ефективні в зменшенні оцінки загальних симптомів у дорослих, які страждають на гострий післявірусний риносинусит. Однак цей ефект незначний. Було виявлено, що інтраназальні кортикостероїди не впливають на ЯЖ. Ми знизили доказовість через високу неоднорідність. Гострий післявірусний риносинусит є самообмежувальним захворюванням. Спираючись на помірну якість доказів і невеликий обсяг впливу, керівний комітет EPOS2020 радить призначати інтраназальний кортикостероїд тільки тоді, коли зменшення симптомів гострого післявірусного риносинуситу вважається необхідним.

#### 4.6.4.2. Інтраназальні кортикостероїди при гострому післявірусному риносинуситі в дітей

##### 4.6.4.2.1. Стислий огляд доказової бази

Цей розділ спрямований на оцінку ефективності інтраназальних кортикостероїдів у дітей із післявірусним ГРС. Досліджень, які оцінюють вплив інтраназальних кортикостероїдів на ГРС, немає. Дослідження були включені, в яких брали участь діти з ГРС з симптомами, які залишалися щонайменше п'ять днів, але менше 12 тижнів (щоб виключити хронічний риносинусит). Ми виділили два дослідження, одне ПСПКД і одне просте сліпе<sup>(268, 269)</sup>. Обидва з них оцінювали застосування інтраназальних кортикостероїдів на додаток до антибіотиків. Обидва дослідження виявили значно більше зменшення симптомів, а також в одному дослідженні одужало більше дітей (21/50 у порівнянні з 2/50) (таблиця 4.6.8).

##### 4.6.4.2.2. Висновок

Інтраназальні кортикостероїди можуть бути ефективними у зниженні оцінки загальних симптомів у дітей, які страждають на гострий післявірусний риносинусит, на додаток до (неефективних) антибіотиків.

Таблиця 4.6.6. Бактеріальні лізати в дітей із гострим післявірусним риносинуситом.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Barreto 1998 <sup>(283)</sup>	ПСПКД	Діти віком від 18м до 9р з ГРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ОМ-85–BV (3,5 мг) (n = 26)</li> <li>• Плацебо (n = 30) щодня протягом 10 днів</li> </ul> Обидві групи отримували амоксицилін/клавуланову кислоту (40/10 мг/кг) щодня за 3 прийоми протягом 21 дня.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Покращення</li> <li>• Одужання</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У групі ОМ-85-BV поліпшення відбулося раніше, ніж у групі плацебо (<math>5,56 \pm 4,98</math> у порівнянні з <math>10 \pm 8,49</math>; <math>p &lt; 0,05</math>).</li> <li>• У групі ОМ-85-BV час до одужання був значно меншим порівняно з групою плацебо (<math>15,38 \pm 8,91</math> у порівнянні з <math>20,28 \pm 7,17</math>; <math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul>

ПСПКД — подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; м — місяців; ОМ-85–BV — пероральний екстракт бактерій; р — років.

Таблиця 4.6.7. Гомеопатичні засоби при гострому післявірусному риносинуситі.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Zabolotnyi 2007 <sup>(285)</sup>	ПСПКД	Дорослі з рентгенологічно підтвердженим гострим верхньощелепним синуситом (n = 133).	Синфронтал (n = 57) у порівнянні з плацебо (n = 56); одна таблетка щогодини до першого поліпшення (максимум 12 таблеток на добу). Після перших ознак поліпшення або на 3-й день приймати по дві таблетки тричі на добу. Таблетку слід повільно розсмоктувати в роті не менше ніж за 30 хвилин до або після прийому їжі.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінювалися на 0-й, 7-й, 14-й та 21-й день</li> <li>• ОТС</li> <li>• Одужання, підтвержене рентгенологічно</li> <li>• Клінічне одужання</li> <li>• Поліпшення стану здоров'я (EQ-ВАШ)</li> <li>• Здатність працювати або займатися звичайною діяльністю</li> <li>• Результат лікування</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спостерігалось значне зниження ОТС порівняно з плацебо (<math>5,8 \pm 2,3[6,0]</math> бала у порівнянні з <math>2,3 \pm 1,8[2,0]</math> бала; <math>p &lt; 0,0001</math>).</li> <li>• Через 3 тижні у 68,4 % тих, хто приймав ліки, настала повна ремісія симптомів порівняно з 8,9 % пацієнтів, які отримували плацебо.</li> <li>• Значне рентгенологічне поліпшення було відзначено у значно більшого числа пацієнтів у групі синфронталу порівняно з плацебо (<math>77,2</math> % у порівнянні з <math>21,4</math> %, <math>p &lt; 0,0001</math>).</li> <li>• До 7-го дня 52,6 % пацієнтів у групі синфронталу були здатні займатися щоденною діяльністю порівняно з 17,9 % у групі плацебо.</li> <li>• Середня зміна за EQ-ВАШ значно відрізнялася для групи синфронталу порівняно з групою плацебо (<math>17,3 \pm 9,1</math> у порівнянні з <math>6,2 \pm 8,1</math>, <math>p &lt; 0,01</math>).</li> </ul>

ПСПКД — подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; EQ-ВАШ — візуальна аналогова шкала EUROQOL (Європейська шкала вимірювання якості життя); ОТС — оцінка тяжкості синуситу.

**Коментар робочої групи:** Синфронтал – торгова назва гомеопатичного лікарського засобу, який станом на 01.08.2023 в Україні не зареєстровано.

Таблиця 4.6.8. Інтраназальні кортикостероїди як додаток до пероральних антибіотиків у дітей із гострим післявірусним риносинуситом.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Rahmati 2013 <sup>(268)</sup>	ОСРД	100 дітей переважно післявірусним ГРС (від 2 до 14 років)	з • Амоксициліну 80–100 мг/кг/доба з 50 пг НСФП на кожну ніздрю ГРС (від 2 до 14 років) двічі на добу протягом 14 днів (n = 50) • Амоксициліну 80–100 мг/кг/доба протягом 14 днів (n = 50)	Через 10–14 днів: Одуjuanня Загальна оцінка симптомів (0–50)	У групі, яка отримувала амоксицилін і НСФП, порівняно з групами, які отримували тільки амоксицилін: • Значно більше пацієнтів одужало • Оцінка симптомів була значно меншою
Barlan 1997 <sup>(269)</sup>	ПСПКД	151 (89 обстежено) дитина переважно післявірусним ГРС (середній вік 7р)	• Назальний будесоніду двічі на добу, 50 пг на кожну ніздрю протягом 3 тижнів (n = 43) • Назальний спреї-плацебо двічі на добу, 50 пг на кожну ніздрю протягом 3 тижнів (n = 46) Усі пацієнти отримували амоксицилін-клавуланат калію по 40 мг/кг/доба тричі на добу протягом 3 тижнів	Оцінка в перші 3 дні на тижні: Картка щоденного обліку (заповнюється батьками) оцінки симптомів, включно гнійними виділеннями з носа, кашлем і присутністю гарячки та головного болю (від 0 до 3).	Група будесоніду порівняно з групою плацебо виявила: • Значно більше покращення оцінок кашлю та виділень із носа наприкінці другого тижня, але не на 1–му або 3–му тижні.

ГРС – гострий риносинусит; ПСПКД – подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; НСФП – назальний спрей флутиказону пропіонату; ОСРД – одностороннє сліпе рандомізоване дослідження; р – років.

Гострий післявірусний риносинусит є самообмежувальним захворюванням. Спираючись на дуже низьку якість доказів, керівний комітет EPOS2020 не може рекомендувати застосування інтраназальних кортикостероїдів у дітей з гострим післявірусним риносинуситом.

**Коментар робочої групи:** В Україні станом на 01.08.2023 р. згідно з інструкцією для медичного застосування немає достатнього клінічного досвіду щодо застосування лікарського засобу флутиказон дітям віком до 4 років, тому його не слід застосовувати пацієнтам цієї вікової категорії.

## 4.6.5. Пероральні кортикостероїди

### 4.6.5.1. Стислий огляд доказової бази

Системні кортикостероїди можуть бути ефективними, послаблюючи запальну реакцію. Системне застосування кортикостероїдів може мати переваги над назальним застосуванням, такі як швидший початок дії, вищі терапевтичні рівні і відсутність ризику поганої доставки лікарського засобу через закладеність носа/пазух носа. У 2014 році Кокранівський огляд системної кортикостероїдної терапії гострого

риносинуситу показав, що пероральні кортикостероїди в поєднанні з антибіотиками можуть бути помірно корисними для короткочасного полегшення симптомів гострого риносинуситу<sup>(270)</sup>.

Ми проаналізували чотири ПСПК дослідження, в яких оцінювався вплив 3–7-денного прийому системних кортикостероїдів (різне дозування) у пацієнтів з переважно післявірусним риносинуситом (таблиця 4.6.9)<sup>(271–274)</sup>. У трьох дослідженнях системний кортикостероїд поєднували з антибіотиками<sup>(272–274)</sup>, а в одному – без антибіотиків<sup>(271)</sup>.

Критерії включення були не дуже зрозумілі в більшості досліджень, але найбільше нагадували післявірусний риносинусит, хоча дослідження Klossek включало пацієнтів із менш ніж п'ятьма днями присутності симптомів (звичайна застуда).

Два дослідження проаналізували одужання через 7–14 днів і не виявили ніякої різниці<sup>(271, 274)</sup>.

У трьох дослідженнях оцінювалася частка пацієнтів зі зникнення болю в ділянці обличчя на 4–7-й день після початку лікування, ці дослідження можна було об'єднати в мета-аналіз, виявивши ВР 1,17 (95 % ДІ 1,05–1,30), РР 0,11 (0,03–0,18), 633 пацієнта (рисунок 4.6.17) і показав значно більше зникнення болю в ділянці обличчя через 4–7 днів після початку системного лікування кортикостероїдами, ніж плацебо. Однак відмінності були незначними, і особливо помітно, що майже дві третини пацієнтів не мали жодних симптомів після лікування плацебо (197/316). Вплив системних кортикостероїдів порівняно з плацебо не був виявлений на 10–14-й день після початку лікування.

Два дослідження можна було б об'єднати для оцінки частки пацієнтів з припиненням виділень із носа на 4–7-й день після початку лікування, яке не виявило значущих відмінностей у припиненні виділень із носа на 4–7-й день (ВР 1,24 (95 % ДІ 0,88–1,74), 387 пацієнтів (рисунок 4.6.18)). Також тут показник спонтанного одужання був високим (72 %).

#### **4.6.5.2. Висновок**

Отже, гострий післявірусний риносинусит є самообмежувальним захворюванням. Системні кортикостероїди, як з антибіотиками, так і без них, не мають позитивного впливу на одужання через 7–14 днів. Існує невеликий, але значущий вплив системних кортикостероїдів у порівнянні з плацебо на біль у ділянці обличчя на 4–7-й день після початку лікування. Немає досліджень, в яких би порівнювалися системні кортикостероїди з інтраназальними кортикостероїдами. Якість доказів є низькою. Спираючись на фактичні дані, кількість тих, хто потребує лікування, і потенційну шкоду системних кортикостероїдів, керівна група EPOS2020 не рекомендує застосовувати системні кортикостероїди у пацієнтів, які страждають на гострий післявірусний риносинусит. Існує недостатньо даних щодо пацієнтів із ГБРС, щоб рекомендувати лікування ГБРС.

#### **4.6.6. Антигістамінні препарати (пероральні або для місцевого застосування)**

##### **4.6.6.1. Стислий огляд доказової бази**

Хоча є деякі дані, які свідчать про ефективність антигістамінних препаратів при звичайній застуді (див. 4.6.2), ми знайшли одне дослідження в дітей, яке оцінювало додавання назального оксиметазоліну та перорального сиропу, який містить бромфенірамін та фенілпропаноламін, у порівнянні з додавання плацебо до перорального амоксициліну протягом 14 днів. Відповідь на лікування в обох групах була схожою. Автори дійшли висновку, що не потрібно давати дитині з гострим верхньощелепним синуситом деконгестанти та антигістамінні препарати<sup>(275)</sup>. Крім того, одне таке дослідження у дорослих було завершено при гострому бактеріальному



риносинуситі. Braun і його колеги <sup>(276)</sup> оцінили застосування антигістамінних препаратів при гострому бактеріальному риносинуситі (таблиця 4.6.10). У цьому дослідженні взяли участь 139 пацієнтів з алергічним ринітом в анамнезі, у яких був діагностований гострий бактеріальний риносинусит. Цей діагноз був поставлений при візуалізації гнійної ринореї або нагноєння, поміченого в середньому носовому ході під час обстеження. Ці пацієнти були рандомізовані для отримання або лоратадину (10 мг), або плацебо протягом 28 днів. Кожна група також отримувала таке: 14 днів антибіотики і 10 днів кортикостероїди. Результати оцінювали наприкінці лікування, і додавання антигістамінних препаратів значно зменшувало закладеність носа (СВ = -0,58; 95 % ДІ = від -0,85 до -0,31,  $p < 0,01$ ), але не знижувало загальну оцінку симптомів (СВ = -1,25; 95 % ДІ = від -2,77 до -0,27,  $p = 0,11$ ) або симптоми ринореї (СВ = -0,06; 95 % ДІ = від -0,37 до -0,25,  $p = 0,71$ ). Аналогічні результати були відзначені на 14-й день при додаванні антигістамінних препаратів, значно зменшувалася закладеність носа (СВ = -0,34; 95 % ДІ = від -0,64 до -0,04,  $p < 0,02$ ), але не знижувалися загальна оцінка симптомів (СВ = -0,26; 95 % ДІ = від -3,11 до -0,59,  $p = 0,18$ ) або симптоми ринореї (СВ = -0,12; 95 % ДІ = від -0,39 до -0,15,  $p = 0,39$ ).

**Коментар робочої групи:** В Україні станом на 01.08.2023 р. комбінований лікарський засіб, який містить бромфенірамін та фенілпропаноламін, не зареєстрований.

Лікарський засіб лоратадин відповідно до інструкції для медичного застосування не призначають дітям віком до 2 років, оскільки ефективність та безпека застосування лікарського засобу не встановлені.

#### 4.6.6.2. Висновок

На закінчення слід зазначити, що існує два дослідження, в яких оцінюються антигістамінні препарати у порівнянні з плацебо на додаток до антибіотиків; одне в дорослих з ГБРС, а інше – у дітей з післявірусним ГРС. Обидва дослідження не виявили жодного адитивного впливу антигістамінних препаратів порівняно з отриманим лікуванням. Спираючись на дуже низьку якість доказів, керівна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування антигістамінних препаратів при післявірусному ГРС та ГБРС.

Таблиця 4.6.9. Дослідження, які порівнюють системні кортикостероїди з плацебо в пацієнтів з переважно гострим післявірусним риносинуситом.

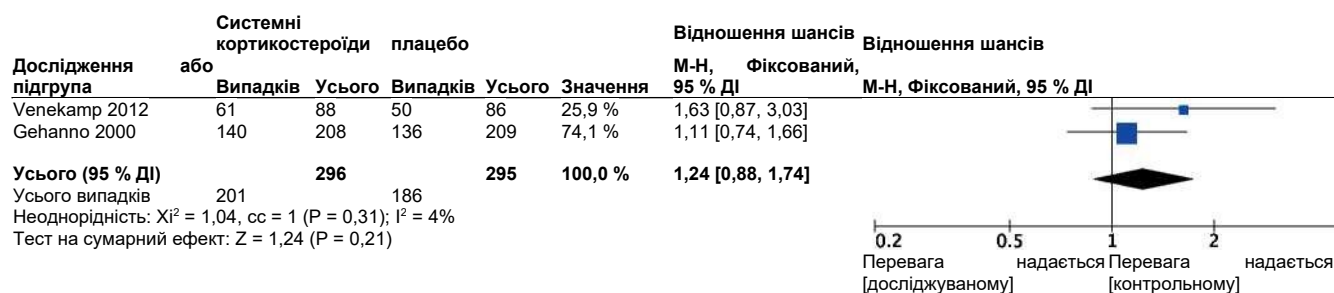
Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Venekamp al. 2012 <sup>(271)</sup>	et ПСПКД	185 пацієнтів з післявірусним риносинуситом (174 м обстежено)	• Преднізолон 30 мг/доба протягом 7 днів (n = 88) • Плацебо протягом 7 днів (n = 86)	• Частка пацієнтів, у яких зникли симптоми (біль у ділянці обличчя або тиск, закладеність носа, стікання слизу в носоглотку, нежить, поганий сон, кашель і зниження продуктивності) на 7-й день • Оцінка за SNOT-20 на 1-й, 7-й і 14-й дні • Медіана тривалості	Відсутність клінічно значущого корисного впливу

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
				симптомів	
Ratau 2004 <sup>(272)</sup>	ПСПКД	42 пацієнти з післявірусним риносинуситом	• Бетаметазону 1 мг перорально один раз на добу протягом 5 днів (n = 21) • Таблетки плацебо протягом 5 днів (n = 21) Усі пацієнти отримували 625 мг амоксицилін-клавуланової кислоти перорально, тричі на добу протягом 5 днів	• Зміна лікувальних ефектів протягом усієї терапії виражається кутовими значеннями, заснованими на карті щоденної оцінки симптомів (головний біль, біль у ділянці обличчя, закладеність носа та запаморочення) протягом 5 днів • Відсоток пацієнтів з болючістю при простуванні та виділеннями з носа на 6-й день • Застосування парацетамолу протягом 6 днів	• Бетаметазон у порівнянні з плацебо мав такі результати: • Значно більш значуще зменшення головного болю (відсутній / легкий у порівнянні з помірно важкого) та болю в ділянці обличчя, закладеності носа та запаморочення (відсутнє у порівнянні з симптомами) • Значно менше пацієнтів з болючістю при простуванні та виділеннями з носа на 6-й день • Немає суттєвої різниці в дозах парацетамолу
Klossek 2004 <sup>(273)</sup>	ПСПКД	289 пацієнтів зі звичайною застудою/гострим риносинуситом симптомами протягом 5 днів (преднізолон n = 142, плацебо n = 147)	• Преднізолон (на 40–60 кг маси тіла: 40 мг, на 60–80 кг маси тіла: 60 мг, на >80 кг маси тіла: 80 мг) протягом 3 днів (n = 142) • Плацебо (n = 147) Обидві групи отримували цефподоксиму 100 мг двічі на добу протягом 10 днів	• Різниця в середній інтенсивності болю, закладеності носа (ВАШ) порівняно з показником на момент включення в дослідження на 1–3-й день • Застосування парацетамолу в 1–3-й день	Преднізолон у порівнянні з плацебо мав такі результати: • Значне зниження різниці середньої інтенсивності болю, закладеності носа та застосування парацетамолу на 1–3-й день
Gehanno 2000 <sup>(274)</sup>	ПСПКД	417 пацієнтів з переважно післявірусним риносинуситом	• 8 мг метилпреднізолону тричі на добу (n = 208) протягом 5 днів • Плацебо тричі на добу (n = 209) протягом 5 днів Усі пацієнти отримували 500 мг амоксицилін-клавуланат тричі на добу протягом 5 днів, а половина отримувала протягом 10 днів	• Клінічне та/або рентгенологічне одужання на 14-й день • Краніофасціальний біль, виділення з носа на 4-й день	24 мг метилпреднізолону у порівнянні з плацебо мало такі результати: • Відсутність різниці в одужанні • Значне зменшення краніофасціального болю, але не виділень з носа на 4-й день

ПСПКД — подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; ВАШ — візуальна аналогова шкала.

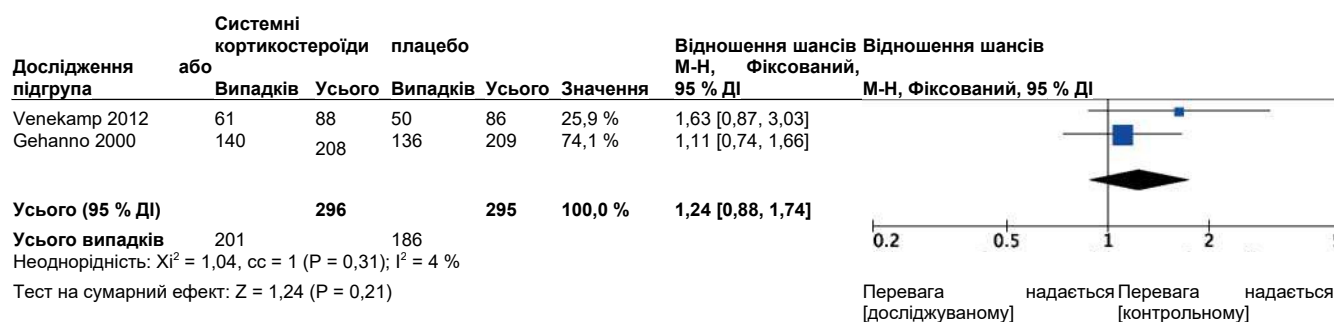
**Коментар робочої групи:** В Україні станом на 01.08.2023 р. лікарський засіб бетаметазон у лікарській формі для перорального застосування не зареєстрований.

Рисунок 4.6.17. Частка пацієнтів зі зникненням болю в ділянці обличчя після 4–7 днів лікування системними кортикостероїдами порівняно з плацебо.



ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

Рисунок 4.6.18. Частка пацієнтів зі зникненням виділень із носа після 4–7 днів лікування системними кортикостероїдами порівняно з плацебо.



ДІ — довірчий інтервал; М-Н — критерій Мантеля-Хензеля.

#### 4.6.7. Антилейкотрієни

Немає даних з РКД про застосування антилейкотрієнів при звичайній застуді, післявірусному ГРС або ГБРС.

#### 4.6.8. Назальні деконгестанти

##### 4.6.8.1. Стислий огляд доказової бази

Деконгестанти часто рекомендують лікарі-терапевти, а також оториноларингологи, як складову лікування ГРС. Хоча сучасні дані свідчать про те, що багаторазові дози деконгестантів можуть мати незначний позитивний вплив на суб'єктивні показники закладеності носа в дорослих зі звичайною застудою<sup>(201)</sup>, їхнє застосування при ГРС мало досліджувалося. Ми провели системний аналіз застосування назальних деконгестантів/судинозвужувальних засобів при ГРС. Були включені дослідження, які включали або ГБРС, або післявірусний риносинусит. Звичайну застуду було виключено. Ми виявили одне рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), у якому оцінювався вплив назальних деконгестантів на клінічний результат гострого післявірусного ГРС у дорослих. Inanliet al.<sup>(277)</sup> досліджували вплив декількох різних топічних засобів у 60 пацієнтів з післявірусним ГРС (як описано в статті, хоча автори говорять про ГБРС) на мукоциліарний кліренс (МЦК). Підсумковий бал МЦК групи оксиметазоліну, виставлений через три тижні, істотно не відрізнявся від будь-якого іншого препарату. Однак у групі оксиметазоліну спостерігалось значне поліпшення показників МЦК протягом усього періоду лікування. Цікаво, що незалежно від препарату пацієнти з післявірусним ГРС продовжували мати значно нижчі бали МЦК порівняно зі здоровими контрольними групами після трьох тижнів лікування. Це дослідження було обмежене тим, що оцінки МЦК на момент включення в дослідження між групами були зовсім

різні. Оцінка МЦК на момент включення в дослідження в групі оксиметазоліну була значно вищою, ніж в інших групах, тому будь-які поліпшення, зазначені в цій групі, можна віднести до помилки типу 1.

#### 4.6.8.2. Висновок

При гострому післявірусному риносинуситі у дорослих назальні деконгестанти можуть бути ефективні в поліпшенні мукоциліарного кліренсу протягом усієї гострої фази захворювання, але необхідно й надалі проводити РКД. Жодних досліджень, в яких би оцінювався вплив або зникнення або зменшення симптомів ГРС, не проводилося. Спираючись на відсутність клінічно значущих даних, керівна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування деконгестантів при гострому післявірусному риносинуситі.

Таблиця 4.6.10. Антигістамінні препарати при ГБРС і післявірусному ГРС.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Braun 1997 <sup>(276)</sup>	РКД плацебо-контрольоване	130 дорослих з алергічним ринітом та ГБРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лоратадин (10 мг) чотири рази на добу протягом 28 днів (n = 71)</li> <li>Плацебо 4 рази на добу протягом 28 днів (n = 68)</li> </ul> Усі пацієнти отримували: Аугментин (2 г/доба) x 14 днів +Преднізон 40 мг чотири рази на добу x 4 днів та 20 мг протягом 4 днів	Обстеження на 28-й день: <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка за шкалою загальних симптомів</li> <li>Закладеність носа</li> <li>Ринорея</li> <li>Чхання</li> <li>Свербіння в носі</li> <li>Кашель</li> </ul>	На 28-й день: <ul style="list-style-type: none"> <li>Відсутність значного зменшення оцінок за шкалою загальних симптомів</li> <li>Значно зменшена закладеність носа</li> <li>Відсутність значного зменшення інших симптомів</li> </ul>
McCormick 1996 <sup>(275)</sup>	ПСПКД	68 дітей (6–16 років) з гострим післявірусним риносинуситом	<ul style="list-style-type: none"> <li>Назальний оксиметазолін і пероральний сироп, який містить бромепірамін та фенілпропаноламін (дозування залежить від віку) (n = 34)</li> <li>Плацебо (n = 34)</li> </ul> Усі діти отримували амоксицилін тричі на добу, дозування залежить від маси тіла	Оцінювалися на 3 та 14 день: <ul style="list-style-type: none"> <li>Середня оцінка симптомів</li> </ul>	Відсутня різниця між групами лікування.

ГБРС – гострий бактеріальний риносинусит; РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.

#### 4.6.9. Сольовий розчин

##### 4.6.9.1. Стислий огляд доказової бази

Промивання носа сольовим розчином та спреями часто рекомендують лікарі-терапевти, а також оториноларингологи, як складову лікування ГРС.

Ми виявили три РКД, у яких оцінювався вплив промивань носа сольовим розчином/спреєм на клінічний результат у дорослих з ГРС. Були включені дослідження, які включали або ГБРС, або післявірусний риносинусит. Ці дослідження відрізнялися за дизайном, тривалістю та методами оцінювання результатів. Обидва дослідження не виявили ніякого впливу (таблиця. 4.6.11 і 4.6.12).

Adam et al.<sup>(278)</sup> обстежили 75 дорослих з ГБРС у частково сліпому РКД. Порівнювали гіпертонічний і нормальний сольовий назальний спрей у використанні тричі на добу. Дослідження не виявило відмінностей у симптомах між групами на 3-й день захворювання та не виявило відмінностей між групами в тривалості одужання. Rabago et al.<sup>(279)</sup> досліджували у не засліпленому РКД щоденне використання великого об'єму (по 150 мл з кожного боку) гіпертонічного сольового розчину в пацієнтів з післявірусним ГРС та ХРС. Вісімдесят відсотків досліджуваної популяції мали діагноз поствірусного ГРС, тому це дослідження було включено. Результати оцінювалися через шість тижнів, три місяці та шість місяців. Результати через шість тижнів включаються, оскільки вони найближчі до відповідного часового інтервалу симптомів ГРС. Експериментальна група не мала суттєвого поліпшення свого Індексу непрацездатності при риносинуситі (RSDI), окремі Оцінці тяжкості синуситу (ОТС) і оцінці за КФ-12. Gelardi et al.<sup>(280)</sup> оцінили різницю між ефективністю двох іригаційних систем у 20 пацієнтів з гострим (імовірно післявірусним) риносинуситом, які додатково отримували левофлоксацину 500 мг/доба протягом 10 днів і топічний нафазолін (по два впорскування в кожну ніздрю) двічі на добу протягом семи днів. Пацієнтам рандомізовано призначали або назальний шприц (10 мл фізіологічного сольового розчину, тричі на добу протягом 14 днів), або великий об'єм (250 мл) теплового сольового розчину з іригаційної системи двічі на добу протягом 14 днів. Промивання носа великим об'ємом теплового сольового розчину порівняно з 10 мл сольового розчину зумовило значне зменшення числа пацієнтів з гнійною ринореєю на сьомий день і значно меншою кількістю зі стіканням слизу в носоглотку на сьомий і 14 день. Відмінностей у закладеності носа при риноманометрії не було виявлено.

#### 4.6.9.2. Висновок

Два відносно невеликих дослідження, одне при ГБРС<sup>(278)</sup>, інше при поствірусному ГРС<sup>(279)</sup> не виявили різниці між назальним спреєм із сольовим розчином і відсутністю лікування. Одне дуже маленьке дослідження виявило більший вплив промивання великим об'ємом сольового розчину у порівнянні з малим об'ємом на гнійну ринорею та стікання слизу в носоглотку. Спираючись на дуже низьку якість доказів, ми не можемо дати ніяких рекомендацій щодо промивання носа сольовим розчином при ГБРС або післявірусному ГРС.

#### 4.6.10. Пара / підігріте повітря

Парова інгаляція була запропонована як додатковий засіб у лікуванні ГРС. Системний огляд виявив два РКД, які вивчали роль парової інгаляції, проте обидві ці праці були виключені. Little et al.<sup>(281)</sup> дослідили роль пари та анальгезії в пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів. Ця праця була виключена, оскільки пацієнти були згруповані в когорти з інфекціями нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) і без ІНДШ. Пацієнти зі специфічними симптомами ГРС спеціально не обстежувалися. Little et al.<sup>(282)</sup> порівняли ефективність парової інгаляції та промивання носа при ХРС або рецидивуючому ГРС. Це дослідження було виключено, оскільки перше обстеження спостереження було проведене через три місяці після лікування, що виходить за межі термінів обстеження в пацієнтів з ГРС.

На завершення слід зазначити, що не існує досліджень, які оцінюють вплив пари / нагрітого повітря на післявірусний ГРС і ГБРС.

#### 4.6.11. Фізіотерапія

Ми виявили одне дослідження, яке оцінює вплив ультразвукового лікування порівняно з амоксициліном у лікуванні 48 пацієнтів (42 проаналізовано) з підозрюваним ГБРС<sup>(234)</sup>. Експериментальна група отримувала ультразвукове лікування чотири дні

поспіль, а контрольна – 10-денний курс амоксициліну. Між групами лікування не було жодних відмінностей, за винятком значно більшого зменшення болю в ділянці навколо носа на 4-й день.

Інших відмінностей між групами за ступенем задоволеності лікуванням, кількістю побічних ефектів або кількістю рецидивів не було. Через відсутність групи плацебо жодні відповідні висновки з цього дослідження не можуть бути зроблені.

#### 4.6.12. Бактеріальні лізати

##### 4.6.12.1 Стислий огляд доказової бази

Barreto et al.<sup>(283)</sup> оцінювали ефективність ОМ-85–BV (3,5 мг) у порівнянні з плацебо протягом 10 днів, на додаток до амоксициліну/клавуланової кислоти (40/10 мг на кг протягом 21 дня) у дітей з гострим риносинуситом. Вони оцінювали дітей віком від 18 місяців до дев'яти років з принаймні 30 днями тривалості таких симптомів: затікання слизу в носоглотку, закладеність носа, неприємний запах з рота, біль і тиск у ділянці обличчя, подразнення слизової оболонки носа, гарячка, ретроорбітальний головний біль і рентгенологічні ознаки помутніння пазух або набряку навколоносових пазух с обох сторін. Пацієнти були обстежені на 0, 3, 15-й, 21-й, 30-й, 60-й, 90-й і 180-й день для полегшення поточної інфекції та рецидивуючих респіраторних інфекцій. Пацієнти, які отримували ОМ-85–BV, мали значно менший показник часу до одужання порівняно з групою плацебо ( $5,56 \pm 4,98$  у порівнянні з  $10 \pm 8,49$ ;  $p < 0,05$ ). Час до одужання у групі ОМ-85–BV був значно меншим порівняно з групою плацебо ( $15,38 \pm 8,91$  у порівнянні з  $20,28 \pm 7,17$ ;  $p < 0,05$ ). Було одне побічне явище – висип, який зник через три дні після припинення прийому препарату (таблиця 4.6.6).

Таблиця 4.6.11. Спрей з сольовим розчином у дорослих з ГБРС.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Adam 1998 <sup>(278)</sup>	РКД, часткове засліплення	Дорослі з ГБРС (n = 75)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НСГСР; по 2 впорскування в кожную ніздрю, тричі на добу протягом 10 днів (n = 26)</li> <li>• НССР; по 2 впорскування в кожную ніздрю, тричі на добу протягом 10 днів (n = 23)</li> <li>• Без лікування (n = 26)</li> </ul> Усі пацієнти отримували антибіотик (не ясно, який саме)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка назальних симптомів на 3-й день</li> <li>• День хорошого самопочуття (день зникнення симптомів)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Між групами не було виявлено статистично значущої різниці в:</li> <li>• Оцінці назальних симптомів на 3-й день</li> <li>• Днях хорошого самопочуття між групами</li> </ul>

ГБРС – гострий бактеріальний риносинусит; РКД – рандомізоване контрольоване дослідження; НСГСР – назальний спрей з гіпертонічним сольовим розчином; НССР – назальний спрей з сольовим розчином.

Таблиця 4.6.12. Використання сольового розчину в дорослих з післявірусним ГРС.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Gelardi 2009 <sup>(280)</sup>	РКД, не засліплене	20 дорослих з (післявірусним?) ГРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Великий об'єм (250 мл) теплового сольового розчину для промивання носа двічі на добу протягом 14 днів</li> <li>• Сольовий розчин подають шприцом на</li> </ul>	На 7-й, 14-й та 21-й день: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоми</li> <li>• Ендоскопія носа</li> <li>• Риноманометрія</li> </ul>	Застосування великого об'єму теплового сольового розчину для промивання носа порівняно з 10 мл сольового розчину мало такі результати: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Значно менше пацієнтів із гнійною</li> </ul>

		10 мл тричі на добу протягом 14 днів		ринореєю на 7-й день
		Усі пацієнти отримували левофлоксацину 500 мг/доба протягом 10 днів і топічний нафазолін по 2 впорскування в кожную ніздрю двічі на добу протягом 7 днів.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Значно менше стікання слизу в носоглотку на 7-й і 14-й день</li> <li>• Відсутня різниця в риноманометрії</li> </ul>
Rabago (279)	2002РКД, не засліплене	76 дорослих з 2 епізодами ГРС або 1 епізодом ХРС на рік, протягом 2 років поспіль	<ul style="list-style-type: none"> <li>• По 150 мл у кожную ніздрю 2,0 % сольового розчину з харчовою содою щодня</li> <li>• Без лікування</li> </ul>	Момент включення в дослідження, 3м, 6м: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-12</li> <li>• RSDI</li> <li>• OTC</li> <li>• Щоденник дотримання режиму терапії</li> </ul>
		63 — з діагнозом післявірусного ГРС	(n = 52)	Жодних суттєвих відмінностей у повідомлених результатах не було.

ГРС — гострий риносинусит; ХРС — хронічний риносинусит; м — місяць; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; RSDI — Індекс непрацездатності при риносинуситі; КФ-12 — Коротка форма-12 (Коротка форма ОЯЖ з 12 позицій); OTC — Оцінка тяжкості синуситу; т — тиждень.

#### 4.6.12.2. Висновок

Одне дослідження виявило перевагу у застосуванні OM-85–BV для скорочення тривалості хвороби при післявірусному риносинуситі. Слід провести подальші дослідження для визначення ефективності у пацієнтів з післявірусним та ГБРС.

#### 4.6.13. Гомеопатичні засоби

##### 4.6.13.1. Стислий огляд доказової бази

У двох дослідженнях<sup>(284, 285)</sup> оцінювалося використання гомеопатичних засобів при гострому післявірусному риносинуситі. Дослідження Frieese et al.<sup>(284)</sup> виключається з цього аналізу, оскільки пацієнти мали симптоми протягом трьох-восьми днів на початку дослідження і, таким чином, не відповідали критеріям післявірусного риносинуситу.

Було наведено одне дослідження<sup>(285)</sup>, яке оцінює застосування синфронталу (*Cinnabaris* (Trit. D4), *Ferrum phosphoricum* (Trit. D3), *Mercurius solubilis Hahnemanni* (Trit. D6)) при гострому верхньощелепному синуситі. Це дослідження складалося з 22 днів лікування синфронталом у порівнянні з плацебо, і пацієнтів обстежували на чотирьох часових точках протягом усього дослідження (0-й, 7-й, 14-й і 21-й день). Була постобсерваційна фаза тривалістю вісім тижнів, протягом якої пацієнти більше не приймали досліджуваній препарат. Початкові показники включали оцінку тяжкості синуситу (OTC), яка складалася з сумарної оцінки таких шести симптомів: головний біль, біль у верхній щелепі, який посилюється при нахилі вперед, простукуванні або натисненні; закладеність носа, гнійні виділення з носа, гнійні виділення з носа, які візуалізуються в середньому носовому ході або стікання гною в носоглотку. Кожен симптом оцінювався за шкалою від 0 до 4 (0 – відсутній, 4 – дуже важкий). Кожен пацієнт пройшов рентгенографію навколосових пазух, яка була оцінена за модифікованою версією системи, яку використовує van Buchem<sup>(243)</sup>, від «не піддається оцінці» (НО) до 6 балів для газорідного рівня. Відповідь визначалася як

ОТС < 10 балів на 7-й день і зниження ОТС  $\geq 4$  балів з 0 до 7 дня, а клінічне одужання визначалося як повна ремісія ознак і симптомів (ОТС = 0) або істотне поліпшення, яке визначалося як зменшення ознак і симптомів (кожен симптом ОТС  $\leq 1$  бала). Спостерігалось значне зниження ОТС порівняно з плацебо ( $5,8 \pm 2,3[6,0]$  бала у порівнянні з  $2,3 \pm 1,8[2,0]$  бала;  $p < 0,0001$ ). Пацієнти з синфронтальної групи задовольняли критерії відповіді значно частіше, ніж із групи плацебо (66,7 % у порівнянні з 5,4 %,  $p < 0,0001$ ). Значне рентгенологічне поліпшення було відзначено у значно більшого числа пацієнтів у групі синфронталу порівняно з плацебо (77,2 % у порівнянні з 21,4 %,  $p < 0,0001$ ). До 7-го дня 52,6 % пацієнтів у групі синфронталу були здатні займатися щоденною діяльністю порівняно з 17,9 % у групі плацебо. Середня зміна за EQ-ВАШ значно відрізнялася для групи синфронталу порівняно з групою плацебо ( $17,3 \pm 9,1$  у порівнянні з  $6,2 \pm 8,1$ ,  $p < 0,01$ ). Семеро пацієнтів (6,3 %) під час дослідження перенесли побічні явища. У шести пацієнтів (10,5 %) з групи діючої речовини та в одного (1,8 %) з групи плацебо спостерігалися побічні явища, які найчастіше були пов'язані зі скаргами на шлунково-кишковий тракт. Ці випадки найчастіше були пов'язані з симптомами впливу лактози, оскільки вона була одним з основних компонентів синфронталу і плацебо. Це дослідження було також оцінено з точки зору економіки охорони здоров'я. Синфронтал зумовив додаткову економію 275 євро (95 % ДІ 433, 103) на одного пацієнта порівняно з плацебо протягом 22 днів, головним чином через помітно зменшену відсутність на робочому місці (7,83 у порівнянні з 12,9 робочих днів). Додаткова користь склала 0,0087 QALYs (95 % ДІ 0,0052, 0,0123), або 3,2 днів життя, скоригованих на якість (QALDs)<sup>(286)</sup> (таблиця 4.6.7).

#### 4.6.13.2. Висновок

Ми виявили, що одне дослідження, яке оцінює вплив гомеопатії (синфронталу), виявило значне зменшення симптомів і поліпшення рентгенографії у порівнянні з плацебо. Спираючись на обмежені докази, керівництво EPOS2020 не може дати чітких рекомендацій щодо застосування гомеопатії при гострому післявірусному риносинуситі.

#### 4.6.14. Препарати рослинного походження

##### 4.6.14.1. Стислий огляд доказової бази

Препарати рослинного походження були широко досліджені в лікуванні захворювань верхніх дихальних шляхів. Численні рандомізовані дослідження різної якості були проведені для оцінки ефективності та безпеки препаратів рослинного походження при лікуванні вірусних, післявірусних та гострих бактеріальних ГРС. Проте в багатьох дослідженнях незрозуміло, які групи пацієнтів з ГРС досліджувалися.

Ми виявили шість ПСПК рандомізованих досліджень ефективності препаратів рослинного походження в лікуванні підозрюваних післявірусних ГРС (таблиця 4.6.13). Із цих шести досліджень у чотирьох дослідженнях, однак, незрозуміло, яким був точний фенотип ГРС у пацієнтів<sup>(228, 287–289)</sup>.

У цих дослідженнях тривалість симптомів після гострого початку часто не вказувалася та були включені деякі пацієнти, які мали ознаки, які могли би вказувати на ГБРС, такі як гарячка або сильний односторонній біль<sup>(228, 287)</sup>. Єдиними двома дослідженнями, які явно включають післявірусних пацієнтів, є дослідження Pfaar et al. для оцінки ефективності назального спрею *Cyclamen europaeum* у порівнянні з плацебо як доповнення до амоксициліну<sup>(290)</sup> і дослідження Bachert, яке оцінює *Pelargonium sidoides* у порівнянні з плацебо<sup>(291)</sup>.

Заморожений, висушений, натуральний рідкий екстракт рослини *Cyclamen europaeum*, який доставляється інтраназально, як вважають, чинить корисний вплив на полегшення закладеності носа шляхом полегшення відтоку з носа та має протизапальну



дію. Назальний спрей *Cyclamen europaeum* як доповнення до медикаментозної терапії (амоксициліну 500 мг тричі на добу протягом декількох днів) порівнювали з плацебо у 99 пацієнтів з післявірусним риносинуситом<sup>(290)</sup>. Не було ніякої різниці між групами щодо зміни середнього балу риносинуситу за візуальною аналоговою шкалою оцінки загального симптому, закладеності носа, болю або тиску в ділянці обличчя, порушення нюху, слизових виділень або якості сну через 5–7 днів. Схожі тенденції спостерігалися й на 12–15-й день. Слід зазначити, що полегшення болю в ділянці обличчя надавало значну перевагу *Cyclamen europaeum* (СВ: –1,20, [–2,32, –0,08];  $p = 0,04$ ) у популяції за протоколом через п'ять-сім днів. Ендоскопічне обстеження показало, що набряк слизової оболонки або закладеність носа було зменшено значно більшою мірою за допомогою *Cyclamen europaeum*, а не плацебо, через 5–7 днів (СВ: –0,76, [–1,44, –0,08];  $p < 0,03$ ). Значних відмінностей між групами за показниками слизово-гнійної секреції в середньому носовому ході в будь-який момент часу не було виявлено. Під час дослідження жоден пацієнт не потребував додаткового лікування риносинуситу і не було ніяких медичних ускладнень, пов'язаних з прогресуванням ГРС. У 67 % пацієнтів з групи *Cyclamen europaeum* і 29 % пацієнтів, які отримували плацебо, повідомлялося про побічні явища, але серйозні побічні явища не були зареєстровані. ПСПК дослідження *Cyclamen europaeum* у порівнянні з плацебо в підгрупі з 29 пацієнтів з підозрюваним (після)вірусним риносинуситом виявило порівнянне поліпшення загальних показників симптомів, але значна різниця між групами лікування у зміні відсотка помутніння в ділянці пазух свідчить про переважання цикламену. У групі плацебо було зареєстровано більше побічних явищ (37,5 %), пов'язаних з лікуванням, ніж у групі цикламену (15 %). Оскільки ці два дослідження були дуже різними, ніякого мета-аналізу провести не вдалося.

*Pelargonium sidoides* (*P. sidoides*) — це рослинний засіб, який вважається ефективним при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів<sup>(292)</sup>. Тільки одне РКД оцінювало його ефективність у 103 пацієнтів з підозрюваним післявірусним ГРС<sup>(291)</sup>. Пацієнти були рандомізовані для отримання 60 крапель настоянки *P. sidoides* перорально тричі на добу або відповідного плацебо протягом щонайбільше 22 днів. Середнє зниження показника тяжкості синуситу на 7-й день склало 5,5 бала у групі *P. sidoides* і 2,5 бала у групі плацебо (різниця між групами склала 3,0 бала; 95 % ДІ [2,0–3,9];  $p < 0,0001$ ). Значущі ефекти лікування спостерігалися також у оцінках за шкалою SNOT-20 (0,6 у порівнянні з 0,2;  $p < 0,0001$ ), EQ-VAS ( $18,1 \pm 14,1$  у порівнянні з  $5,1 \pm 11,0$ ;  $p < 0,0001$ ) до 7-го дня в групі *P. sidoides* у порівнянні з плацебо. Аналогічним чином, тривалість днів, коли пацієнти були нездатні працювати ( $8,7 \pm 6,4$  у порівнянні з  $15,9 \pm 11,8$ ;  $p = 0,002$ ), кількість пацієнтів, здатних працювати або займатися звичайною діяльністю (32 [63 %] у порівнянні з 19 [37 %]), а також кількість пацієнтів, які поліпшили якість свого сну (40 [82 %] у порівнянні з 27 [54 %];  $p = 0,003$ ) на 7-й день свідчили про перевагу *P. sidoides*. Дослідник оцінив результати лікування як «значне поліпшення» у 15 (30 %) пацієнтів з групи *P. sidoides* порівняно з трьома (5,8 %) пацієнтами з групи плацебо ( $p < 0,0001$ ), і оцінка пацієнтами результатів лікування зумовила аналогічну картину на користь групи *P. sidoides*. Результати також виявили статистично значущу перевагу *P. sidoides* в рентгенологічному поліпшенні верхньощелепних пазух (24 [69 %] у порівнянні з 22 [44 %];  $p = 0,002$ ). Шість пацієнтів (11,8 %) повідомили про несерйозні побічні явища в групі *P. sidoides* порівняно з двома пацієнтами (3,8 %) у групі плацебо. Federpil et al.<sup>(288)</sup> вивчали ефективність миртолу, рослинного екстракту з ефірних масел, як терапевтичну альтернативу при гострому риносинуситі ( $n = 331$ ) порівняно з плацебо та іншими ефірними маслами. Результати

виявили статистично значуще поліпшення загального балу симптомів риносинуситу в стандартизованій групі миртолу та інших ефірних масел порівняно з плацебо через 14 днів (10,5 у порівнянні з 9,2 балів) без різниці між миртолом та іншими ефірними маслами.

Таблиця 4.6.13. Препарати рослинного походження у порівнянні з плацебо при гострому післявірусному риносинуситі.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Pfaar 2012 <sup>(290)</sup>	ПСПКД	Дорослі гострим післявірусним риносинуситом (n = 99)	з. Назальний спрей <i>Suclamen eुरораеum</i> (1,3 мг) один раз на добу в кожному ніздрю протягом 15 днів (n = 48)  • Плацебо протягом 15 днів (n = 51) Усі пацієнти отримували амоксициліну 500 мг тричі на добу протягом перших 8 днів	• ЗОС на 5–7-й день (ВАШ)  • Окремі оцінки симптомів (закладеність носа, виділення слизу, біль у ділянці обличчя, порушення нюху) на 5–7-й і 12–15-й дні (ВАШ)  • Ендоскопічні знахідки на 5–7-й і 12–15-й дні  • Невдале лікування/необхідність у додатковому лікуванні  • Початок медичних ускладнень риносинуситу  • Якість сну  • Загальна задоволеність лікуванням, яку оцінює пацієнт і дослідником  • Оцінювання безпеки	Порівняно з плацебо, застосування <i>Suclamen eुरораеum</i> мало такі результати:  • Поліпшення середніх показників задоволеності пацієнта (p = 0,03) і дослідника (p = 0,04)  • Відсутня різниця у зміні середньої ЗОС, закладеності носа, болю або тиску в ділянці обличчя, якості сну (ВАШ) або слизово-гнійних виділень, виявлених ендоскопічно  • Поліпшення ендоскопічних показників при закладеності носа/набряку слизової оболонки на 5–7-й день (p = 0,03)  • Під час дослідження жоден пацієнт не потребував додаткового лікування риносинуситу і не було медичних ускладнень, пов'язаних з прогресуванням ГРС.  • У 67 % пацієнтів з групи <i>Suclamen eुरораеum</i> і 29 % пацієнтів, які отримували плацебо, повідомлялося про побічні явища, але серйозні побічні явища не були зареєстровані.
Ponikau 2012 <sup>(287)</sup>	ПСПКД	Дорослі гострим (після)вірусним риносинуситом (n = 29)	з. Назальний спрей <i>Suclamen eुरораеum</i> (2,6 мг) один раз на добу в кожному ніздрю протягом 7 днів (n = 24)  • Спрей-плацебо на основі води для ін'єкцій у кожному ніздрю один раз на добу протягом 7 днів	• Відсоток помутніння пазухи на знімку КТ на 15, 29-й день або в кінцевій точці  • Зменшення ЗОС в кінцевій точці  • Запалення, виявлене ендоскопічно на 7-й день	• Значне поліпшення відсотка помутніння пазухи свідчить на користь цикламену (p = 0,045).  • Порівнянне поліпшення загальної оцінки симптомів.  • У групі плацебо більше побічних явищ (37,5 %), пов'язаних з лікуванням, у порівнянні з групою

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
			(n = 24)		цикламену (15 %).
Bachert 2009 <sup>(291)</sup>	ПСПКД	Дорослі в основному симптомами гострого (після) вірусного риносинусит з пацієнтів могли мати ГБРС (n = 103)	в • 60 крапель з настоянки <i>Pelargonium sidoides</i> (P. sidoides) перорально добу протягом щонайбільше 22 днів (n = 51) Відповідне плацебо тричі на добу протягом щонайбільше 22 днів (n = 52)	• ОТС на 7-й день • Одужання на 21-й день, підтверджене рентгенологічно • SNOT-20 на 7-й день • EQ-VAS на 7-й день • Рівень активності на 7-й день • • Здатність працювати або займатися звичайною діяльністю на 7-й день • Загальне самопочуття на 7-й день • Результати лікування, повідомлені пацієнтом дослідником, шкалою IMOS • Оцінювання безпеки	Порівняно з плацебо, <i>P. sidoides</i> продемонстрував: • Більше зниження оцінки тяжкості синуситу (p < 0,0001) за шкалою SNOT-20 (p < 0,0001) • Зниження тривалості неспроможності працювати (p = 0,002) • Збільшення числа учасників, здатних працювати або займатися звичайною діяльністю (p = 0,003), і учасників з оцінкою «значне поліпшення» за шкалою IMOS (p < 0,0001) на 7-й день • Рентгенологічне покращення у верхньощелепних пазухах (p = 0,002) • Відсутність значного рентгенологічного поліпшення в лобових або решітчастих пазухах на 21-й день
Federspil 1997 <sup>(288)</sup>	Рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо, дослідження	Пацієнти з гострим (після)вірусним риносинуситом (n = 331)	з • 4 капсули стандартизованого миртолу по 300 мг щодня протягом 6 ± 2 днів (n = 109) • 4 капсули (незарєєстрованого) ефірного масла по 300 мг щодня протягом 6 ± 2 днів (n = 110) • Відповідне плацебо, 4 капсули щодня протягом 6 ± 2 днів (n = 111) Усі пацієнти отримували ксилометазолін, 4 рази на добу, по 2 впорскування	• Різниця в оцінці симптомів перед та після лікування на 14-й день	• Миртол стандартизований та інші ефірні масла виявилися значно кращими за плацебо • Переносимість миртолу стандартизованого була дещо кращою порівняно з ефірною олією

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Neubauer 1994 <sup>(289)</sup>	ПСПКД	Пацієнти з гострим (після)вірусним риносинуситом (n = 160)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Синупрету 2 таблетки тричі на добу протягом 14 днів (n = 81)</li> <li>Плацебо 2 таблетки (вкриті цукровою оболонкою) тричі на добу протягом 14 днів (n = 79)</li> </ul> Усі пацієнти отримували доксициклін і ксилометазолін	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка пацієнтом ефективності терапії (три категорії: безсимптомна/хорош</li> <li>ий ефект/відсутність ефекту) 14-й день</li> <li>Клінічні симптоми риносинуситу на 14-й день</li> <li>Рентгенографічне виявлення (повністю непрозорий/затінени й/ відсутність аномалій)</li> </ul>	Порівняно з плацебо, Синупрет продемонстрував <ul style="list-style-type: none"> <li>Більше покращення повного зникнення симптомів, повідомленого пацієнтом, (p = 0,0002)</li> <li>Поліпшення результатів рентгенографії після 14 днів лікування (p = 0,02)</li> <li>Вплив на закладеність носа та набряк слизової оболонки</li> <li>Відсутність різниці у швидкості реакції на носову прохідність, виділення з носа або головні болі.</li> </ul>

ГБРС — гострий бактеріальний риносинусит; ГРС — гострий риносинусит; ПСПКД — подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; EQ-ВАШ — візуальна аналогова шкала EUROQOL (Європейська шкала вимірювання якості життя); ІМОС — «Інтегральна медична шкала вимірювання результатів»; SNOT-20 — Sino-nasal Outcome Test-20 (Тест для оцінки результатів лікування хвороб носа та навколоносових пазух -20); ОТС — Оцінка тяжкості синуситу; ЗОС — загальна оцінка симптомів.

BNO 1016 (Синупрет), екстракт з п'яти рослинних препаратів (кореня тирличу, квіток первоцвіту, трави шавлю, чорної бузини і трави вербени), який продемонстрував антимікробну та противірусну дію, досліджували при звичайній застуді (див. розділ 4.6.17). В одному дослідженні Neubauer et al.<sup>(289)</sup> рандомізували 160 пацієнтів із симптомами та ознаками, які вказують на гострий післявірусний риносинусит, на отримання Синупрету або плацебо на додаток до доксицикліну та ксилометазоліну. Більш високий відсоток пацієнтів у групі Синупрету повідомив про повне зникнення симптомів (60,3 % у порівнянні з 25,0 %; p = 0,0002) і спостерігалось поліпшення результатів рентгенологічних досліджень після 14 днів лікування (84,0 % у порівнянні з 68,4 %; p = 0,02), на відміну від групи плацебо. У той час як Синупрет демонстрував невеликий, але значний вплив на закладеність носа (різниця в частоті відповідей: 0,23 [0,09, 0,39]) і набряк слизової оболонки (0,32 [0,17, 0,46]), не було ніякої різниці в частоті відповідей для носової прохідності (0,10 [-0,05, 0,26]), виділень із носа (0 [-0,17, 0,20]) або головного болю (0,15 [0,00, 0,3]). Ефективність Синупрету порівнювали в одному дослідженні з флутиказону фууроатом (таблиця 4.6.14)<sup>(293)</sup>. Шістдесят пацієнтів з ГРС були рандомізовані для отримання Синупрету або інтраназального флутиказону фууроату протягом 14 днів. Ніяких відмінностей між цими двома групами виявлено не було, найімовірніше, через помилку II типу. У групі Синупрету не було зареєстровано ніяких побічних явищ. Серед пацієнтів, які отримували флутиказону фууроат, три пацієнти повідомили про незначні побічні явища (епістаксис і свербіж у носі).

#### 4.6.15. Щеплення

Немає жодного РКД, яке демонструвало би прямий вплив щеплення на післявірусний ГРС. Системний огляд, у якому вивчалася інактивована вакцина проти початкового вірусу грипу, виявив 59 % ефективність у профілактиці підтвердженого грипу (ВР 0,41 95 % ДІ 0,36–0,47)<sup>(294)</sup>. Вакцина проти пневмококової інфекції також зумовила зниження інвазивних захворювань (менінгіт, бактеріємія) і гострого середнього отиту<sup>(295)</sup>, але не було даних про зменшення кількості ГБРС або

післявірусного ГРС<sup>(296)</sup>. Після введення гептавалентної пневмококової кон'югованої вакцини (PCNV7) відбувся зсув у організмах, які залучені до ГРС, зі зменшенням ізолюваної культури *Streptococcus pneumoniae*, але збільшенням ізолюваної культури *Haemophilus influenza* серед дорослих з гострим верхньощелепним синуситом<sup>(297)</sup>. Яким чином це вплине на частоту розвитку ГБР, досі залишається під питанням<sup>(296, 298)</sup>.

#### 4.6.16. Натрію гіалуронат

В одному дослідженні оцінювали 48 пацієнтів з ГБРС за критеріями EPOS, які отримували лікування високомолекулярним натрію гіалуронатом (3 %) плюс сольовий розчин (3 мл натрію хлориду-NaCl-0,9 %) у порівнянні з плацебо з використанням ампульного розчину для небулайзера для промивання носа двічі на добу<sup>(299)</sup>. Усі пацієнти отримували левофлоксацин (500 мг протягом 10 днів) і преднізолон (50 мг протягом восьми днів, 25 мг протягом чотирьох днів і 12,5 мг протягом чотирьох днів). Група гіалуронату порівняно з плацебо мала значно меншу кількість симптомів і кращий нюховий поріг (таблиця 4.6.15).

На закінчення слід зазначити, що натрію гіалуронат може чинити адитивну дію на антибіотики в пацієнтів з ГБРС.

Таблиця 4.6.14. Препарати рослинного походження у порівнянні з кортикостероїдами при гострому післявірусному риносинуситі.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Passali 2015 <sup>(293)</sup>	Рандомізоване, проспективне, відкрите дослідження	Дорослі з гострим вірусним риносинуситом (n = 60)	• Синупрету Форте 1 таблетка тричі на добу протягом 14 днів (n = 30) • НСФФ по 55 мг у кожну ніздрю, один раз на добу протягом 14 днів (n = 30)	• ООС згідно з дослідником на 3-й, 7-й, 10-й і 14-й дні • Оцінка за шкалою SNOT-20 на 3-й, 7-й, 10-й і 14-й дні • Супутній лікарський засіб для лікування гострого риносинуситу • Передчасне припинення прийому антибіотиків при гострому риносинуситі • Відсоток пацієнтів з ООС ≤1 на 14-й день • Відсоток пацієнтів з ООС >1 на 14-й день • Оцінювання безпеки	• Не проводилися статистичні аналізи • Порівняльна середня оцінка основних симптомів, оцінка за шкалою SNOT-20 і відсоток пацієнтів на 14-й день. • У групі Синупрету не було зареєстровано ніяких побічних явищ. • Три пацієнти в групі лікування НСФФ повідомили про незначні побічні явища (епістаксис і свербіж у носі).

ООС – оцінка основних симптомів риносинуситу; SNOT-20 – Sino-nasal Outcome Test-20 (Тест для оцінки результатів лікування хвороб носа та навколоносових пазух -20).

Таблиця 4.6.15. Натрію гіалуронат у порівнянні з плацебо при ГБРС.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Ciofalo 2017 <sup>(299)</sup>	ПСПКД	Дорослі з ГБР (за критеріями EPOS, подробиць не наведено) (n = 48)	• Натрію гіалуронат (3 %) плюс сольовий розчин (3 мл натрію хлориду-NaCl-0,9 %) двічі на добу (n = 24) • Плацебо з використанням ампульного розчину для небулайзера для	На 14–18-й день та 30–35-й день: • Симптоми (0–3) • Нюх (0–3) • Тест на нюх (поріг, розрізнення, ідентифікація) • Час мукоциліарного кліренсу	Група гіалуронату порівняно з плацебо мала: • Значне зменшення випадків закладеності носа на 14-й день • Значно менше випадків виділень з носа в обох часових точках • Кращий нюх (0–2) на 14-й день, але не на 30-й день

промивання носа двічі на добу (n = 24).  
Усі пацієнти отримували левофлоксацин (500 мг протягом 10 днів) і преднізолон (50 мг протягом 8 днів, 25 мг протягом 4 днів і 12,5 мг протягом 4 днів).

- Значно краща медіана оцінки порога нюху в обох часових точках, але ніяких інших відмінностей у тестуванні нюху немає
- Значно кращий час мукоциліарного кліренсу в обох часових точках

ГБРС — гострий бактеріальний риносинусит; ПСПКД — подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження.

Таблиця 4.6.16. Муколітики у порівнянні з плацебо при ГБРС.

Дослідження	Методика	Учасники	Препарат	Показники	Результати
Unuvar 2010 <sup>(300)</sup>	ПСПКД	Діти (8,5 ± 3,2 роки) обстежено) ГБРС (n = 92)	• Ердостеїн (5–8 мг/кг/доба) (n = 49) • Плацебо (n = 43) Усі пацієнти отримували антибіотики, дозування тривалість яких неясні	(5–8 день • Одуження на 14-й день • Щоденне загальне враження протягом 14 днів • Щоденні симптоми та протягом 14 днів	• Відсутність різниці між групами лікування

ГБРС — гострий бактеріальний риносинусит; ПСПКД — подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження.

#### 4.6.17. Муколітики

Щоб визначити, чи муколітичні препарати мають ад'ювантну властивість разом з антибіотиками у лікуванні дітей з ГБРС, Unuvar et al. оцінювали ефективність Ердостеїну (5–8 мг/кг/доба) у порівнянні з плацебо як доповнення до антибіотика у 92 дітей (віком 8,5 ± 3,2 років) з ГБРС<sup>(300)</sup>. Вони не виявили суттєвих відмінностей між групами (таблиця 4.6.16).

#### 4.7. Ускладнення гострого бактеріального риносинуситу (ГБРС)

Ускладнення ГБРС відносяться до очних, внутрішньочерепних і кісткових клінічних станів, які є рідкісними й потенційно небезпечними для життя подіями. Періорбітальні ускладнення включають пресептальна флегмона, орбітальна флегмона, субперіостальний та інтраорбітальний абсцес; швидка діагностика та лікування (у тому числі антибіотиками внутрішньовенно та дренажем, залежно від ситуації) необхідні для того, щоб уникнути довгострокової захворюваності та смертності. До внутрішньочерепних ускладнень відносяться епідуральний абсцес, субдуральний абсцес, абсцес головного мозку, менінгіт, енцефаліт та тромбоз верхнього сагітального й кавернозного синусу. Вони можуть проявлятися за допомогою неспецифічних ознак та симптомів, та їх діагностування потребує високого коефіцієнту підозри лікарями, особливо в дітей. Кісткові ускладнення викликає остеомієліт, який може проявлятися у вигляді субперіостального абсцесу лобової кістки (одутловатої пухлини Потта) або фронтальної шкірної фістули. Кількість і якість високоякісних досліджень обмежена, частково через частоту та надзвичайний характер багатьох проблем.

*До цих пір існують випадки, коли гостра бактеріальна інфекція синуса пов'язана з ускладненнями, які можуть бути викликані спорадичними, нелікованими або лікованими мікробними інфекціями.*

#### 4.7.1. Вступ

Незважаючи на появу й широке застосування антибіотикотерапії протягом останніх шести десятиліть, ускладнення риносинуситу все ще спричиняють значну захворюваність, а іноді й смертність. Завдяки сучасним методам діагностики [в основному КТ і магнітно-резонансна томографія (МРТ)] і покращеним хірургічним технікам (в основному ендоскопічна хірургія) частота та пов'язаний із ускладненнями бактеріального риносинуситу рівень смертності різко скоротилися. Однак все ще трапляються випадки, коли гостра бактеріальна інфекція пазух асоціюється з ускладненнями, які можуть бути викликані спорадичними<sup>(12)</sup>, нелікованими або лікованими мікробними інфекціями<sup>(301–303)</sup> або їх можуть не помітити через відсутність сучасних діагностичних та терапевтичних методів у певних популяціях<sup>(304, 305)</sup>. Інші випадки включають тих пацієнтів, яким призначення пероральних антимікробних препаратів протипоказано, наприклад вагітним жінкам<sup>(306–308)</sup>. Ускладнення ГБРС зазвичай визначають як очні (приблизно 60–80 %), кісткові (приблизно 15–20 %) та рідше – внутрішньочерепні (приблизно 5 %)<sup>(302, 309–317)</sup> (таблиця 4.7.1.), хоча незвичайні ускладнення можуть виникати рідко (див. нижче і таблицю 4.7.5)<sup>(302, 303, 318, 319)</sup>. Нещодавно когортне дослідження навіть пов'язало гострий бактеріальний риносинусит з підвищеним ризиком розвитку інсульту<sup>(318)</sup>. Хоча когортного дизайну достатньо для засвідчення причинно-наслідкового зв'язку, необхідно проводити додаткові дослідження, щоб класифікувати інсульт як ускладнення хронічного або нелікованого риносинуситу<sup>(318)</sup>.

#### 4.7.2. Епідеміологія ускладнень

Епідеміологічні дані щодо частоти та поширеності ускладнень риносинуситу широко відрізняються, та відсутня узгодженість щодо точної поширеності різних типів ускладнень. Більш того, зв'язок між мікробною інфекцією пазух та зареєстрованими ускладненнями у літературі чітко не позначено. Частота виникнення ускладнень ГБРС нараховує приблизно 3 на мільйон людей на рік (див. таблицю 4.7.1) попри дуже різне застосування антибіотиків у різних країнах, і це число не зменшується з появою широко поширеного призначення антибіотиків. У пацієнтів, госпіталізованих з ГБРС, зареєстрована частота ускладнень коливається приблизно від 3 % до 20 %<sup>(12, 320, 321)</sup>, хоча існує упередженість відбору, а отже, ці серії явно переоцінюють частоту появи ускладнень. Найбільша кількість звернень припадає на період з січня по березень<sup>(173, 310)</sup>. Було проведено сім досліджень (до 2019 року), у яких робилися спроби зібрати загальнонаціональні або великомасштабні дані, та результати щодо захворюваності коротко підсумовані нижче (таблиця 4.7.1). У більшості цих досліджень чоловіки страждають значно частіше, ніж жінки, а ГБРС частіше був провокуючим фактором у дітей, у той час як ХРС з або без НП був більш важливим серед дорослих<sup>(173, 301, 322, 323)</sup>. У всіх дослідженнях очні ускладнення є найбільш частими, а кісткові – відносно рідкісними (таблиця 4.7.1).

*Частота виникнення ускладнень ГБРС нараховує приблизно 3 на мільйон людей на рік, незважаючи на дуже різне використання антибіотиків у різних країнах, і це число не зменшилося з появою широко поширеного призначення антибіотиків.*

Що стосується схильності до віку, то орбітальні ускладнення частіше зустрічаються в маленьких дітей, у той час як внутрішньочерепні ускладнення можуть виникати в будь-якому віці, причому переважання молодих людей припадає на їхнє 20-річчя<sup>(301, 324)</sup>. Було повідомлено, що перебіг ускладнень ГБРС стає більш тривалим паралельно віковій пацієнтів<sup>(311, 323)</sup>.

Важливо відзначити, що у трьох дослідженнях у пацієнтів з ГБРС<sup>(301, 311, 322)</sup> не було зафіксовано ніяких переваг перорального застосування антимікробних препаратів в анамнезі до розвитку ускладнень. У зв'язку з цим дослідження Babar-Craig<sup>(12)</sup>, засноване на надісланих анкетах членів Британського ринологічного товариства, також показало, що призначення антибіотиків при ГБРС не запобігає виникненню ускладнень. Ці факти разом із ризиком резистентності до антибіотиків та ймовірного маскування внутрішньочерепних ускладнень наполягають на виключенні рутинного застосування антибіотиків при ГБРС<sup>(302)</sup>. Ці дослідження також підкреслюють необхідність постійної пильності щодо ускладнень, незалежно від того, чи приймаються антибіотики чи ні, а ускладнення можуть виникнути до того, як пацієнт опиниться у відділенні первинної медичної допомоги.

*Приєм пероральних антибіотиків не давав жодних переваг у профілактиці ускладнень.*

Таблиця 4.7.1. Епідеміологічні дані ускладнень при ГБРС.

Автор, рік, посилання	Країна	Вік	Захворювання	Пацієнти	(Кількість випадків ускладнень на мільйон населення на рік)	Орбітальні	Внутрішньочерепні	Кісткові	М'яких тканин
Dennison 2019 <sup>(328)</sup>	Швеція	Діти	ГБРС	29		100 %			
El Mograbi 2019 <sup>(322)</sup>	Ізраїль	Дорослі	ГБРС + ХРС	70		100 % (70)	2,8 % супутніх (2)		
Hamill 2018 <sup>(364)</sup>	США	Діти	ГБРС	250		61,6 % (154)	11,6 % (29)		
Scholin Ask 2017 <sup>(323)</sup>	Швеція	Діти	ГБРС + ХРС	213	3,6 (лише орбітальні)	80 % (171)			
					Госпіталізація хлопців — 5,3, дівчат — 3,6				
Nicoli 2016 <sup>(383)</sup>	Фінляндія	Дорослі / діти	ГБРС		3,2 (лише внутрішньочерепні)		6		
Chaiyasate 2015 <sup>(312)</sup>	Китай	Дорослі / діти	ГБРС	1655	85 пацієнтів ускладненнями	341	24	2	3
Capra 2015 <sup>(320)</sup>	США	Діти	ГБРС		0,738 дітей у 2000 році та 0,605 у 2009 році				
Miah 2015 <sup>(314)</sup>	Велика Британія	Дорослі / діти	ГБРС	31/248		21	9		
Sedaghat 2014 <sup>(317)</sup>	США	Діти	ГБРС	696		90,2 %	9,8 %		
Hansen 2012 <sup>(301)</sup>	Нідерланди (Національна база даних 2004 р.)	Дорослі / діти	ГБРС	48	(48/16,3 млн)	=367 % (32)	33 % (16)		
Piatt 2011 <sup>(384)</sup>	США (Національна база даних стаціонарів (1997, 2000, 2001, 2003, 2006 рр.))	- Діти	ГБРС	695	2,7 – 4,3				
Babar-	Велика	Дорослі /	ГБРС	78	Н/З	76 %	9 %	5 %	



Автор, рік, посилання	Країна	Вік	Захворювання	Пацієнти	(Кількість випадків ускладнень на мільйон населення на рік)	Орбітальні	Внутрішньочерепні	Кісткові	М'яких тканин
Craig 2010 <sup>(12)</sup>	Британія	- діти							
Stoll 2006 <sup>(14)</sup>	Франція	Дорослі та підлітки	ГБРС	43	(30/12 млн 2,5)	=35 % (15)	37 % (16)		18 % (8)
Oxford 2005 <sup>(316)</sup>	США	Діти	ГБРС/ХРС	104	Н/3	91 % (95)	16 % (17)	3 % (3)	
Eufinger 2001 <sup>(313)</sup>	Німеччина	Дорослі / діти	ГБРС	25	Н/3	88 % (22)	20 % (5)	2 пац. (з обома)	
Mortimore 1997 <sup>(315)</sup>	Південна Африка	Дорослі / діти	ГБРС/ХРС	63	Н/3	81 % (51)	13 % (8)	10 % (6)	24 % (15)

ГБРС — гострий бактеріальний риносинусит; ХРС — хронічний риносинусит; Н/3 — не застосовно.

### 4.7.3. Очні ускладнення ГБРС

#### 4.7.3.1. Класифікація

Очні ускладнення, найбільш часто пов'язані з ГБРС, включають (зі зменшеною частотою) решітчасті, верхньощелепні, лобові й рідше клиноподібні пазухи (таблиця 4.7.2). Поширення інфекції відбувається безпосередньо через тонку й часто ламку очну пластинку або раніше існуючу анатомічну аномалію у випадках рецидивуючого периорбітального флегмону або через венозний відтік<sup>(302, 303, 309)</sup> Очні ускладнення зазвичай вражають дітей<sup>(322, 323, 325–327)</sup> – популяцію, яка, як відомо, виражає менше клінічних ознак і симптомів, тому необхідно мати високий рівень клінічної підозри щодо ймовірності очних ускладнень у дітей з ГБРС. Госпіталізація у зв'язку з гострим риносинуситом у дітей зменшилася після введення пневмококової кон'югованої вакцини, але паралельного зниження частоти очних ускладнень не спостерігалось<sup>(328, 329)</sup>.

Незважаючи на те, що класифікація Чандлера широко використовується, вона насправді представляє деякі проблеми. Очноямкова перегородка є передньою межею очної ямки, тому було висловлено припущення, що пресептальна флегмона слід класифікувати як повікову, а не орбітальну інфекцію<sup>(302)</sup>. У зв'язку з цим було доведено, що пресептальна флегмона рідко асоціюється з риносинуситом, і його клінічна картина, лікування та прогноз відрізняють його від усіх інших очних інфекцій<sup>(302)</sup>. Було висловлено припущення, що ураження очної ямки (доречніше – постсептальна флегмона) супроводжується набряком, екзофтальмом і порушеними, хворобливими екстраокулярними рухами очей при диплопії. За винятком набряку, ці ознаки відсутні при пресептальному флегмоні й відрізняють його від справжніх очних інфекцій<sup>(302)</sup>. Окрім того, тромбоз кавернозного синуса, як було запропоновано Mortimer вже в 1997 р.<sup>(315)</sup>, є внутрішньочерепним ускладненням та не обов'язково останньою стадією очної інфекції, хоча він частіше пов'язаний із інфекцією клиноподібної пазухи, а не інфекцією пазухи решітчастої кістки або лобової пазухи<sup>(302)</sup>.

Відповідно до класифікації Чандлера очні ускладнення можна поділити на п'ять стадій за їхнім клінічним та рентгенологічним аналізом<sup>(309)</sup>:

- Стадія 1: пресептальна флегмона
- Стадія 2: орбітальна флегмона
- Стадія 3: підокісний абсцес
- Стадія 4: орбітальний абсцес

- Стадія 5: тромбоз кавернозного синуса

Оскільки класифікація Чандлера залишається найбільш часто використовуваною та оскільки ми спробували узагальнити докази з низки праць, минулих і теперішніх, ми все ще використовуємо цю класифікацію в таблиці 4.7.2, хоча це також обговорювалося в EPOS 2012<sup>(302)</sup>.

Периорбітальний або орбітальна флегмона можуть виникати в результаті прямого або судинного поширення інфекції пазухи<sup>(330–335)</sup>. Оскільки поширення інфекції пазухи через очну ямку відбувається згідно із чітко описаною схемою, первинними проявами є набряк та почервоніння шкіри центральних частин повіки. Поширення інфекції з верхньощелепної або лобової пазухи проявляється у вигляді набряку нижньої або верхньої повіки відповідно. Консультація офтальмолога, в деяких випадках двічі на день, завжди повинна проводитися за клінічними і судово-медичними показаннями, а об'єктивна оцінка проптозу (екзофтальмометр), орбітального тиску (тонометр), гостроти зору, колірному зору (важлива та рання ознака погіршення) і рухів очей завжди повинна бути чітко зафіксована<sup>(302, 315, 319)</sup>. Таблиці Снеллена можна легко завантажити як безкоштовний додаток на Android і вони є швидким та доступним способом оцінки гостроти зору та колірному зору неспеціалістом.

#### 4.7.3.2. Пресептальна флегмона

Пресептальна флегмона відноситься до запалення повік і кон'юнктиви та вражає тканини, розташовані перед очноюмковою перегородкою. Її можна визначити за допомогою КТ-сканування як набряк м'яких тканин. МРТ в режимі T2 краще відображає запалення в м'яких тканинах<sup>(336)</sup>. Вона може виникнути як ускладнення ІВДШ, дакріоциститу або шкірної інфекції, в той час як риносинусит є рідкісною причиною<sup>(302, 315, 326)</sup>. Пресептальна флегмона проявляється у вигляді болю в очах, набряку повіки, почервоніння шкіри та гарячки. При клінічному огляді може бути відсутнім явний проптоз і обмеження руху очей. Слід зазначити, що ці ознаки проптозу та обмеженого руху очей може бути важко встановити у дітей<sup>(325, 326, 337)</sup>. Більшість випадків зазвичай реагує на пероральний антибіотик, але якщо їх не лікувати вчасно й належним чином, вони можуть поширитись за межі очноюмкової перегородки<sup>(334, 335, 338)</sup>. У більшості випадків пресептальна флегмона є клінічним діагнозом і через поверхневий характер запалення не потребує КТ-сканування<sup>(302, 336)</sup>.

#### 4.7.3.3. Орбітальна флегмона

Орбітальна флегмона, орбітальний абсцес і субперіостальний абсцес є ускладненнями, які найчастіше пов'язані з гострим риносинуситом, на відміну від пресептального флегмону, який частіше виникає після інфекцій верхніх дихальних шляхів (див. вище)<sup>(302)</sup>. З поширенням запалення по очній ямці розвивається проптоз (протрузія ока), а також певне обмеження руху очей (диплопія може бути присутньою при різкому погляді), що вказує на орбітальну флегмону. Іншими типовими ознаками орбітального флегмону є хемоз (набряк кон'юнктиви), біль в очах і болючість, а також офтальмоплегія (обмежений і болючий рух очей) екстраокулярних м'язів<sup>(302)</sup>. Це ускладнення вимагає негайного та агресивного лікування внутрішньовенними антибіотиками й пацієнта необхідно направити на КТ-сканування із внутрішньовенним контрастом пазух для диференціації орбітального флегмону, інтраорбітального або субперіостального абсцесу<sup>(336)</sup>. Однак слід уважно стежити за прогресуванням захворювання з низьким порогом хірургічного втручання, оскільки деякі з тих, хто не реагує на антибіотикотерапію, можуть мати швидке прогресування протягом 24–48 год. При підозрі на супутнє внутрішньочерепне ускладнення МРТ-сканування краще діагностує очні ускладнення<sup>(313, 338–340)</sup>. Всі три стани (орбітальна флегмона,

субперіостальний та інтраорбітальний абсцес) викликають проптоз та обмежений рух очей. Підтвердження абсцесу на КТ, прогресуючі пошкодження очей або порушення зору після первинної терапії із застосуванням внутрішньовенних антибіотиків вказують на необхідність ревізії та дренивання очної ямки (див. нижче). Необхідно провести повторні обстеження гостроти зору, лікування внутрішньовенними антибіотиками може бути змінено на пероральне, якщо пацієнт не має високої температури впродовж 48 годин, а офтальмологічні симптоми та ознаки регресують<sup>(302, 337, 341, 342)</sup>.

Показання до хірургічного втручання при очних ускладненнях ГБРС:

- Ознаки субперіостального або інтраорбітального абсцесу на КТ або МРТ (з можливим винятком невеликих за обсягом абсцесів).
- Зниження гостроти зору/зниження колірної зору/порушення аферентного зіничного рефлексу або нездатність обстежити зір.
- Прогресування або відсутність поліпшення очних ознак (диплопія, офтальмоплегія, проптоз, набряк, хемоз) протягом 48 годин після внутрішньовенного введення антибіотиків.

Таблиця 4.7.2. Очні ускладнення ГБРС.

Автор, рік, N посилання	Вік	Захворювання	Тип ускладнення	Лікування
Tachibana 2019 <sup>(311)</sup>	21 Дорослі діти	/ ГБРС/ХРС	Пресептальна флегмона (4) Постсептальний орбітальна флегмона (8) Субперіостальний абсцес (9)	Хірургічне (23,8 %)
Trivic 2019 <sup>(346)</sup>	61 Діти	ГБРС	Пресептальна флегмона (50,0 %) Орбітальна флегмона (50 %)	Медикаментозне та Хірургічне
El Mograbi 2019 <sup>(322)</sup>	70 Дорослі	ГБРС/ХРС	Пресептальний/орбітальна флегмона (61,5 %) Орбітальна флегмона (23 %) Субперіостальний абсцес (11 %) Орбітальний абсцес (3 %) Тромбоз кавернозного синуса (1,5 %)	Лише медикаментозне Лише медикаментозне Хірургічне, ЕХНП (5), ЕХНП & ВХНП (2) Хірургічне, ЕХНП (1), ЕХНП & ВХНП (1) Хірургічне, ЕХНП (1)
Jabarin 2019 <sup>(344)</sup>	123 Діти	ГБРС	Пресептальна флегмона (57 %) Орбітальна флегмона (1,5 %) Субперіостальний абсцес (41,5 %)	Лише медикаментозне Лише медикаментозне Медикаментозне (29), Хірургічне (24)
Gavriel 2018 <sup>(341)</sup>	37 Дорослі	ГБРС	Пресептальна флегмона (49 %) Субперіостальний абсцес (51 %)	Лише медикаментозне Медикаментозне (12), Хірургічне (7)
Scholin Ask 2017 <sup>(323)</sup>	203 Діти дошкільного віку	ГБРС	Пресептальна флегмона (96,5 %) Орбітальна флегмона/Субперіостальний абсцес (2,0 %) Орбітальний абсцес (1,5 %)	Лише медикаментозне Лише медикаментозне Медикаментозне (2), Хірургічне (1)
Chang 2017 <sup>(334)</sup>	71 Дорослі діти	/ ГБРС/ХРС	Пресептальна флегмона (47 %) Орбітальна флегмона (9,6 %) Субперіостальний абсцес (19,3 %) Орбітальний абсцес (9,6 %)	Хірургічне (13) Хірургічне (3) Хірургічне (13) Хірургічне (6)
Li 2017 <sup>(385)</sup>	28 Діти		Пресептальна флегмона (1) Орбітальна флегмона (9) Субперіостальний орбітальний абсцес (13 %) Орбітальний абсцес (5)	Лише медикаментозне (8) Медикаментозне та Хірургічне (20)
Wan 2016 <sup>(325)</sup>	31 Діти	ГБРС	Пресептальна флегмона (4) Орбітальна флегмона (14) Субперіостальний абсцес (13 %)	Медикаментозне (16) Хірургічне (15)
Miah	31 Дорослі	/ ГБРС	Періорбітальна флегмона (16)	

Автор, рік, N посилання	Вік	Захворювання	Тип ускладнення	Лікування
2015 <sup>(314)</sup>	діти		Орбітальний абсцес (6) Внутрішньочерепний абсцес (9)	
Radovani 2013 <sup>(335)</sup>	35 Дорослі / діти	/ ГБРС	Пресептальна флегмона (15) Орбітальна флегмона (10) Субперіостальний абсцес (6) Орбітальний абсцес (3) Тромбоз кавернозного синуса (1)	Медикаментозне (12) Медикаментозне + хірургічне (3) Хірургічне Хірургічне Хірургічне
Al-Madani 2013 <sup>(333)</sup>	35 Дорослі / діти	/ ГБРС	Пресептальна флегмона (26) Орбітальна флегмона (8) Орбітальний абсцес (2)	Лише медикаментозне Хірургічне (1)
Huang 2011 <sup>(343)</sup>	64 Діти	ГБРС	Субперіостальний/ інтраорбітальний абсцес 56 % (36) Пресептальний/орбітальна флегмона 44 % (28)	Лише медикаментозне: 53 % (34) Медикаментозне та хірургічне: 47 % (30)
Georgakopoulos 2010 <sup>(326)</sup>	83 Діти	ГБРС/ХРС	Пресептальна флегмона 83 % (69) Орбітальна флегмона 12 % (10) Субперіостальний абсцес 5 % (4)	Лише медикаментозне: 95 % (79) Хірургічне та медикаментозне: 5 % (4)
Siedek 2008 <sup>(345)</sup>	127 Дорослі / діти	/ ГБРС/ХРС	Пресептальна флегмона 36 % (46) Орбітальна флегмона 44 % (56) Субперіостальний абсцес 6 % (8) Інтраорбітальний абсцес 14 % (17)	Лише медикаментозне: 51 % (65) Хірургічне: 49 % (62)
Eviatar 2008 <sup>(338)</sup>	52 Діти	ГБРС	Пресептальна флегмона 92 % (48) Субперіостальний абсцес 8 % (4)	Лише медикаментозне: 98 % (51) Хірургічне: 2 % (1)
Mekhitarian 2007 <sup>(327)</sup>	25 Діти	ГБРС	Пресептальна флегмона 96 % (24) Субперіостальний абсцес 4 % (1)	Лише медикаментозне: 92 % (23) Хірургічне: 8 % (2)
Oxford 2006 <sup>(348)</sup>	43 Діти	ГБРС	Субперіостальний абсцес 100 % (43)	Лише медикаментозне: 42 % (18)
Mortimore 1997 <sup>(315)</sup>	51 Дорослі / діти	/ ГБРС	Пресептальна флегмона 55 % (28) Орбітальна флегмона 10 % (5) Субперіостальний абсцес 33 % (17) Інтраорбітальний абсцес 2 % (1)	Не вказано

ГБРС – гострий бактеріальний риносинусит; ХРС – хронічний риносинусит.

Прогресування або відсутність поліпшення загального стану (гарячка, властивості інфекції) протягом 48 годин після внутрішньовенного введення антибіотиків.

#### 4.7.3.4. Субперіостальний та орбітальний абсцес

Субперіостальний абсцес формується між окістям очної ямки та пазухами й розташований за межами м'язів очної ямки (або екстраконально). Клінічними характеристиками субперіостального абсцесу є набряк, почервоніння шкіри, хемоз та проптоз повіки із обмеженням рухливості ока та, як наслідок, паралічем екстраокулярних м'язів, очне яблуко не рухається (офтальмоплегія), а гострота зору слабшає. У більшості випадків гарячка та лейкоцитоз, а також зсув лейкоцитарної формули вліво (збільшення кількості незрілих лейкоцитів у периферичній крові, особливо паличкоядерних нейтрофілів) були міцно пов'язані з формуванням (субперіостального або інтраорбітального) абсцесу<sup>(309, 311, 321, 322, 325, 326, 333–335, 339, 341, 343–346)</sup>.

Орбітальний абсцес локалізується в просторі, який визначається очними м'язами та очним яблуком, тобто інтраконально, і зазвичай є результатом затримки діагностики, неадекватного лікування антибіотиками або імуносупресії пацієнта<sup>(335, 341, 347)</sup> з частотою від 1,5 % до 14 % (таблиця 4.7.2) у педіатричних дослідженнях очних ускладнень.

Клінічні або рентгенологічні докази абсцесу або відсутність клінічного покращення через 24–48 годин застосування антибіотиків внутрішньовенно є індикаторами потреби в хірургічному обстеженні та дренажі, бажано ендоскопічному.

Як зазначалося раніше, детальний знімок КТ навколоносових пазух з контрастуванням і, можливо, з 3D-реконструкцією можуть допомогти відрізнити флегмону від орбітального або субперіостального абсцесу. У разі субперіостального абсцесу КТ зазвичай виявляє набряк медіального прямого м'яза, латералізацію періорбіти та латеральне зміщення очного яблука вниз<sup>(336, 337, 342)</sup>. У тих випадках, коли комп'ютерна томографія показує облітерацію частини екстраокулярної мускулатури та зорового нерва зливою масою, орбітальна флегмона прогресує до інтраорбітального абсцесу, за якого іноді може бути повітря в орбіті через присутність анаеробних бактерій. Діагностична точність одного тільки клінічного обстеження для визначення орбітального абсцесу, як повідомляється, становить близько 80 %, що підвищується приблизно до 90 % з додаванням КТ. МРТ може бути корисна у випадках діагностичної невизначеності після КТ або при підозрі на внутрішньочерепні ускладнення<sup>(348, 349)</sup>. Субперіостальний абсцес у дітей не є абсолютним показанням до негайного хірургічного втручання. Консервативні заходи можуть бути безпечними та ефективними, якщо вони використовуються належним чином, залежно від особливостей пацієнта, результатів обстеження, клінічного перебігу та візуалізації<sup>(350)</sup>. Офтальмолог повинен перевіряти гостроту зору з ранніх стадій захворювання. Внутрішньовенна антибіотикотерапія повинна охоплювати аеробні та анаеробні патогени. Наявність абсцесу на зображенні КТ або відсутність клінічного поліпшення після 24–48 годин внутрішньовенного введення антибіотиків є показаннями до орбітального дослідження та дренажу<sup>(349)</sup>. Залежно від рентгенологічного об'єму абсцесу рішення про хірургічне дослідження може бути пріоритетним, якщо об'єм видається великим. Навпаки, при невеликих абсцесах найбільш розумним рішенням було б продовжувати внутрішньовенне введення антибіотиків і спостерігати за пацієнтом<sup>(351)</sup>. Поточні рекомендації вказують на те, що пресептальну і орбітальну флегмону слід лікувати антибіотиками, в той час як субперіостальні й інтраорбітальні абсцеси вимагають хірургічного дослідження, яке повинно включати дренаж не тільки абсцесу, але й навколоносових пазух<sup>(302)</sup>, оскільки флегмона може покращитися при правильній антибіотикотерапії, а дренаж є основою лікування будь-якого абсцесу.

Рекомендації пропонують ендоскопічний підхід до розтину паперової пластинки та дренаж абсцесу після повної етмоїдектомії. За необхідності також можуть бути використані зовнішні підходи до латеральних і медіальних орбітальних абсцесів (латеральна та медіальна орбітотомія). Однак останнім часом було проведено низку досліджень, які показали хороші результати застосування внутрішньовенних антибіотиків у дітей з субперіостальними абсцесами<sup>(302, 345, 347, 349)</sup>. У таких випадках і за умови наявності<sup>(302)</sup>: явного клінічного поліпшення протягом 24–48 годин; відсутності зниження гостроти зору; невеликого (<0,5–1 мл в об'ємі); медіально розташованого субперіостального абсцесу; відсутності значного системного ураження; можна прийняти рішення про відмову від хірургічного дренажу та уважно спостерігати за пацієнтом<sup>(341, 342)</sup>. Важливо відзначити, що нещодавно було повідомлено, що такий самий консервативний підхід застосовний і для дорослих пацієнтів з орбітальними абсцесами. Gavriel et al. повідомили про схожий прогноз між консервативним медикаментозним і хірургічним підходом при лікуванні орбітальних абсцесів у дорослих пацієнтів<sup>(341)</sup>. Тому, спираючись на ці дані, дорослі пацієнти також можуть бути кандидатами на пильне очікування замість ендоскопічного дренажу. Сліпота може бути наслідком

оклюзії центральної артерії сітківки, невриту зорового нерва, виразки рогівки або паноптальміту. Нерідко сепсис поширюється як усередину черепа, так і передньо в орбіту<sup>(302, 303, 319)</sup>. Пацієнти із затримкою звернення та додатковими факторами ризику мають більш високий ризик розвитку незворотної сліпоти<sup>(352)</sup>.

*Субперіостальний абсцес у дітей не є абсолютним показанням до негайного хірургічного втручання. Консервативні заходи можуть бути безпечними та ефективними, якщо вони використовуються належним чином, залежно від особливостей пацієнта, результатів обстеження, клінічного перебігу та візуалізації.*

#### **4.7.4. Внутрішньочерепні ускладнення**

Внутрішньочерепними ускладненнями ГБРС є епідуральна або субдуральна емпієма, абсцес головного мозку, менінгіт, церебрит і тромбоз верхнього сагітального і кавернозного синусів (таблиця 4.7.3). Ці ускладнення можуть проявлятися неспецифічними симптомами та ознаками систематичної запальної реакції (гарячкою, головним болем, млявістю, зниженням свідомості) або специфічними ознаками ураження центральної нервової системи внаслідок вогнищового неврологічного пошкодження або підвищення внутрішньочерепного тиску. Слід зазначити, що нерідко будь-яке з цих ускладнень супроводжується неспецифічними симптомами, включно з високою температурою, яка супроводжується головним болем, або вони можуть навіть не проявлятися<sup>(315)</sup>. Хоча внутрішньочерепний абсцес може протікати відносно безсимптомно, тонкі афективні та поведінкові зміни не є рідкісними; це ознаки зміненої неврологічної функції, орієнтації та когнітивного стану. Повідомлялося також, що нестабільність ходи та сильний прогресуючий головний біль також є поширеними симптомами<sup>(302)</sup>. Однак більшість ендокринологічних ускладнень ГБРС супроводжуються більш специфічними ознаками та симптомами, які свідчать про внутрішньочерепне запальне ураження, такими як нудота і блювання, ригідність шиї та зміна психічного стану<sup>(301, 312, 324, 347, 353–358)</sup>. Клінічний прояв субдуральної та епідуральної емпієми є різним. Субдуральна емпієма часто проявляється неврологічними симптомами як у разі екстреного випадку. Натомість епідуральна емпієма частіше діагностується при проведенні візуалізаційних досліджень<sup>(359)</sup>. Внутрішньочерепні абсцеси часто проявляються ознаками підвищеного внутрішньочерепного тиску, менінгеального подразнення та вогнищового неврологічного дефіциту переважно третього, шостого або сьомого черепних нервів<sup>(301, 305, 316, 330, 347, 349, 360, 361)</sup>.

Ендокринологічні ускладнення зазвичай пов'язані з фронтоетмоїдним або сфеноїдальним риносинуситом<sup>(312, 324, 354, 355, 357, 361, 362)</sup>. Інфекції можуть переходити з навколоносових порожнин в ендокринні структури двома різними шляхами: а) гематологічно – патогенні мікроорганізми можуть проходити через диплоїдні вени, щоб досягти головного мозку; б) поширення безперервністю тканини – патогенні мікроорганізми можуть досягати внутрішньочерепних структур, руйнуючи тонкі кісткові стінки пазух носа<sup>(354–356, 361)</sup>. Запальні ускладнення головного мозку починаються як запалення (тобто енцефаліт), яке прогресує до некрозу й розрідження мозкової тканини, з утворенням реактивної сполучнотканинної капсули навколо абсцесу головного мозку.

Для постановки діагнозу необхідне щонайменше КТ-сканування з контрастуванням, оскільки воно дозволяє точно визначити залучення кісткової тканини. МРТ вважається «золотим стандартом», оскільки вона більш чутлива, ніж КТ, і має бути кращим методом візуалізації там, де це можливо; крім того, вона має додаткову діагностичну цінність для виключення або підтвердження тромбозу кавернозного синуса, а також у випадках із залученням м'яких тканин<sup>(336, 357)</sup>. Дослідження показують

високу частоту зустрічі анаеробних організмів або змішаних аеробно-анаеробних у пацієнтів з ендокринними ускладненнями. У тих випадках, коли підозрюється менінгіт, та за умови, що будь-який внутрішньочерепний абсцес був точно виключений за допомогою візуалізації, може бути виконана люмбальна пункція для правильного визначення основних патогенів і складання схеми антибіотикотерапії<sup>(357)</sup>. Патогенними мікроорганізмами, які найчастіше виділяють після люмбальної пункції, є стрептококи та стафілококи, включно з метицилінрезистентними (MRSA) та анаеробами<sup>(363–365)</sup>. Для успішного лікування зазвичай потрібна тривала внутрішньовенна антибіотикотерапія у високих дозах з подальшим нейрохірургічним дренажем трепанаційних отворів, краніотомією для видалення абсцесу або аспірацією під контролем візуалізації<sup>(312, 349, 354, 359, 361)</sup>. Сучасне лікування включає в себе спільні нейрохірургічні дренажні процедури, а дренаж навколоносових пазух (найчастіше лобових пазух) може бути проведений ендоскопічно<sup>(359, 362, 366)</sup>. Обґрунтуванням є видалення внутрішньочерепного вмісту та управління джерелом інфекції за допомогою ринологічного підходу, який забезпечить мікробіологічні зразки. Відсутність раннього дренажу синуса була пов'язана з необхідністю повторних краніотомій<sup>(357, 366)</sup>. Прогноз внутрішньочерепних ускладнень гострого бактеріального риносинуситу залежить від вираженості неврологічних ознак і від затримки діагностики та лікування<sup>(354, 366)</sup>. Рівень смертності коливається від 0 % до 19 %<sup>(312, 361, 362, 367)</sup>, (таблиця 4.7.3), а також пов'язаний з тромбозом кортикальних вен та інфарктом судин головного мозку<sup>(357, 366)</sup>.

#### 4.7.5. Тромбоз кавернозного синуса

Тромбоз кавернозного синуса є рідкісним ускладненням і оцінюється в розмірі менше 10 % від усіх внутрішньочерепних ускладнень (таблиця 4.7.3)<sup>(353, 356)</sup>. Венозна система навколоносових пазух з великою кількістю анастомозів дозволяє ретроградно поширювати інфекцію в кавернозний синус спричиняючи сепсис і множинне ураження черепних нервів<sup>(316, 330, 353, 356, 362, 368)</sup>. Проптоз, птоз, диплопія, хемоз, залучення рухових нервів ока та порушення функції очних і верхньощелепних гілок V(1) черепного нерва (невралгія очного нерва), папілоедема та ознаки менінгеального роздратування, пов'язані з гострими станами лихоманки та прострацією, допомагають у постановці діагнозу<sup>(301, 356, 361)</sup>. Симптоми починаються в одному оці і переходять в інше.

Повний аналіз крові може показати підвищену кількість лейкоцитів зі зміщенням формули вліво, С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і вміст D-димера, в той час як люмбальна пункція може виявити підвищений тиск на момент відкриття клапана та плеоцитоз навіть у зразках без культур, у той час як гемокультура часто присутня<sup>(353, 356)</sup>. Скринінг на тромбофілію може дати помилкові результати під час антикоагулянтної терапії та його слід відкласти до завершення лікування.

Наріжним каменем діагностики є МР-венограма, яка демонструє відсутність венозного потоку в ураженому кавернозному синусі. КТ високої роздільної здатності з контрастуванням також може показати дефекти заповнення<sup>(336,337)</sup>. Попередні статті описували приблизний рівень смертності у 30 % і захворюваності в 60 % серед дорослої популяції, але більш пізні статті повідомляють про кращі результати<sup>(369)</sup>. Lize et al. повідомили про сім пацієнтів, які пройшли лікування септичного тромбоз кавернозного синуса, спричиненим гострим бактеріальним риносинуситом. Усі пацієнти отримували високі дози внутрішньовенних антибіотиків, антикоагулянтну терапію та ендоскопічний дренаж інфікованих пазух. Вони описали показник смертності у 0 %, але в одного пацієнта розвинулася постійна одностороння втрата зору та чотири постійні неврологічні розлади<sup>(370)</sup>. Більшість експертів рекомендують антикоагулянти за

відсутності сильних протипоказань (тільки якщо немає доказів серйозного ризику кровотечі або поточного крововиливу в анамнезі, обстеженні та візуалізації), але антикоагулянтна терапія залишається спірною. Ретроспективні огляди свідчать про можливе зниження смертності та неврологічної захворюваності при поєднанні антикоагулянтів з антибіотиками при септичному тромбозі кавернозного синуса, але без підтримки з боку проспективних клінічних досліджень<sup>(302)</sup> через відсутність випадків захворювання. Кортикостероїди часто призначають разом з антибіотиками, але без доведеної ефективності. Потенційною перевагою було б зменшення запалення і вазогенного набряку навколо черепних нервів та орбітальних структур. Негайний ендоскопічний дренаж ураженої пазухи (майже завжди клиноподібної) є обов'язковим.

Таблиця 4.7.3. Внутрішньочерепні ускладнення при ГБРС.

Автор, рік, N посилання	Ускладнення	Лікування (усі отримували медикаментозну терапію)	Летальність /подальші наслідки
Mulvey 2019 <sup>(367)</sup>	43 Менінгіт (10) Епідуральна емпієма (28) Субдуральна емпієма (19) Внутрішньомозковий абсцес (2)	ЕХНП (43) НВ (23)	Летальність відсутня. 14 пацієнтів (16 %) було повторно госпіталізовано у зв'язку з погіршенням симптомів або ускладненнями лікування.
Schupper 2018 <sup>(361)</sup>	16 Епідуральний абсцес (10) Субдуральний абсцес (9) Внутрішньомозковий абсцес (3) Кілька абсцесів у 6 випадках Тромбоз кавернозного синуса (2)	Одночасні ЕХНП та НВ як перше втручання (16)	Летальність відсутня
Kou 2018 <sup>(362)</sup>	22 Субдуральна емпієма (10) Епідуральний абсцес (10) Менінгіт (5) Церебральний абсцес (5) Тромбоз кавернозного синуса (2)	ЕХНП (19) НВ (8) Одночасні ЕХНП та НВ (6)	Летальність відсутня Неврологічні розлади 4,5 % (короткий термін спостереження в середньому: 7 місяців)
Patel 2015 <sup>(358)</sup>	27 Епідуральна емпієма (14) Субдуральна емпієма (9) Церебральний абсцес (4)	ЕХНП (11) ЕХНП та НВ (18) Лише НВ (3)	Летальність відсутня Неврологічні розлади когнітивні/особистісні зміни 33 % (6 місяців спостереження)
Garin 2015 <sup>(359)</sup>	17 Субдуральна емпієма (9) Епідуральна емпієма (8)	ЕХНП та НВ (15) Лише ЕХНП (2)	Летальність відсутня Когнітивні та проблеми з навчанням: субдуральна емпієма 67 %, епідуральна емпієма 29 %
Khamassi 2015 <sup>(366)</sup>	23 Субдуральна емпієма (11) Епідуральна емпієма (7) Внутрішньомозковий абсцес (5) Церебральний тромбофлебіт (4)	Лише медикаментозне лікування (3) НВ (19) ЕХНП (1)	Летальність 8,7 % Захворюваність 34,7 %
Chaiyasate 2015 <sup>(312)</sup>	24 Менінгіт (13) Абсцес мозку (5) Тромбоз кавернозного синуса (8) Тромбоз поперечного та сигмоподібного синуса (2) Верхнього сагітального		Летальність 11,3 % Захворюваність 25,3 %



Автор, рік, N посилання	Ускладнення	Лікування (усі отримували медикаментозну терапію)	Летальність /подальші наслідки
Deutschman n 2013 <sup>(365)</sup>	50 синуса (1) Менінгіт (23) Епідуральний абсцес (10) Субдуральний абсцес (8) Внутрішньомозковий абсцес (3) Тромбоз кавернозного синуса (2) Інше (4)	Лише медикаментозне лікування (23) НВ (14) ЕХНП (8) Інше (5)	Летальність відсутня Захворюваність 6 %
Hansen 2012 <sup>(301)</sup>	16 Субдуральна емпієма (9) Менінгіт (3) Епідуральний абсцес (2) Внутрішньомозковий абсцес (2) Енцефаліт (1) Тромбоз верхнього сагітального синуса (1)		Летальність 19 % Захворюваність 19 %
DelGaudio 2010 <sup>(355)</sup>	23 Епідуральна емпієма (8) Субдуральна емпієма (10) Внутрішньомозкові абсцеси (2) Менінгіт (3)	Лише медикаментозне лікування (3) ЕХНП (1) НВ (18)	Летальність 4 % Захворюваність 12 %
Bayonne 2009 <sup>(354)</sup>	25 Епідуральна емпієма Субдуральна емпієма Менінгіт		Залишкові явища 16 % Летальність 0 %
Germiller 2006 <sup>(357)</sup>	25 (середній вік 13р) Епідуральна емпієма (13) Субдуральна емпієма (9) Менінгіт (6) Енцефаліт (2) Внутрішньомозковий абсцес (2) Тромбоз кавернозного синуса (2)	ЕХНП (21) ВХНП (7) НВ (13)	Захворюваність 8 % Летальність 4 %
Quraishi 2006 <sup>(305)</sup>	12 (середній вік 14р) Абсцес лобової частки (2) Субдуральна емпієма (8) Тромбоз кавернозного синуса (2)		Летальність 8 % Захворюваність 16 %
Oxford 2005 <sup>(316)</sup>	18 (середній вік 12р) Епідуральна емпієма (7) Субдуральна емпієма (6) Внутрішньомозковий абсцес (2) Менінгіт (2) Тромбоз кавернозного синуса (1)		Летальність відсутня Захворюваність 11 %
Younis 2002 <sup>(349)</sup>	39 Епідуральна емпієма (7) Субдуральна емпієма (4) Менінгіт (21) Внутрішньомозковий абсцес (4) Тромбоз верхнього сагітального синуса (1)	Лише медикаментозне лікування (21) НВ (15) ВХНП (4) ЕХНП (2)	Залишкові явища 10 % Летальність відсутня
Jones 2002 <sup>(347)</sup>	47 Субдуральна емпієма 38 % Менінгіт 2 % Епідуральна емпієма 23 % Внутрішньочерепний абсцес 30 %	НВ (47) ВХНП (17) ЕХНП (6)	Летальність 2 % Захворюваність 19 %
Albu 2001 <sup>(353)</sup>	16 Менінгіт (6) Абсцес лобової частки (6)		Летальність 6 % Захворюваність 25 %

Автор, рік, N посилання	Ускладнення	Лікування отримували медикаментозну терапію)	(усі Летальність /подальші наслідки
	Епідуральна емпієма (5) Субдуральна емпієма (5) Тромбоз кавернозного синуса (2)		
Gallagher 1998(356)	15 Менінгіт 18 % Церебральний абсцес 14 % Епідуральна емпієма 23 %		Летальність 7 % Захворюваність 13 %
Clayman 1991(324)	24 Менінгіт 29 % Церебральний абсцес 46 % Епідуральна емпієма 5 % Субдуральна емпієма 8 % Тромбоз кавернозного синуса 8 % Тромбоз сагітальної вени 4 %		Летальність 4 % Захворюваність 33 %

ГБРС — гострий бактеріальний риносинусит; ХРС — хронічний риносинусит; ЕХНП — ендоскопічна хірургія навколоносових пазух, ВХНП — відкрита хірургія навколоносових пазух; НВ — нейрохірургічне втручання.

#### 4.7.6. Кісткові ускладнення

ГБРС може також впливати на кісткові стінки синуса, спричиняючи остеомієліт і субперіостальний абсцес, зрештою залучаючи мозок і нервову систему. Незважаючи на те, що найбільш часто внутрішньочерепний шлях поширення починається з лобової пазухи, будь-яка інфекція пазухи може призвести до кісткових ускладнень. Найбільш поширеними кістковими ускладненнями є остеомієліт верхньої щелепи (зазвичай у дитинстві) або лобової кістки<sup>(330, 336, 365, 371)</sup>.

Інфекція лобової пазухи може викликати остейт та остеомієліт стінок лобової пазухи і може розвинути в субперіостальний абсцес із набряком м'яких тканин і пухким виразковим набряком на передній стінці (одутловата пухлина Потта). Пазухо-шкірна фістула – більш рідкісний прояв. Оскільки запальний процес поширюється також позаду лобової пазухи, безпосередньо або через тромбофлебіт безклапанних диплоїдних вен, пацієнти можуть мати супутні ускладнення, такі як менінгіт, епідуральна та субдуральна емпієма й абсцес головного мозку<sup>(316, 371, 372)</sup>.

Leong<sup>(316, 371, 372)</sup> розглянув 29 випадків одутлової пухлини Потта (ОПП), і найбільш поширеною етіологією був гострий фронтальний синусит (62 %). Кісткові ускладнення розвиваються в 3–10 % випадків ускладненого ГБРС<sup>(316, 371, 372)</sup>.

Ознаками та симптомами внутрішньочерепного ураження є набряк м'яких тканин (особливо верхньої повіки), висока температура, сильний головний біль, менінгеальне подразнення, нудота та блювання, диплопія, світлобоязнь, папілярний набряк, кома та вогнищеві неврологічні ознаки. Очні ознаки можуть з'являтися й на контралатеральному рівні. Для підтвердження діагнозу необхідна КТ з контрастуванням. Люмбальна пункція не показана при підвищеному внутрішньочерепному тиску, але в деяких випадках вона також може мати діагностичне значення. Терапія спочатку включала комбінацію внутрішньовенного введення антибіотиків широкого спектру дії та хірургічного видалення секвестрованої кістки й дренажу<sup>(302, 321, 373)</sup>. Існує все більше свідчень того, що неускладнену ОПП можна успішно лікувати за допомогою ендоскопічного підходу/мінімального зовнішнього дренажу в поєднанні з тривалими застосуванням антибіотиків<sup>(316, 371, 372)</sup>.

Існує все більше свідчень того, що неускладнену ОПП можна успішно лікувати за допомогою ендоскопічного підходу/мінімального зовнішнього дренажу в поєднанні з тривалим застосуванням антибіотиків.

#### 4.7.7. Незвичайні ускладнення при риносинуситі

У пацієнтів з ГБРС була зареєстрована низка незвичайних ускладнень. Вони представлені в таблиці 4.7.4. Важливо відзначити, що лікування ускладнень ГБРС завжди має бути мультидисциплінарним і тісна співпраця з іншими спеціалістами, такими як офтальмологи, неврологи/нейрохірурги, педіатри, радіологи та мікробіологи є обов'язковою.

#### 4.7.8. Ускладнення при подальшому спостереженні

Ускладнення ГБРС іноді можуть виникати одночасно (наприклад, субперіостальний фронтальний абсцес і внутрішньочерепне поширення, орбітальні та внутрішньочерепні ускладнення), а внутрішньочерепні ускладнення можуть мати неврологічні розлади. Тому таким пацієнтам показано тривале спостереження протягом 6–12 місяців з метою моніторингу до повного зникнення захворювання, а також виключення рецидиву захворювання або ускладнення лікування. Ретельний догляд за навколоносовими пазухами повинен бути першочерговим.

#### 4.7.9. Висновок

Ускладнення бактеріального риносинуситу рідкісні, але потенційно серйозні. Однак низка досліджень виявила, що їм не запобігають за допомогою рутинного призначення антибіотиків, тому для їх ранньої діагностики завжди необхідно підтримувати низький поріг підозри.

Таблиця 4.7.4. Незвичайні ускладнення при ГБРС.

Автор, (посилання)	рік, Тип ускладнення	Результат
Abou-Al-Ahaar 2019 <sup>(386)</sup>	Остеомієліт схилю з паралічем VI, XII пар черепних нервів	Повне одужання після медикаментозної та хірургічної терапії
Fabre 2018 <sup>(387)</sup>	Гострий інсульт	Повне одужання після медикаментозної терапії та ЕХНП
Righini 2009 <sup>(388)</sup>	Гострий ішемічний інсульт	Мінімальні неврологічні наслідки після медикаментозної терапії та ЕХНП
Sanan 2017 <sup>(340)</sup>	Абсцес внутрішньочерепного нерва зі втратою зору	Стабільні офтальмологічні результати після медикаментозної терапії та ЕХНП
Korkmaz 2017 <sup>(389)</sup>	Ізольований односторонній птоз верхньої повіки	Повне одужання після медикаментозної терапії
Huth 2015 <sup>(390)</sup>	Тромбофлебіт скроневої вени (без тромбозу кавернозного синуса)	Повне одужання після медикаментозної терапії та ЕХНП
Tien 2016 <sup>(391)</sup>	Абсцес носової перегородки (5 випадків)	Ніяких ускладнень після медикаментозної та хірургічної терапії
Zielnik-Jurkiewicz 2005 <sup>(392)</sup>	Абсцес носової перегородки і піднебінного відростка	Ніяких ускладнень після медикаментозної та хірургічної терапії
Gradoni 2010 <sup>(393)</sup>	Абсцес носової перегородки	Ніяких ускладнень після медикаментозної та хірургічної терапії
Nomura 2014 <sup>(394)</sup>	Орбітальна гематома	Повне одужання після медикаментозної терапії та ЕХНП
Nomura 2014 <sup>(394)</sup>	Орбітальна гематома	Повне одужання після медикаментозної терапії, ЕХНП та верхньої орбітотомії
Yim 2013 <sup>(395)</sup>	Орбітальний абсцес після контралатерального риносинуситу	Повне одужання після медикаментозної терапії, ЕХНП та верхньої орбітотомії
Chan 2009 <sup>(396)</sup>	Синдром токсичного шоку	Повне одужання після медикаментозної

Автор, (посилання)	рік,	Тип ускладнення	Результат
			терапії та ЕХНП
Chen MC 2019 <sup>(330)</sup>		Септичний шок	Повне одужання після медикаментозної терапії та ЕХНП
Rimal 2006 <sup>(332)</sup>		Септицемія	Повне одужання після лише медикаментозної терапії
Suzuki 2005 <sup>(360)</sup>		Аневризма внутрішньої сонної артерії з множинним паралічем черепних нервів	Часткове відновлення зорових порушень після ендovasкулярної кліпування аневризми
Patel 2003 <sup>(397)</sup>		Абсцес слізної залози	Повне одужання після медикаментозної терапії та дренажу
Mirza 2001 <sup>(398)</sup>		Абсцес слізної залози	Повне одужання після медикаментозної терапії та ЕХНП
Sidwell 2001 <sup>(399)</sup>		Гангренозна піодермія повіки	Рубцювання повіки після медикаментозної терапії
Sahjraul 1999 <sup>(400)</sup>		Абсцес гіпофіза та тромбофлебіт кавернозного синуса	Сліпота правого ока та гіпофізарна недостатність після медикаментозної терапії та ЕХНП

ЕХНП – ендоскопічна хірургія навколоносових пазух.

### Список літератури:

1. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology Suppl.* 2005;18.
2. Bachert C, Hormann K, Mosges R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003;58:176-91.
3. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS One* 2018;13:e0192330.
4. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007;119:e1408-12.
5. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007;20:1-136.
6. Aring AM, Chan MM. Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis. *Am Fam Physician* 2016;94:97-105.
7. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2015;152:S1- S39.
8. Smith SS, Ference EH, Evans CT, Tan BK, Kern RC, Chandra RK. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015;125:57-69.
9. Seresiriachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:241-4.
10. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
11. Stjärne P, Odeback P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:174-9.
12. Babar-Craig H, Gupta Y, Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology* 2010;48:344-7.
13. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract* 2011;29:147-53.
14. Stoll D, Klossek JM, Barbaza MO. [Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2006;127:195-201.
15. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2005;41:490-7.
16. Fairlie T, Shapiro DJ, Hersh AL, Hicks LA. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for adults with acute sinusitis. *Arch Intern Med* 2012;172:1513-4.
17. Hoffmans R, Schermer T, van der Linde K, et al. Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study. *BMC Fam Pract* 2015;16:120.
18. Finley CR, Chan DS, Garrison S, et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician* 2018;64:832-40.
19. Britt H MG, Henderson J, Bayram C, Harrison C, Valenti L, Pan Y, Charles J, Pollack AJ, Wong C, Gordon J. General practice activity in Australia 2015–16. Sydney: Sydney University Press, 2016.

20. Akkina SR, Novis SJ, Keshavarzi NR, Pynnonen MA. Academic institution pilot study shows far fewer diagnoses of sinusitis than reported nationally. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2016;1:124-9.
21. Caini S, Spreuwenberg P, Donker G, Korevaar J, Paget J. Climatic factors and long-term trends of influenza-like illness rates in The Netherlands, 1970-2016. *Environ Res* 2018;167:307-13.
22. Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Actual versus 'ideal' antibiotic prescribing for common conditions in English primary care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2018;73:19-26.
23. Dallas A, van Driel M, Morgan S, et al. Antibiotic prescribing for acute otitis media and acute sinusitis: a cross-sectional analysis of the ReCEnT study exploring the habits of early career doctors in family practice. *Fam Pract* 2017;34:180-7.
24. Jorgensen LC, Friis Christensen S, Cordoba Currea G, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scand J Prim Health Care* 2013;31:101-5.
25. Al-Hashel JY, Ahmed SF, Alroughani R, Goadsby PJ. Migraine misdiagnosis as a sinusitis, a delay that can last for many years. *The Journal of headache and pain* 2013;14:97.
26. Godley FA, Casiano RR, Mehle M, McGeeney B, Gottschalk C. Update on the diagnostic considerations for neurogenic nasal and sinus symptoms: A current review suggests adding a possible diagnosis of migraine. *Am J Otolaryngol* 2019;40:306-11.

## 5. Епідеміологія, провокуючі фактори, патофізіологія та діагностика ХРС

### 5.1. Епідеміологія та провокуючі фактори ХРС

#### 5.1.1. Епідеміологія ХРС

Кількість задокументованих даних з епідеміології хронічного риносинуситу дуже невелика у порівнянні з документами щодо його лікування.

Огляди методом анкетування є найбільш розповсюдженим способом дослідження сфери розповсюдження ХРС з метою аналізу населення та визначення рівня розповсюдження ХРС у загальній сукупності населення. Існує ймовірність, що аналізування таким методом надає завищені показники рівня розповсюдження ХРС через співпадіння з показниками інших ринологічних захворювань.

Останніми роками було проведено ряд досліджень популяційного рівня за методом опитування, в яких був оцінений рівень розповсюдження ХРС на основі епідеміологічного визначення з документа EPOS2012<sup>(1)</sup>.

Дослідження, проведені раніше у США у 2009 році на основі Національного анкетування з питань здоров'я, продемонстрували, що 13% дорослих страждають на «синусит»<sup>(2)</sup>.

Перше із даних досліджень було складовою частиною Європейського консорціуму із вивчення алергічних захворювань і бронхіальної астми (GA2LEN). Воно складалося з анкети, надісланої поштою випадковій вибірці дорослих віком 15–75 років у 19 центрах Європи. Учасники повідомили про симптоми ХРС, і лікар виявив ХРС, алергічний риніт, а також встановив вік учасника, його стать та анамнез куріння. Інформацію було отримано від 57 128 респондентів із 12 країн. Загальний рівень розповсюдження ХРС становив 10,9% з широкою варіацією даних серед країн – від 6,9 у Фінляндії до 27,1 у Португалії. ХРС частіше був виявлений у курців, ніж у людей, які не курять (співвідношення ризиків (OR) 1,7: 95% з довірчим інтервалом (CI) 1,6–1,9). Рівень розповсюдження захворювання зі слів учасників, у яких був діагностований ХРС, був висококорельованим із частотою випадів ХРС за EPOS. Подальші дослідження, проведені приблизно за тим же методом, продемонстрували такий рівень розповсюдження захворювання: 5,5% у Бразилії<sup>(3)</sup>, 8% у Китаї<sup>(4)</sup>, 11% у Південній Кореї<sup>(5)</sup> і 12% у США (6), 16% у Нідерландах<sup>(7)</sup> та 28% в Ірані<sup>(8)</sup>. На другому етапі опитування GA2LEN кожний центр запросив 120 випадково обраних пацієнтів з астмою, 120 із ХР, 20 з астмою та ХРС і 120 без астми чи ХРС для участі у клінічному дослідженні з подальшими дослідженнями, серед яких було анкета з тими ж запитаннями, що й у дослідженні, яке було проведене за допомогою надсилання анкети поштою. Серед пацієнтів з епідеміологічним діагнозом ХРС на першому етапі в EPOS надається два визначення ХРС: клінічний діагноз на основі симптомів, підтверджений ознаками запалення слизової оболонки, виявленими під час візуалізації або назальної ендоскопії, та визначення на основі симптомів, які слід застосовувати в епідеміологічних дослідженнях, без рентгенівської візуалізації або ендоскопічного дослідження<sup>(1)</sup>. Через співпадіння симптомів ХРС з гострим риносинуситом та (не-)алергічним ринітом може бути важко або навіть неможливо виявити різницю між цими діагнозами, базуючись лише на симптомах.

Виконання знімків назальної ендоскопії або комп'ютерних томограм (КТ) дозволяє встановити більш точний діагноз. Два дослідження, в яких оцінювалося застосування назальної ендоскопії для встановлення клінічного аналізу ХРС у демографічному дослідженні, продемонструвало зниження рівня розповсюдження захворювання до 1,2% (88 із 7,343)<sup>(5)</sup> та 6,8%<sup>(9)</sup>. Цікаво відмітити, що у документі дослідження Томассена та ін. у 38% пацієнтів з відсутніми симптомами ендоскопія була з позитивним результатом.

Причина розбіжностей між цими двома документами непевна. В обох документах для визначення ендоскопії з позитивним результатом щодо ХРС було використано критерій EPOS клінічного ХРС: наявність поліпів, наявність набрякості всередині носового ходу або густих гнійних виділень всередині носового ходу.

Крім того, у двох дослідженнях оцінювалося використання знімків комп'ютерної томографії для встановлення клінічного діагнозу ХРС у демографічному дослідженні. В одному дослідженні групі пацієнтів, яким була проведена комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія голови для виявлення будь-яких неринологічних показань, було запропоновано заповнити опит GA2LEN, у тому числі відповіді на питання щодо ХРС<sup>(10)</sup>. Знімки були оцінені за шкалою Лунда-Маккея (LM). У дослідженні брало участь вісімсот тридцять чотири пацієнти, і 107 (12,8%) пацієнтів мали епідеміологічно обґрунтовані ознаки ХРС згідно з EPOS. У 50% пацієнтів бал LM становив 0, у 26% бал LM становив від 1 до 3 і у 23% пацієнтів бал LM становив від 4 і більше. Двадцять п'ять (3%) пацієнтів мали клінічно обґрунтований ХРС (на основі шкали LM  $\geq 4$ ) та 53 (6,4%) пацієнтів мали клінічно обґрунтований ХРС (на основі шкали LM  $> 0$ ). У пацієнтів, які не повідомляли про симптоми щодо верхніх дихальних шляхів, у 57% бал за шкалою LM становив 0, у 0, 30% бал за шкалою LM становив від 1 до 3 і у 12% пацієнтів бал за шкалою LM становив від 4 і більше. Автори визначили рівень розповсюдження захворювання від 3,0% до 6,4% клінічно обґрунтованого ХРС (залежно від точки завершення збирання даних LM; наприклад, LM  $\geq 4$  або LM  $> 0$  відповідно) у відповідних рандомно вибраних груп пацієнтів. В іншому дослідженні<sup>(11)</sup> було отримано опити та знімки КТ носової порожнини від 646 пацієнтів, вибраних із початкової популяції тих пацієнтів, які отримали первинну медико-санітарну допомогу. Статус симптомів базувався на критеріях керівних вказівок, рентгенологічне дослідження базувалося на показниках за шкалою LM з використанням точок завершення збирання даних  $\geq 3$ , 4, або 6. Автори визначили рівень розповсюдження захворювання 11,1%, 9,9% та 5,7% у жінок відповідно та 16,1%, 14,6% та 8,7% у чоловіків для різних точок завершення збирання даних LM.

При поєднанні із симптоматологією доля клінічно обґрунтованих випадків ХРС становила 1,7%, 1,6% та 0,45% серед жінок і 8,8%, 7,5% та 3,6% серед чоловіків. Показники цих двох досліджень дуже порівнювані, що вказує на рівень розповсюдження ХРС, який було визначено на основі симптомів та знімків, приблизно 3%. Проте ризик неточної когортної ідентифікації може призвести до отримання необ'єктивних результатів. У документі Луї та ін. продемонстровано, що у 27 дослідженнях, в яких були отримані дані щодо ХРС із бази даних медико-санітарної документації, було виявлено вісім різних визначень випадків ХРС і було оцінено 13 адміністративних баз даних. Визначення випадку захворювання на ХРС, який використовувався найчастіше, був лише код ICD-9 473.x<sup>(12)</sup>. Визначення випадку ХРС із  $\geq 2$  заявок із кодом CRS ICD-9 (471.x або 473.x) протягом двох років після заведення номера справи забезпечує збалансовану вірогідність із чутливістю 77% і специфічністю 79%<sup>(13)</sup>. Дані, які можна використати для оцінки рівня розповсюдження захворювання та відвідування лікарів, лімітовані. У 2000 році 2 405 мешканцям округу Олмстед був присвоєний код діагнозу по МКХ-9 для ХРС. Серед них 1 627 (67,7%) становили жінки і 778 (32,3%) – чоловіки. Загальний рівень розповсюдження захворювання, стандартизований за віком і статтю, на 100 000 населення становив 1 955 осіб (1,96%)<sup>(14)</sup>. Середній рівень розповсюдження діагностованого ХРС з урахуванням віку та статі у Канаді становив 2,5 (діапазон, 2,3–2,7) на 1 000 населення. Припустима частота випадків на основі рівня розповсюдження захворювання за віком варіювалася від 18,8

(95% ДІ, 18,7–18,9) та 23,3 (95% ДІ, 23,1–23,5) на 1 000 населення протягом 2004–2005 та 2013–2014, жодної тенденції до зростання виявлено не було. У діагностованому рівні розповсюдження захворювання та розповсюдженості ХРС була присутня висока географічна варіабельність<sup>(15)</sup>.

У дослідженнях із баз даних [лікарів загальної практики] часто присутня субоптимальна диференціація між АР та ХРС. У документі Ноффманс та ін. продемонстровано, що лікарі загальної практики часто не вбачають різниці між цими двома хворобами<sup>(16)</sup>. Сяо та ін. розглянули у ретроспективі випадки у пацієнтів похилого віку з ХРС у 2016 році, вибраних рандомним чином, на основі коду діагнозу по МКХ-10 із відділів надання первинної медико-санітарної допомоги та отоларингології. Відсоткова доля пацієнтів, які відповідали критеріям Американської академії отоларингології – хірургії голови і шиї (AAO-HNS), була дуже низькою серед пацієнтів лікарів загальної практики (0,97) та низькою серед пацієнтів відділу отоларингології (28,9%). Тривалість проявів симптомів <12 тижнів була вищою серед пацієнтів, які отримали первинну медико-санітарну допомогу (81,6% порівняно з 53,6%,  $p < 0,0001$ ), а також була недостатня кількість ознак запалення (97,4% порівняно з 50,0%,  $p < 0,0001$ ). Наявність <2 необхідних симптомів була суттєво вищою у пацієнтів відділу отоларингології (63,8% порівняно з 50,8%,  $p = 0,013$ ). Найчастішим неоціненим симптомом було зниження відчуття запаху (97,7% у пацієнтів, які отримали первинну медико-санітарну допомогу, 69,1% у пацієнтів, які звернулися до отоларинголога). Для проведення досліджень стосовно ХРС у галузі надання медичних послуг здоров'я існує очевидна потреба у визначенні чітких критеріїв.

#### **5.1.1.1. ХРС: різниця між ХРС із поліпами у носовій порожнині (CRSwNP) та ХРС без поліпів у носовій порожнині (CRSsNP)**

ХРС можна класифікувати на ХРС із поліпами у носовій порожнині (CRSwNP) та ХРС без поліпів у носовій порожнині (CRSsNP). Дані щодо рівня розповсюдження CRSwNP лімітовані. У двох раних скандинавських дослідженнях вивчалася розповсюдженість поліпів у носовій порожнині у дорослого населення. У грудні 2000 року із муніципального реєстру населення міста Шевде (Швеція) було отримано випадкову вибірку 1 900 жителів віком від 20 років, стратифіковану за віком і статтю. Пацієнтів було викликано на клінічний візит, до якого входили запитання щодо риніту, астми та непереносимості аспірину, та було здійснено обстеження за допомогою назальної ендоскопії. В цілому було обстежено 1 387 волонтерів (73% із вибірки). Рівень розповсюдження випадків поліпів у носовій порожнині становив 2,7% (довірчий інтервал 95%, 1,9–3,5), поліпи частіше зустрічалися у чоловіків (від 2,2 до 1), у людей похилого віку (5% у людей віком  $>$  або  $=$  60 років) та хворих на астму<sup>(18)</sup>. Схожі дані було знайдено у Данії, де протягом більш ніж 6 років усі пацієнти з поліпами у носовій порожнині, яким цей діагноз було поставлено вперше ( $n = 252$ ; 174 чоловіки, 78 жінок), були планово зареєстровані у клініці, в якій проводилося дослідження, а їхні дані було порівняно із даними вже існуючих результатів оцінювання населення. Оцінені випадки частоти виникнення захворювання для усіх вікових груп становили 0,86 та 0,39 пацієнтів на тисячу осіб на рік для чоловіків та жінок відповідно. У разі тривалості захворювання, що становить 20 оцінених років, це призведе до рівня розповсюдження захворювання 1,92 та 0,78 для чоловіків і жінок. Використавши схвалену анкету/алгоритм (90% специфічності та чутливості) у вибірці популяційного рівня, Клоссек та ін. оцінили та виявили рівень розповсюдження захворювання: 2,11% (95% ДІ 1,83–2,39). Вік пацієнтів із CRSwNP ( $n=212$ , 45% чоловіки) становив  $49,4 \pm 17,6$  років. Жодної переваги у віці не спостерігалось, проте була відмічена тенденція до збільшення



поліпів у носовій порожнині з віком. Середня тривалість вираженості симптомів у носовій порожнині становила  $22,4 \pm 15,7$  років.

Тан та ін. намагалися визначити частоту виникнення захворювання на CRSsNP та CRSwNP, використовуючи електронні медичні карти 446 480 пацієнтів клініки Гейзінгера, які отримали первинну медико-санітарну допомогу<sup>(19)</sup>. Середня частота виникнення ХРС становила  $83 \pm 13$  CRSwNP випадків на 100 000 людино-років та  $1048 \pm 78$  CRSsNP випадків на 100 000 людино-років. У період з 2007 по 2009 роки було виявлено 595 пацієнтів із вперше виявленим CRSwNP та 7 523 пацієнтів із вперше виявленим CRSsNP, дані цих пацієнтів було порівняно із даними 8 118 пацієнтів контрольної групи. Якщо порівнювати пацієнтів контрольної групи та пацієнтів із CRSsNP, то пацієнти із CRSsNP були старшими за віком, більшість із них були чоловічої статі. І насамкінець Вон та ін. визначили рівень виникнення CRSsNP та CRSwNP:  $3,5 \pm 0,2\%$  та  $2,5 \pm 0,2\%$  (середнє значення  $\pm$  побічні дії (SE) відповідно. Під час класифікування за віковими групами рівень виникнення CRSwNP збільшився у дорослих ( $\geq 18$  років), що було особливо помітно у осіб віком від 40 років, а також CRSsNP зустрічався частіше в осіб молодших 40 років. Особи з CRSwNP набагато частіше були чоловічої статі, мали вищий ІМТ, курили та страждали на астму, ніж пацієнти у групі з CRSsNP або без ХРС.

CRSwNP був значною мірою пов'язаний із набутою астмою у дорослих (набутою після 18 років) або із пізньою астмою (набутою після 40 років), в той час як ХРС без поліпів у носовій порожнині був пов'язаний з астмою, набутою у дитинстві (набутою до 18 років) або ранньою астмою (набутою до 40 років) у дорослих. 2 підгрупи пацієнтів із ХРС продемонстрували суттєвий зв'язок з астмою, якою вони хворіють на даний момент, а не з астмою, набутою у минулому. Проте серед пацієнтів із ХРС супутній рівень астми був нижчим ніж  $10\%$ <sup>(20)</sup>.

У 2012 році Солер та ін.<sup>(21)</sup> оцінили роль статі та раси у результатах хірургічного лікування пацієнтів із CRSwNP та астмою. У даному дослідженні у афроамериканців із CRSwNP покращення було меншим після ендоскопічної хірургії біляносових пазух, ніж у кавказців. Цю різницю відповідно до етнічної приналежності необхідно довести, оскільки вона може бути сплутана із соціально-економічними факторами, наприклад, доступом до медичних послуг для цієї групи населення. Дане дослідження також демонструє, що рівень розповсюдження ХРС був більш низьким у жителів Азії (7%) та населення Іспанії (8,6%), ніж у чорношкірого населення (13,3) або населення Кавказу (рівень розповсюдження також приблизно 13%).

Проте не відмічалось жодної суттєвої різниці щодо статі. Це було підтверджено дослідженням Хірш та ін.<sup>(6)</sup> у 2017 році, яке продемонструвало, що жінки частіше страждають на гострий риносинусит, але для ХРС немає жодного гендерного співвідношення. Хофманнс та ін.<sup>(7)</sup> у своєму дослідженні у 2017 році, в якому брало участь 8 347 дорослих осіб, зробили такий самий висновок щодо етнічної приналежності та статі.

Бреша та ін.<sup>(22)</sup> у 2016 році дослідили різницю у рівні розповсюдження ХРС серед людей похилого віку та молодих людей. Після ендоскопічної хірургії біляносових пазух поліпи у носовій порожнині рецидивують рідше у людей похилого віку. Можливо, це відбувається тому, що у разі ХРС у людей похилого віку спостерігається менше еозинофільної інфільтрації, яка, як відомо, збільшує ризик рецидиву. Крім того, доля пацієнтів з алергією була суттєво вищою у молодих людей, ніж у населення похилого віку, але в обох популяціях не було різниці у рівні розповсюдження астми.

Чо та ін.<sup>(23)</sup> отримали той самий результат у своєму дослідженні, припускаючи, що коли ХРС виникає у людей похилого віку, то патогенез відрізняється, він менше пов'язаний з алергією та еозинофільною інфільтрацією, але більше — із формуванням поліпів у носовій порожнині.

## **5.1.2. Провокуючі фактори CRSwNP та CRSsNP**

### **5.1.2.1. Алергія**

Взаємозв'язок між атопією та ХРС був дуже добре вивчений і призвів до проведення багатьох оглядів. Системний огляд був проведений Вілсоном<sup>(24)</sup> у 2014 році. Критеріям включення всього відповідали 24 статті; у 18 статтях було розглянуто взаємозв'язок між алергією та CRSwNP, у 10 статтях спостерігалася кореляція з таким взаємозв'язком, у семи статтях кореляція була відсутня та в 1 статті була продемонстрована можлива кореляція. У дев'яти статтях було досліджено взаємозв'язок між алергією та CRSsNP, у чотирьох статтях спостерігалася кореляція з таким взаємозв'язком, у п'яти статтях кореляція була відсутня. У чотирьох дослідженнях безпосередньо порівнювалася роль алергії у CRSwNP та CRSsNP, і знову ж таки результати були неоднозначними. У жодній статті не було досліджено результати лікування CRSsNP або CRSwNP після лікування алергії. Автори зробили висновок, що роль алергії у CRSwNP та CRSsNP продовжує бути проти дискусійною з низьким рівнем доведеності. Якщо базуватися на доступних даних, то рекомендація полягає у тому, що алергічні проби та лікування алергії є лише опцією для CRSwNP та CRSsNP. У період з 2014 року було надруковано декілька досліджень, що заслуговують на увагу. Більш актуальний несистематичний огляд вказує на те, що різні фенотипи/ендотипи можуть мати різну кореляцію з алергією. Автори вказують на алергічний грибовий риносинусит (AFRS) (див. 8.6) та атопічну хворобу центрального компартмента (CCAD)<sup>(25)</sup> (див. 8.1.2.1.). На цей самий факт звернули увагу у новому дослідженні британських вчених, в якому було проаналізовано відмінності між різними фенотипами ХРС та представниками контрольної групи, які отримували вторинну медичну допомогу<sup>(26)</sup>. В аналізі брало участь 1 470 учасників дослідження: 221 представників контрольної групи, 553 пацієнти із CRSsNPs, 651 пацієнт із CRSwNPs та 45 пацієнтів з AFRS. У даному дослідженні рівень розповсюдження алергії дихальних шляхів становив 13,1, 20,3, 31,0 та 33,3% відповідно; алергія на домашнього пилового кліща була суттєво вищою у пацієнтів із CRSwNPs (16%) у порівнянні з CRSsNPs (9%).

Висновок: рівень розповсюдження ХРС може варіюватися залежно від фенотипу, CCAD та AFRS, у яких кореляція була вищою, ніж у CRSwNP та CRSsNP. Необхідні дослідження ширшого масштабу, у яких би оцінювалися взаємозв'язки у різних ситуаціях, як у, наприклад, статті Філпотта.

### **5.1.2.2. Астма та інші хвороби нижніх дихальних шляхів**

На відміну від алергії та ХРС, взаємозв'язок між ХРС та астмою є незаперечними.

Рівень розповсюдження астми становить приблизно 25% у пацієнтів з ХРС у порівнянні з 5% у загальної сукупності населення. У дослідженнях, проведених консорціумом GA2LEN<sup>(28)</sup>, у яких брало участь більш ніж 52,000 дорослих осіб віком від 18 до 75 років, які проживають у 19 центрах 12 країн, було зроблено висновок, що між астмою та ХРС присутній тісний взаємозв'язок. Взаємозв'язок між астмою був більшим у пацієнтів, які скаржилися і на ХРС, і на алергічний риніт. У вищезгаданому британському дослідженні<sup>(26)</sup> рівень розповсюдження астми становив 9,95% у пацієнтів контрольної групи, 21,2 у пацієнтів із CRSsNP, 44,9% у пацієнтів із CRSwNPs та 73,3% у пацієнтів із AFRS. У підгрупі пацієнтів у вищезгаданому когортному дослідженні GA2LEN з та без астми та ХРС, у якому взяло участь 3 337 пацієнтів, було надалі

здійснено аналіз щодо зниження функції легень. У учасників з астмою спостерігалася більш низька швидкість форсованого видиху за секунду (FEV) та більша крива FEV1 у порівнянні з віком людини, яка курить 1–2 пачки сигарет на день.

У пацієнтів з atopією показник кривої був таким самим, як і у пацієнтів контрольної групи, але ні ХРС, ні власне atopія не були пов'язані із таким зниженням<sup>(29)</sup>.

Чен та ін.<sup>(30)</sup> визначили пацієнтів із вперше виявленою астмою у Тайвані та проаналізували частоту виникнення ХРС у цій популяції. Після здійснення поправки на стать, вік та супутні захворювання було продемонстровано, що астма є незалежним прогностичним фактором ХРС з або без поліпів у носовій порожнині (коефіцієнт ризику OR: 2.58 для CRSsNP). Хронологія розвитку астми для ХРС вперше є варіабельною.

У дослідженні японських вчених було продемонстровано, що суттєвої різниці між часовими періодами початку захворювання між цими двома хворобами немає<sup>(31)</sup>. Стерторозне дихання та дискомфорт під час дихання присутні у 31–42% пацієнтів із CRSwNP, астма відмічається у 26% пацієнтів із CRSwNP порівняно із 6% у контрольних групах<sup>(32)</sup>. І навпаки, у 7% пацієнтів з астмою наявні поліпи у носовій порожнині з рівнем розповсюдження 13% при неатопічній астмі та 5% при atopічній астмі, і у таких пацієнтів більше назальних симптомів, ніж у пацієнтів з ХРС без астми<sup>(33)</sup>.

У пацієнтів з астмою та ХРС значна доля впливу ХРС на якість життя побічно опосередкована впливом ХРС на більш слабкий контроль астми, що може призвести до подальшого зниження якості життя<sup>(34)</sup>.

Деякі автори відзначили більшу частоту виникнення ХРС у пацієнтів із хронічною обструктивною хворобою легенів (COPD)<sup>(35)</sup>. Цифри в основному залежать від визначення ХРС, застосованого у дослідженні.

Частота симптомів верхніх дихальних шляхів у пацієнтів з COPD може досягати 88%<sup>(33)</sup>, але коли для діагностування ХРС застосовувалися більш об'єктивні тести (наприклад, КТ), відзначалася менша кількість частоти таких симптомів (53%). Симптоми ХРС суттєво погіршують якість життя пацієнтів. Важливим фактором ризику для ХРС слід вважати куріння<sup>(35)</sup>.

У рамках мережі GA2LEN для мультицентрового крос-секційного дослідження «випадок-контроль» було відібрано 935 дорослих (869 осіб, які можуть бути допущені до аналізування: 237 CRSsNP; 445 CRSwNP; 187 у контрольній групі). Супутні захворювання, такі як астма, алергія, екзема, харчова алергія, кропив'янка та хронічна обструктивна хвороба легенів відзначалися суттєво частіше у пацієнтів з ХРС<sup>(36)</sup>. Ще одна хронічна хвороба легенів була вивчена завдяки аналізу Національної бази даних у Тайвані<sup>(37)</sup>. Велося спостереження за 68 058 пацієнтами, і було визначено 569 пацієнтів, у яких розвинувся ХРС протягом п'яти років подальшого спостереження.

Після внесення поправки COPD був незалежним прогностичним фактором ХРС без поліпів у носовій порожнині. Бронхоектаз – це хронічне захворювання бронхів із постійним та необоротним руйнуванням та дилатацією бронхіальної стінки, що призводить до затримки секретії та рецидивуючої інфекції. Більш ніж 50% випадків бронхоектазів є ідіопатичними, але оскільки це захворювання дихальних шляхів, деякі дослідники вивчали зв'язок між цим захворюванням та ХРС. Гуелмані та ін.<sup>(38)</sup> виявили, що у 77% з бронхоектазом наявний ХРС та у 26% наявні поліпи у носовій порожнині; і у випадках ідіопатичного, і післяінфекційного бронхоектазів. Деякі автори припускають, що у випадку бронхоектазу присутнє порушення функції клітинних війок, як, наприклад, у випадку синдрому Картагенера, що пояснює такі результати і синоназальну симптоматику.

### 5.1.2.3. Нестероїдний протизапальний препарат (NSAID) – загострення захворювання органів дихальної системи (N-ERD)

Нестероїдний протизапальний препарат (NSAID) – загострення захворювання органів дихальної системи (N-ERD) – це хронічне еозинофільне запальне захворювання дихальних шляхів, яке виникає у пацієнтів з астмою та/або ХРС без поліпів у носовій порожнині (CRSwNP), симптоми якого загострюються після прийому NSAID, у тому числі аспірину<sup>(39)</sup>.

Патогенез N-ERD пов'язаний з дисрегуляцією синтезу ейкозаноїдів<sup>(4)</sup>, що призводить до еозинофільного запалення носової та синусової мембран та збільшеного вироблення лейкотрієну, що додатково посилюється інгібітором циклооксигенази (ЦОГ)-1 (аспірин або нестероїдний протизапальний препарат / NSAID)<sup>(41)</sup>.

Респіраторні симптоми після прийому NSAID були відмічені у 1,8% європейського населення в цілому та у 10–20% пацієнтів з астмою<sup>(42)</sup>. Рівень розповсюдження дихальних реакцій на прийом НПЗП (NSAID) був вищим у учасників із симптомами ХРС та астми протягом останніх 12-ти місяців, але не був пов'язаний з алергічним ринітом<sup>(43)</sup>. У вищезгаданому аналізі британських дослідників<sup>(26)</sup> рівень розповсюдження чутливості до аспірину, про який повідомляли пацієнти, становив 2,3 у контрольній групі, 3,3 у пацієнтів із CRSsNP, 9,6 у пацієнтів із CRSwNP та 40% у групі пацієнтів з AFRS. У цьому ж дослідженні пацієнти груп AFRS і CRSwNP і менше пацієнти групи CRSsNP значно частіше, ніж пацієнти контрольної групи, відмічали загострення симптомів через вживання їжі з більшим вмістом саліцилової кислоти у харчовій солі<sup>(44)</sup>. Пацієнти з аспіриніндукованим захворюванням органів дихальної системи (AERD) перенесли удвічі більше операцій на біляносових пазухах ( $p < .001$ ) і були значно молодшими у той час, коли їм було зроблено першу операцію, ніж пацієнти із CRSwNP без N-ERD.

Захворювання верхніх дихальних шляхів у пацієнтів з N-ERD зазвичай є частиною CRSwNP. В середньому, симптоми, пов'язані з верхніми дихальними шляхами, є тяжчими, ступінь контрастування на знімку КТ та рецидиви поліпів у носовій порожнині після операції спостерігаються частіше у пацієнтів з N-ERD, ніж у NSAID-толерантних пацієнтів із CRSwNP<sup>(39, 45)</sup>.

Діагнози в основному базувалися на анамнезі пацієнта, провокаційні тести з використанням аспірину необхідні лише у випадку, коли анамнез не є чітким (див. також розділ 5.3.4.14).

### 5.1.2.4. Імунодефіцит

Достовірних доказів того, що імунодефіцит частіше наявний у пацієнтів із ХРС, немає. Мета-аналіз, в якому брало участь 1 418 осіб із ХРС із 13 досліджень, продемонстрував, що у 23% пацієнтів із важковиліковним ХРС та у 13% осіб із рецидивуючим ХРС були наявні дефіцити імуноглобуліну<sup>(46)</sup>. Нещодавно проведене дослідження демонструє, що рівень розповсюдження імунодефіциту може становити до 50% у «важковиліковних» випадках ХРС, і що в таких випадках слід проводити імунологічні тести<sup>(47)</sup>. Інші автори пропонують систематично інтегрувати імунологічні тести під час вивчення діагнозу ХРС, особливо якщо лікування захворювання пацієнта не піддається стандартній схемі лікування або якщо існує вплив на частоту виникнення ускладнень або якість життя<sup>(48)</sup>.

Найчастіше у таких випадках було виявлено варіабельний некласифікований імунодефіцит (CVID) (10% випадків) та селективна гіпогаммаглобулінемія (імуноглобуліну А / IgA) (6% випадків)<sup>(49)</sup>.

Рівень розповсюдження селективної гіпогамаглобулінемії (імуноглобуліну А / IgA), яка зустрічається найчастіше, становить 1 із 600 осіб, але зазвичай захворювання протікає безсимптомно<sup>(47)</sup>. Проте у багатьох пацієнтів, яких було діагностовано у групах, що входили до мета-аналізу, був наявний підклас або дефіцит специфічного антитіла. Лабораторні критерії для діагностування даних станів, а також клінічні ускладнення після встановлення діагнозу не є загальноприйнятими. Багато які із цих досліджень мета-аналізу проводилися у спеціалізованих медичних закладах, і це може спричинити формування упереджених висновків щодо популяції досліджуваних пацієнтів, в основі захворювання яких лежить імунодефіцит. Якщо відкинути ці сумніви, то можна припустити, що рівень розповсюдження гіпогамаглобулінемії у пацієнтів із ХРС значно вищий, ніж у загальної сукупності населення.

#### 5.1.2.5. Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба (GORD)

Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба (GORD) – це розповсюджене порушення з боку шлунково-кишкового тракту, яке уражає приблизно 10% населення західних країн і за припущенням є одним із найбільш можливих факторів, які викликають ХРС та сприяють його погіршенню. Проте взаємозв'язок між GORD та ХРС залишається невизначеним через його складність, і залишається незрозумілим те, чи буде антирефлюксне лікування показане пацієнтам із рецидивуючим ХРС. У здійсненому нещодавно мета-аналізі<sup>(50)</sup> у 2016 році було зібрано 32 публікації, в яких оцінювався рівень розповсюдження чи частота виникнення ХРС у популяції GORD або навпаки.

До систематичного огляду Лісон та ін., проведеного нещодавно, було включено дослідження (n = 32), до яких входили дослідження, в яких відзначалися патогенні фактори (n=20), зв'язок з епідеміологією (n=8), прогностичні взаємозв'язки (n=3) та поєднання цих результатів (n=1). Автори дійшли висновку, що мали місце потенційні патогенні ролі для GORD у ХРС; у пацієнтів із ХРС рівень розповсюдження інтраназальної бактерії *Helicobacter pylori* та гастрозофагеальної хвороби був вищим, ніж у пацієнтів без ХРС. Дослідження, проведене нещодавно, також продемонструвало, що у пацієнтів із ХРС відмічалася набагато вища частота виникнення гастрозофагеального рефлюксу, виміряна моніторингом 24-годинного багатоканального внутрішньопросвітнього імпедансу (МІІ)-рН у порівнянні з даними пацієнтів контрольної групи, у яких симптомів не відмічалось<sup>(51)</sup>. ХРС частіше виникає у пацієнтів, які страждають на GORD, ніж у пацієнтів без GORD. Докази протирічать GORD як фактору невдалого лікування ХРС.

До другого систематичного огляду входило 12 публікацій, а також було знайдено вісім крос-секційних статей, в яких висувалося припущення щодо зв'язку між ХРС та GORD, особливо у випадку ХРС, який важко піддається клінічному або хірургічному лікуванню<sup>(52)</sup>. Проте автори зробили висновок, що групи були занадто невеликими, а методології – різними.

Зв'язок між GORD та ХРС ймовірно двосторонній, і Лісон та ін. припускають, що назофарингеальний рефлюкс призводить до рефлюксу шлункового соку і пепсину безпосередньо у носовій порожнині, головним чином у положенні лежачи, у тому числі викликаючи запалення у носі, яке погіршує ХРС. Іншим припущенням є інтраназальна наявність *H. Pylori*, бактерії, яка фактично була виявлена у носовій порожнині<sup>(53)</sup>; а оскільки вона відома своєю агресивною дією та роллю у патогенності виразки шлунку, гастриту і раку шлунку, то цілком обґрунтовано припустити таку ж патогенність у носовій порожнині. Крім того, оскільки назальні пепсини, шлунковий сік та місцева еузонофільна інфільтрація частіше спостерігаються у носовій порожнині пацієнтів з GORD<sup>(54)</sup> та ХРС, спричинене запалення у носі є більш важливим і пояснює результати

досліджень<sup>(55)</sup>, у яких демонструється, що у пацієнтів з GORD та CRS симптоми ХРС більш виражені [вищі показники Тесту для оцінювання результатів лікування захворювань носа і біляносових пазух носа (Sino-Nasal Outcome Test (SNOT) – показник 22, більше засобів для лікування ХРС, більше ендоскопічних хірургічних втручань у біляносові пазухи], ніж у пацієнтів з ХРС без GORD.

Інша гіпотеза полягає у тому, що кортикостероїди та антибіотики, що призначаються у випадку лікування ХРС, можуть спричиняти виникнення або загострення GORD, здебільшого у випадку рецидивуючого та агресивного ХРС. Із такого припущення можна зробити висновок, що для пацієнта із ХРС антирефлюксна терапія може бути корисною, якщо у нього відсутні симптоми GORD. Проте до цих пір не було показано, що зменшення симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби корелює із зменшенням симптомів ХРС (також див. розділ 6.1.23.1).

#### **5.1.2.6. Назальні анатомічні зміни**

Анатомічні варіанти вивчалися через те, що порушення прохідності остіомеатального комплексу було запропоновано в якості фактора ризику розвитку ХРС<sup>(33)</sup>. Системний огляд, в якому аналізувалася роль викривлення перегородки у випадку ХРС, продемонстрував суттєвий зв'язок викривлення перегородки і риносинуситу. Проте клінічний ефект був незначним, а що цікаво, це те, що у всіх дослідженнях, в яких вивчалася латералізація риносинуситу, пов'язана із викривленням перегородки, запалення було виявлене з двох сторін<sup>(56)</sup>. У нещодавньому проведеному дослідженні<sup>(57)</sup> було проаналізовано КТ і назальні ендоскопії пацієнтів із ХРС і виявлено, що у 88,2% пацієнтів наявне викривлення носової перегородки і у 76,4% наявна бульозна деформація носової раковини. Проте ці дані були схожими на дані ретроспективних дослідженнях і не були суттєвими. Седатхат та ін.<sup>(58)</sup> вивчили знімки КТ пацієнтів із ХРС і виявили, що із такими синоназальними анатомічними варіантами, як інфраорбітальні клітини і та лобні міжсинусні клітини, пов'язане швидше прогресування ХРС, але така розповсюдженість не порівнювалася із випадками серед загальної сукупності населення без ХРС. Незважаючи на те, що у пацієнтів із ХР не обов'язково присутні вищі показники анатомічних варіацій, судячи з усього, вони можуть впливати на прогресування захворювання.

#### **5.1.2.7. Мікробіологія**

##### **5.1.2.7.1. Бактерії та біоплівки**

Патофізіологія ХРС багатofакторна, але найчастіше ця хвороба вважається запальним захворюванням верхніх дихальних шляхів, аналогічним до астми в нижніх дихальних шляхах. Це багатofакторний стан, у якому мікробіота може відігравати патогенну роль. Оскільки ніс не є стерильним органом, у культурі у носовій пазусі, яка потрапила туди з носа, завжди будуть розвиватися мікроби, і причинно-наслідковий зв'язок із ХРС не завжди пов'язаний із культурою з наявністю росту. Пробувати визначити роль інфекції на основі реакції на лікування антибіотиками також складно. В цілому, ХРС не дає сприятливої реакції на лікування антибіотиками ні короткостроково, ні довгостроково (див. 6.1.). Дослідження мікробіології ХРС продемонстрували різноманітність бактерій залежно від географічного положення, попередньо виконаної операції та нещодавнього застосування антибіотиків. *Staphylococcus aureus* (SA) є частим інвазійним мікробом в організмі людини, і вважається, що він може бути пов'язаний із хронічними захворюваннями дихальних шляхів, у тому числі ХРС і астми. У дослідженнях загальної сукупності населення, між утворенням колоній SA у носовій порожнині та рівнем розповсюдження астми був суттєвий взаємозв'язок. У дослідженнях пацієнтів з ХРС також були виявлені такі позитивні кореляції, проте мали

знану гетерогенність, а результати були зіставними між ХРС із та без поліпів у носовій порожнині<sup>(59)</sup>. Нещодавні покращення методик у сфері мікробіології дають нам можливість набагато краще зрозуміти складну сутність цієї взаємодії.

Сутність взаємодії між мікробіотою і місцевою імунною системою дуже складна і не вивчена до кінця. На даний момент роль, яку відіграють мікробіоти у ХРС, важко чітко визначити через складнощі щодо лабораторних методів та невелику кількість досліджень з обмеженим об'ємом вибірки. Можна припустити, що бікробіоти бактерій та грибків динамічні, і з часом з ними відбуваються природні зміщення (зсуви), які призводять до збільшення їх розмаїття. Причиною, що лежить в основі таких зміщень, ймовірно є сукупність змін у таких факторах, як клімат навколишнього середовища та фактор хазяїна. Було ідентифіковано невелике ядро угруповання, яке залишалося протягом двох років відбирання зразків: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* і *Staphylococcus*, а також один тип грибів — *Malassezia restricta*<sup>(60)</sup>.

Наявність біоплівок у пацієнтів з ХРС було вперше продемонстровано у 2004 році за допомогою растрової електронної мікроскопії слизової оболонки носа у пацієнтів з ХРС<sup>(61)</sup>. Біоплівка складається з будь-якого синтропічного об'єднання мікроорганізмів, у якому клітини приклеюються одна до одної, а потім – до поверхні. Ці прилипаючі клітини «вбудовуються» у позаклітинний матрикс, який складається із позаклітинних полімерних речовин. Оскільки вони мають тривимірну структуру і «представляють» образ способу життя для мікроорганізмів, їх метафорично описали як «міста для мікробів». Мікроби утворюють біоплівку в якості реакції на різноманітні фактори, до яких можуть входити розпізнавання на клітинному рівні специфічних або неспецифічних ділянок прикріплення на поверхні, трофічні стимулятори або, у деяких випадках, шляхом впливу планктонних клітин на субінгібуючі концентрації антибіотиків. Клітина, яка переходить у режим росту біоплівки, піддається фенотипічному зсуву у поведінці, у разі якого великі набори генів регулюються по-різному<sup>(62)</sup>. З моменту виявлення біоплівки у ХРС спостерігалися численні бактеріальні організми, у тому числі *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* і *Moraxella catarrhalis*. Серед них найтісніших зв'язок із дуже часто рецидивуючими випадками ХРС і такими, що важко піддаються лікуванню, наявний у біоплівок SA, можливо, через їхню здатність продукувати антигени. Прогнозовані показники оцінки формування біоплівки у пацієнтів із ХРС коливаються від 29 до 72%. У пацієнтів із ХРС з біоплівкою до операції захворювання протікає більш важко, зберігаються постійні післяопераційні симптоми, запалення слизової оболонки та інфекції<sup>(64, 65)</sup>.

#### **5.1.2.7.2. Віруси**

Було вивчено роль вірусних інфекцій у спричиненні або загостренні ХРС, і в якості найпоширенішого вірусу у пацієнтів із ХРС шляхом молекулярного секвенування був визначений коронавірус<sup>(66)</sup>. В якості основної причини постінфекційної дисфункції нюху був визначений вірус парагрипу, який може відігравати потенційну роль у патогенезі ХРС<sup>(67)</sup>. Виразені загострення ХРС все частіше визнаються важливою нозологічною одиницею із суттєвим впливом на якість життя. Сучасні дані підтверджують роль транзитornoї вірусної інфекції як початкового запального стимулу у патогенезі виражених загострень у випадку ХРС.

#### **5.1.2.7.3. Грибкова інфекція**

Хронічний риносинусит грибкового походження може представляти широкий спектр захворювань, від легкої форми поверхневого утворення колоній (сапрофітний

мікоз і грибковий шар), алергічні прояви (AFRS) до хронічного гранулематозного інвазійного грибкового риносинуситу (див. 9.6).

#### **5.1.2.8. Циліарна недостатність**

Розлади лабільних війок широко досліджувалися у випадку первинної дискінезії війок (pcd) – рідкісного та недостатньо визнаного захворювання, яке характеризується порушенням мукоциліарного кліренсу (див. 9.5). Дефект мукоциліарного кліренса, що свідчить про порушення ультраструктури та/або функції війки респіраторного епітелію, теж пов'язаний із ХРС.

У здорових пацієнтів мукоциліарний кліренс (МСС) є частиною вродженого захисного механізму і функціонує з метою захисту дихальних шляхів, вловлюючи патогени із навколишнього середовища у шар слизу епітеліальних поверхонь і виштовхує їх з дихальних шляхів за допомогою скоординованого руху війок. Нормальне функціонування МСС складається із двох однаково важливих компонентів: вироблення слизу та транспорт слизу. Коли нормальне функціонування МСС не може бути гарантовано, дихальні шляхи стають вразливими для замкненого кола появи інфекцій та блокування. На нормальне функціонування війок можуть прямо чи опосередковано впливати такі зовнішні фактори, як забруднюючі речовини та мікроби. Цей феномен очевидний у пацієнтів із ХРС, у яких наявні неослабні цикли інфекції та запалення, що призводять до втрати війок та гіпервізуального захисного слизового шару, продукуючи дисфункційну мукоциліарну сполуку. Крім безпосередньо втрати війок, у війок, що піддавалися впливу мікробів та/або запалення, порушується їхнє нормальне функціонування<sup>(68)</sup>. Хоча у документах викладена суперечлива інформація стосовно циліарної недостатності та її змін у пацієнтів з ХРС, у нещодавній роботі було висунуто припущення, що у підгрупі пацієнтів із ХРС наявна слабка циліарна реакція на екологічні стимули, які є зворотними після видалення тканини з інфікованого або запаленого синоназального середовища. Це спостереження вказує на те, що місцеві екзогенні фактори можуть негативним чином модулювати циліарну динамічну реакцію на стимули.

Множинні фактори навколишнього середовища та екзогенні фактори змінюють нормальний фізіологічний стан, а запальні цитокіни, що утворилися в результаті цих змін, викликають вторинне загострення порушеного мукоциліарного кліренсу<sup>(69)</sup>.

#### **5.1.2.9. Куріння**

Куріння слід вважати важливим фактором ризику виникнення ХРС<sup>(35)</sup>. Огляд GA2LEN показав, що куріння на даний момент та куріння у минулому значною мірою пов'язане із ХРС<sup>(70)</sup>. Тютюн токсичний для слизової оболонки носа, і куріння сигарет відіграє значну роль у захворюванні верхніх дихальних шляхів, оскільки забруднюючі речовини і токсини у сигаретному димі є прозапальними і спричиняють навантаження на слизову оболонку, що призводить до появи таких симптомів, як назальна обструкція, збільшене виділення носового секрету і сухість слизової оболонки.

У нещодавно виконаних системних оглядах було виявлено сильну кореляцію між активним і пасивним сигаретним димом та розповсюдженістю ХРС. Особливо несприятливі наслідки спостерігаються у педіатричних пацієнтів, які піддавалися впливу пасивного куріння<sup>(71,72)</sup>.

#### **5.1.2.10. Забруднення**

Зв'язок між забрудненням і ХРС чітко продемонстрували наслідки нападу на Всесвітній торговий центр. Надзвичайно великий вплив пилу, спричиненого пожежниками, призвело до суттєвого збільшення розповсюдженості ХРС, яке було пов'язане з кількістю пилу під час вдихання і не зменшувалося по проходженні часу з



моменту впливу<sup>(73)</sup>. Нещодавно було продемонстровано, що забруднювачі повітря корелюють з важкістю симптомів, на яку можуть впливати рівні впливу, з більш вираженим впливом на пацієнтів із CRSsNP<sup>(74)</sup>. У своєму огляді 2018 року Герамас та ін.<sup>(75)</sup> також дійшли висновку, що проживання в бідних, переповнених або старих будинках пов'язане з підвищеним рівнем розповсюдження ХРС. Ще зовсім нещодавно на основі даних сучасної літератури можна було зробити мало висновків щодо небезпечних професій, з якими пов'язаний ХРС<sup>(76)</sup>. Проте деякі нещодавні дослідження демонструють кореляцію між професіями, де присутній вплив паперового пилу, очищуючих засобів, металевого пилу, тварин, вологи/грибків/плісняви, отруйного газу та фізично важкої роботи<sup>(77-79)</sup>. Нещодавно проведене португальське дослідження<sup>(79)</sup> виявило важливу кореляцію між впливом промислового пилу та появою поліпів у носовій порожнині у працівників текстильної промисловості, і Маді та ін.<sup>(74)</sup> припускають, що вплив забруднювачів повітря корелює з важкістю симптомів ХРС у випадку наявності CRSsNP.

#### **5.1.2.11. Синдром обструктивного апное сну (OSA)**

Пацієнти з недіагностованим синдромом обструктивного апное сну (OSA) часто звертаються до отоларинголога із симптомами ХРС. У ретроспективному аналізі дорослих пацієнтів в академічній практиці, де основною скаргою була ринологічна, автори вказали на те, що OSA та CRS багато в чому співпадають за характером симптомів, і що SNOT-22 може допомогти визначити пацієнтів із недіагностованим OSA. OSA слід запідозрити у пацієнтів, які повідомляють про елементи, пов'язані зі сном, як про найбільш важливі симптоми і демонструють вищі показники психологічного стану і стану сну<sup>(80)</sup>.

У ретроспективному дослідженні було виявлено, що синдром обструктивного апное сну<sup>(81)</sup> є незалежним фактором ризику розвитку ХРС [відношення ризиків (HR) 3,44 для чоловіків і 2,63 для жінок].

У тайванському дослідженні, в якому оцінювалися пацієнти, що перенесли FESS, 38% осіб скаржилися на сонливість удень, і ця проблема зі сном корелювалася із симптомом закладеності носа. Синдром обструктивного апное сну (OSAS) був діагностований у 64,7% пацієнтів, але жодної кореляції з важкістю симптомів риносинуситу не було. Поліпи у носовій порожнині не збільшують проблеми зі сном у пацієнтів із ХРС<sup>(82)</sup>.

Точний зв'язок між цими двома захворюваннями, які пересікаються між собою, до кінця незрозуміла, тому необхідно проводити подальші масштабні проспективні дослідження.

#### **5.1.2.12. Метаболічний синдром та ожиріння**

Використовуючи Корейську національну програму перевірки здоров'я і харчування (KNHANES), Лі та ін. проаналізували дані 12 015 осіб і виявили, що рівень розповсюдження ХРС у пацієнтів з метаболічним синдромом (високий рівень тригліцеридів, знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності та підвищений тиск) був суттєво вищим, ніж у пацієнтів без метаболічного синдрому (14,15 порівняно з 10,16%;  $p < 0,05$ ). Ця база даних була використана також і для того, щоб продемонструвати, що ожиріння<sup>(84)</sup> є незалежним фактором розвитку ХРС (КР, 1,46; ДІ, 1,16–1,84;  $p = 0,001$ ). Гіпотеза полягає у тому, що існує прозапальний стан, вторинний до надлишкової жирової тканини, що сприяє розвитку запальних захворювань, таких як ХРС. Для вивчення цього зв'язку необхідні подальші дослідження.

#### **5.1.2.13. Вітамін D (VD3)**

На даний момент доступно багато авторитетних документів, в яких вказано, що VD3 діє як імуномодулятор адаптивного і вродженого імунітету локально всередині респіраторного епітелію.

До огляду Стоукс та ін. увійшло сім статей (чотири проспективних і три ретроспективних дослідження) із загальною кількістю 539 пацієнтів у системному огляді. У порівнянні з контрольними групами були наявні суттєво більш низькі рівні VD3 у поліпoidних фенотипічних проявах патології у випадку ХРС. Низькі рівні VD3 часто були пов'язані з підвищеним ступенем запалення<sup>(85)</sup>. Автори дійшли висновку: наявні дані свідчать про те, що між низькими рівнями VD3 і поліпoidними фенотипічними проявами патології у випадку ХРС існує суттєвий взаємозв'язок. Зв'язок між рівнями VD3 і важкістю захворювання та потенціалом VD3 для препаратного лікування залишається неясним, що є підставою для необхідності подальших досліджень у даному напрямку.

#### **5.1.2.14. Алкоголь**

Значна відсоткова доля пацієнтів, яким був встановлений діагноз хронічного захворювання верхніх дихальних шляхів, повідомляли про погіршення симптомів після вживання алкоголю.

Найвищий рівень розповсюдження гіперчутливості до алкоголю, пов'язаної з носовою порожниною або бронхами, спостерігається у пацієнтів з N-ERD, менше у пацієнтів із CRSwNP і менш часто у пацієнтів з CRSsNP та пацієнтів контрольної групи. Гіперчутливість до алкоголю суттєво частіше зустрічається у пацієнтів з CRSwNP, які страждають на рецидивуючу хворобу, та у пацієнтів з важкою симптоматикою<sup>(86)</sup>.

### **5.1.3. Виражені загострення ХРС (AECRS)**

#### **5.1.3.1. Епідеміологія та провокуючі фактори**

##### **5.1.3.1.1. Епідеміологія**

Виражене загострення хронічного риносинуситу (AECRS) визначається як зростання вираженості симптомів з поверненням до вихідної інтенсивності симптомів ХРС, часто після прийому кортикостероїдів та/або антибіотиків. Загострення симптомів, пов'язаних із носовою порожниною та біляносовими пазухами, які часто вважають наслідком бактеріальної інфекції, насправді може мати складніший фон та залежати від численних факторів.

Вони можуть бути наслідком погіршення алергічного риніту, гострої респіраторно-вірусної інфекції, загострення астми або інших факторів стресу, зокрема депресії.

Симптоми у носовій порожнині розповсюджені у загальної сукупності населення, тому без попереднього виконання КТ пазухи носа важко встановити, чи загострення симптомів у носовій порожнині відбулося на фоні ХРС. Тому раніше широкомасштабні епідеміологічні дослідження не проводилися. Нещодавно проведене епідеміологічне дослідження є можливістю закрити цю прогалину, оскільки у ньому вивчалось виражене загострення симптомів у носовій порожнині та пазухах носа. У дослідженні брало участь 200 769 осіб, обраним із них 7 847 особам надсилалися запитання, які стосувалися симптомів у носовій порожнині та пазухах носа згідно з EPOS2012, кожні чотири місяці протягом 16 місяців. Особи були класифіковані на групи: довготривалий ХРС, наявний на даний момент; нещодавно виявлений та наявний ХРС; наявність ХРС у минулому або відсутність ХРС взагалі. Призначення антибіотиків перорально та/або стероїдів перорально вважалось належним явищем загострення. Рівень розповсюдженості досягав максимуму у зимові місяці та був максимальним серед пацієнтів із довготривалим та наявним на даний момент ХРС, з них у 25,9% пацієнтів

спостерігалось мінімум одне загострення за останні 12 місяців у порівнянні з 7,9% осіб у групі пацієнтів, у яких ніколи не було ХРС<sup>(87)</sup>.

В іншому дослідженні було обстежено 209 пацієнтів із ринологічної клініки високоспеціалізованої медичної допомоги, в якому було відслідковано кількість інфекцій у випадку ХРС, призначення антибіотиків, пов'язаних із лікуванням ХРС, та кортикостероїдів у випадку ХРС, призначених для прийому перорально. Дев'яносто пацієнтів повідомили про відсутність загострень, тоді як у 119 пацієнтів постерігалися три або більше епізодів протягом попередніх 12 місяців<sup>(88)</sup>.

У 108 пацієнтів з астмою та ХРС (69,9% з CRSwNP) середня кількість загострень ХС протягом останніх 3-х місяців становила 0,8 епізодів, але незрозуміло, чи це залежить від певного сезону, проте у разі екстраполяції це означає 2,4 епізоди на рік у цій конкретній групі пацієнтів<sup>(89)</sup>. Це ж дослідження продемонструвало, що частота вираженого загострення ХРС негативно впливає на контроль астми.

Дослідження впливу виражених загострень ХРС на якість життя виявило, що серед 86 пацієнтів із середнім балом 36,8 за тестом SNOT пацієнти в середньому приймали 1,5, SD=1,9 курсів антибіотиків, пов'язаних із лікуванням ХРС протягом останніх 12 місяців<sup>(90)</sup>. Таким чином, розповсюдженість варіюється залежно від досліджуваної когорти пацієнтів, сезону і способу визначення загострення.

#### **5.1.3.1.2. Провокуючі фактори**

Згідно з вищезгаданим епідеміологічним дослідженням, підвищений рівень розповсюдження АЕСРС буде більш вірогідним; в осіб більш молодого віку, жінок, після надання медичної допомоги або за наявності більш високого індексу коморбідності Чарльсона. Іншими факторами ризику, виявленими у даному дослідженні, були статус ХРС, збільшений ІМТ, астма, сезонний алергічний риніт, мігрень та історія хірургії біляносових пазух<sup>(87)</sup>.

Дослідження Філіпс та ін. виявило фенотипічний прояв схильності до загострення, пов'язаний із високим синоназальним навантаженням (показник за шкалою тесту SNOT більше 24), астму в якості супутнього захворювання і, що цікаво, пацієнтів без поліпів у носовій порожнині, що було негативним чином пов'язано із ризиком загострення<sup>(90)</sup>.

#### **5.1.3.2. Патофізіологія**

##### **5.1.3.2.1. Віруси**

Було ідентифіковано більш ніж 160 серотипів риновірусів, які вважаються важливими факторами або тригерами запалення як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів. Вважається, що риновірус ініціює первинне пошкодження епітелію, після чого відбувається вторинне пошкодження хазяїна шляхом запальної реакції вірусу. В ідеалі дії повинні бути своєчасними і самообмежувальними, спрямованими на уникнення постійних запальних змін у слизовій оболонці носа<sup>(91)</sup>. Запальна реакція починається з активації Toll-подібних рецепторів (TLR 3,7 і 9), щоб ініціювати клітинну реакцію, яка спричиняє експресію інтерферонів і цитокинів, що у свою чергу призводить до накопичення вроджених імунокомпетентних клітин, таких як макрофаги і нейтрофіли. Зовсім нещодавно з'явилися дані, які свідчать про те, що еозинофіли беруть участь у противірусних діях та накопичуються у місці виникнення риновірусних інфекцій, що пояснює, окрім іншого, загострення астми, які спостерігаються у випадку виникнення вірусних захворювань дихальних шляхів<sup>(92)</sup>.

У нещодавньому огляді було виявлено 147 публікацій, в яких вивчався вплив риновірусів у пацієнтів з ХРС і було зроблено висновок, що: 1) у риновірусних інфекцій рівень розповсюдженості більший у пацієнтів з ХРС, ніж у загальної сукупності населення; 2) у людей, заражених риновірусами *in vivo*, буде виникати локальна

запальна реакція, яка буде проявлятися підвищеною кількістю цитокінів (IL-6, IL-8) під час промивання носової порожнини та у разі змін слизової оболонки, які можна побачити на знімку МРТ, і 3) зараження епітеліальних клітин носової порожнини буде викликати стійку цитокінову реакцію, що імітуватиме таку, яка була виявлена *in vivo* з підтриманням причинного зв'язку<sup>(93)</sup>.

Риновіруси також можуть порушувати баланс постійної мікробіоти. У дослідженні, в якому його здорові учасники були привиті риновірусами, виявило зміщення (зсув) у постійній мікробіоті, де збільшилася наявна велика кількість *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria subflavia* та *Staphylococcus aureus*. Така зміна у мікробіоті може допомогти пояснити, чому вірусні інфекції спричиняють схильність до появи вторинних бактеріальних інфекцій<sup>(94)</sup>.

Підсумовуючи, можна сказати, що вірусні інфекції ймовірно є основним тригером для розвитку важких загострень ХРС, коли реакція хазяїна ініціює або посилює запальну реакцію у слизових оболонках носа та пазухах носа, у тому числі еозинофіли, і потенційно може викликати зміщення постійної мікробіоти у бік збільшення великої кількості мікробних патогенних організмів у дихальних шляхах.

#### 5.1.3.2.2. Бактерії

Мікробіологія загострень ХРС була вивчена Бруком з використанням традиційної культури. Він виявив, що у більшості випадків бактеріальна флора була схожою до тієї, що була виявлена у стабільних пацієнтів з ХРС, хоча розповсюдженість *Haemophilus influenzae* була суттєвішою у групі пацієнтів із загостренням (9 позитивних культур у 30 пацієнтів із загостренням у порівнянні з 2 у 32 у групі стабільних пацієнтів із ХРС)<sup>(95)</sup>.

У дослідженні, проведеному нещодавно з використанням рибобомної РНК для бактерій, було розглянуто синусну мікробіоту під час важкого загострення ХРС у 134 пацієнтів (65 CRSwNP, 55 CRSwNP та 14 AFRS). Із виявлених бактерій найбільшу відносну розповсюдженість мали *Staphylococcus spp* (21,3%), *Pseudomonas* (15,0%), *Streptococcus* (14,4%) та *Staphylococcus aureus* (12,4%). Суттєвих відмінностей між підгрупами не було відмічено, і всі різноманітні бактеріальні таксони і види були наявні у всіх клінічних підгрупах<sup>(96)</sup>.

У 50 пацієнтів з історією попередніх хірургічних операцій на біляносових пазухах з вираженим загостренням ХРС у більшості були виявлені *Staphylococcus aureus* і *S. epidermidis*, у 6 пацієнтів був позитивний результат на *Haemophilus influenzae* і у 5 на *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(97)</sup>. Такий результат ще раз демонструє, що наявність розповсюджених патогенів дихальних шляхів пояснює лише невелику кількість клінічних загострень.

Таким чином, вірусні інфекції ймовірно є основним тригером для АЕСРС, коли реакція хазяїна ініціює або погіршує симптоматичну запальну реакцію у слизових оболонках носа та пазухах носа. Крім того, риновіруси можуть потенційно викликати зміщення постійної мікробіоти у бік збільшення великої кількості мікробних патогенних організмів. Проте значні мікробіологічні зміни можна виявити лише у випадку невеликої кількості загострень, що дозволяє припустити, що спричинити такий процес можуть інші механізми впливу.

Вірусні інфекції ймовірно є основним тригером для АЕСРС, а риновіруси можуть потенційно викликати зміщення постійної мікробіоти у бік збільшення великої кількості мікробних патогенних організмів.

## 5.2. Патолофізіологія хронічного риносинуситу з та без поліпів у носовій порожнині

### 5.2.1. Генетика та епігенетика ХРС

### 5.2.1.1. Генетика ХРС

Вважалося, що дослідження ДНК в рамках проєкту «Геном людини» у кінці 1990-х здійснить революцію у сфері генної медицини, дозволяючи переглянути застосовувані механізми і виявити нові завдання для створення ліків, з новими методами лікування майбутнього, що будуть засновані на персоніфікованому наборі генів<sup>(98)</sup>. Проте, незважаючи на значний технологічний прогрес і значне зменшення витрат на генотипування, ранній досвід використання генетичних зв'язків виявився невтішним. Моногенні генетичні порушення, коли передавання варіанту(-ів) у складі одного гена спричиняє виникнення захворювання через добре описані механізми (такі як ген муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності (CFTR), який відповідає за муковісцидоз), майже ніколи не виявлялися. Замість цього було виявлено, що складні ознаки (такі як зріст, інтелект, креативність) і ознаки комплексних захворювань (такі як шизофренія, діабет і астма) пов'язані з неймовірною кількістю варіантів у широкій різноманітності генів, і всі вони відіграють незначну роль у клінічному прояві захворювання, який розглядається<sup>(99)</sup>. Дійсно, у випадку шизофренії було виявлено, що добре описана нозологічна одиниця з характерними симптомами пов'язана з варіаціями більш ніж ста різних генів<sup>(100)</sup>. Поєднання таких складних компонентів ускладнювалося тим, що виявлені гени часто на перший погляд важко інтегрувати у механістичні моделі – наприклад, одним із головних зв'язків у випадку шизофренії був зв'язок з геном, кодуєчим С4, елемент каскаду реакцій комплементу<sup>(101)</sup>. Крім того, ідентифіковані генетичні фактори можуть не настільки сильно модифікувати структуру органа або клітинної органели, але можуть замість цього підвищувати сприйнятливість до впливу факторів навколишнього середовища, таких як інфекція або колонізація патогенних бактерій<sup>(102)</sup>. Це може бути наявність бактерій, які сприяють стійкості захворювання або підтриманню його наявності в цілому. Хоча це ускладнює пряму транспозицію генетичних результатів у клініку, сфера геноміки знову розвивається, розробляються математичні підходи для того, щоб здійснювати прогнозування, що засновані на множинних варіаціях, а не покладалися лише на один. Погляд у майбутнє дає можливість зробити нещодавно створене комерційне підприємство, в якому аналізуються комбінації однонуклеотидних поліморфізмів (SNPS) із ДНК запліднених ембріонів, щоб спрогнозувати найбільш підходящі для імплантації *in vitro* запліднення (<https://genomicprediction.com>). Це все-таки може мати обмежену корисність, оскільки моделювання з використанням реальних даних повногеномного дослідження (GWAS) із великих сімейств продемонструвало, що змодельовані ембріони, обрані в якості найрозумніших та найвищих, мали всього приблизно 2,5 IQ балів та були 2,5 сантиметрів вище середнього рівня. Цінність скрінінгу людських ембріонів на наявність полігенних ознак була обмеженою<sup>(103)</sup>. Наприклад, у дослідженнях групи Desrosiers визначення генів-кандидатів, пов'язаних із структурою та функціями епітеліальних та базальних мембран, привело до дослідження захисної функції і епітеліальних клітинах у пацієнтів з ХРС. Результатом стало нещодавнє виявлення дефекту відновлення тканин у випадку ХРС<sup>(104)</sup>, що дає початок можливості створення нових лікарських терапій, а це підтверджує цінність дослідження сфери генетики. Інші ідеї, які все ще можуть «принести свої плоди», можуть стати більш зрозумілим, оскільки ми почали краще розуміти роль і функції визначених гіпотетичних генів-кандидатів.

### 5.2.1.2. Генетика: короткий огляд

Термін «генетика» охоплює трансмісивні варіації генів, які спричиняють або провокують розвиток захворювання або клінічний прояв захворювання, яке вивчається. Трансмісивні варіації у функції гена можуть також бути викликані впливом зовнішніх

агентів у процесі, який називається епігенічним контролем або епігенетикою. У новому «завданні-виклику» було виявлено, що короткі послідовності генома, які називаються «мікроРНК», що раніше ігнорувалися, відіграють важливі ролі у регулюванні функції гена, і передавання вперше виявленого генетичного матеріалу через бактеріальні віруси, які називаються «бактеріофагами», можуть також модулювати набір генів.

Визначення генетичної основи хвороби може бути утрудненим. Фізіологія носової пазухи – складна система, де навіть до одного процесу, такого як розпізнавання патогенів та визначення первинних захисних реакцій, входить багато етапів. Варіації у функції ряду різних генів або регуляторних елементів можуть призвести до дисфункції всередині цієї системи, що зрештою спричинить появу одного і того самого розповсюдженого клінічного прояву захворювання.

Крім того, різні генетичні варіації в межах одного і того самого гена можуть викликати різні ступені дисфункції.

Найбільш ранні встановлені генетичні дисфункції були виявлені, оскільки вони продемонстрували чітку особливість успадковування, з чітко визначеним клінічним проявом захворювання або з використанням маркерів, таких як тест на вміст хлориду натрію у потовій рідині, що використовується у випадку муковісцидозу (CF). Ці добре охарактеризовані генетичні дисфункції пов'язані з одним геном з високою проникністю і сильними ефектами, що значно спростило пошук генетичних основ захворювання. І навпаки, більшість хронічних захворювань, таких як астма та ХРС, вважаються «складними захворюваннями», де вважається, що у розвитку хвороби беруть участь декілька генів, причому кожний генетичний фактор справляє слабкий вплив і таким чином вносить лише свій частковий «внесок». Крім того, генетична основа може бути очевидною не одразу. Наприклад, хоча може видатися очевидним, що імунодефіцит може спровокувати хронічну інфекцію бактеріями, дефект у гені, який бере участь в епітеліальному бар'єрі, може призвести до поганої регенерації епітелію після пошкоджуючого фактору внаслідок впливу вірусів, тим самим сприяючи субепітеліальному розмноженню бактерій і таким чином приводячи до того самого результату. Незважаючи на значні труднощі, пов'язані з множинністю факторів, які беруть участь у патогенезі ХРС, переконливі докази підтверджують факт, що у випадку ХРС все ж таки існує спадковий компонент. Класичним прикладом є муковісцидоз (CF), де гомозитна форма мутацій гена муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності (CFTR) призводить до дефектів транспорту хлоридів, і викликають клінічні прояви захворювання. ХРС, який зазвичай уражає верхньощелепні синуси, є постійною ознакою ХРС. Інші приклади добре охарактеризованих генетичних досліджень, до яких входить ХРС у своїх клінічних проявах, включають форми цилиарної дискінезії, які можуть кодуватися мінімум 31 різноманітними генами, які беруть участь у кодуванні іншої частини структурного плеча війок<sup>(105)</sup>.

У більш актуальній роботі Оклі та ін. оцінюється спадковість CRSwNP та CRSsNP у більш загальній популяції. У дослідженні за участі 1 638 пацієнтів з CRSwNP та 24 200 пацієнтів з CRSsNP вони виявили, що члени сім'ї першого ступеня уражених осіб мають у 4,1 рази більше шансів на розвиток CRSwNP і у 2,4 рази більше шансів на розвиток CRSsNP<sup>(106)</sup>. Проте, незважаючи на демонстрацію успадкованого компонента, вони все ще припускають вплив факторів навколишнього середовища, оскільки у чоловіка/дружини хворого пацієнта також удвічі більше шансів на розвиток CRSsNP. Ці дані доповнює робота зі Швеції. Родичам пацієнтів із назальним поліпозом було проведено скрінінг на CRSwNP. У 13,4% родичів були наявні поліпи у носовій порожнині (у порівнянні з 2,7 у контрольній групі, рандомно відібраній із популяції у

Швеції). Таким чином, відносний ризик виникнення поліпів у носовій порожнині у родичів першого ступеня у порівнянні з контрольною групою становив 4,9<sup>(107)</sup>.

До методів, що використовуються для ідентифікації генетичної бази захворювання, входять порівняння між двома і більше групами, які зазвичай розділяються згідно з досліджуваним елементом. Маркери генетичної варіативності («мікросателіти» або однонуклеотидний поліморфізм (SNP)), одиничний ген або множинні гени шляху порівнюються для виявлення різниці у частоті ідентифікованих ознак. Сучасна ера ознаменувалася введенням «чипів», які дозволяли одночасно аналізувати більш ніж 100 000 однонуклеотидних поліморфізмів (SNPs) шляхом опитування всього генома без гіпотези (повногеномне дослідження (GWAS)). Нещодавно було використано повногеномне секвенування, проте біоінформаційний аналіз результатів залишається лімітуючою стадією. Для валідації результати повинні бути підтверджені шляхом реплікації у другій популяції та/або пов'язані з генотип-специфічними варіаціями у біологічному механізмі або у результаті. Для ряду генетичних здобутків біологічна достовірність не може бути очевидною, оскільки роль, яку ці гени відіграють у нормальній функції, може бути ще не описаною. Однією з конкретних проблем для ХРС є труднощі зі статистичними методами, що вимагаються в дослідженнях генетичної асоціації; розмір необхідної популяції та вартість досліджень. Аналіз типового мільйона різних генетичних варіацій одночасно збільшує ризик хибної асоціації. Таким чином, необхідні великі, добре охарактеризовані популяції (1 000–10 000 осіб) з додатковими витратами. Отже, з інтерпретацією результатів генетичних досліджень ХРС у документації слід бути обережним.

### **5.2.1.3. Значення досліджень генетичної асоціації у випадку ХРС**

Незважаючи на ці труднощі, генетичні оцінки ХРС припускають зв'язок з існуючими концепціями патофізіології та відкривають хвилюючі перспективи для отримання результатів у майбутньому. Протягом останнього десятиліття кількість опублікованих досліджень генетичних асоціацій у випадку ХРС збільшилася, збільшивши й кількість потенційних кандидатів гена (табл. 5.2.1.), а також неодноразово залучаючи певні гени, підтверджуючи їхню актуальність для захворювання (табл. 5.2.2.). Така збільшена кількість дозволила нам класифікувати кандидатів гена згідно з місцезнаходженням або функцією. В обох групах гени-кандидати довільно групуються за регуляцією імунної функції, захисною функцією та різноманітними SNPs у генах, функції яких невідомі або які важно інтегрувати у наше бачення патофізіології ХРС на даний момент. Зверніть увагу, що високий відсоток ідентифікованих генів, пов'язаних з імунною функцією, може відображати систематичну помилку відбору вивчених генів-кандидатів, а не їхній фактичний рівень значення. Наприклад, наявність генів захисної функції не була запідозрена у ХРС, але вони були ідентифіковані як «агностичні» або «без гіпотези» у повногеномних підходах. Згодом дисфункція епітеліального бар'єра була підтверджена у моделях *in vitro* в якості принципово нового шляху розвитку і стійкості ХРС. Це покращує наше розуміння процесу протікання захворювання і ставить перед нами потенційно нові завдання і пошук підходів для лікування цього захворювання.

### **5.2.1.4. Епігенетика у ХРС**

Епігенетика вивчає зміни в організмах, викликані модифікаціями в експресії гена, що не є прямим результатом зміни секвенувань ДНК<sup>(108)</sup>.

Таблиця 5.2.1. Перелік генів, які пов'язані з ХРС у більш ніж одному дослідженні. Гени згруповані згідно з гіпотетичною біологічною роллю: а. пов'язані з імунною системою; б. пов'язані з епітеліальним бар'єром; с. важко класифікувати.

а. Імунна система	
Ген	Джерело
ALOX5AP	Al-Shemari et al. 2008 <sup>(804)</sup> ; Henmyr et al. 2014 <sup>(805)</sup>
АОАН	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup> ; Zhang et al. 2012 <sup>(807)</sup>
IL1A	Karjalainen et al. 2003 <sup>(846)</sup> ; Erbek et al. 2007 <sup>(808)</sup> ; Mfuna Endam et al. 2010 <sup>(809)</sup>
IL1B	Erbek et al. 2007 <sup>(808)</sup> ; Bernstein et al. 2009 <sup>(810)</sup>
IL10	Kim et al. 2009 <sup>(811)</sup> ; Bernstein et al. 2009 <sup>(810)</sup> ; Zhang 2012 <sup>(812)</sup>
IL22RA1	Endam 2009 <sup>(813)</sup> ; Henmyr 2014 <sup>(805)</sup>
IL33	Buyschaert 2010 <sup>(814)</sup> ; Kristjansson 2019 <sup>(436)</sup>
IRAK-4	Tewfik et al. 2009 <sup>(815)</sup> ; Zhang et al. 2011 <sup>(816)</sup>
NOS1	Castano et al. 2009 <sup>(817)</sup> ; Zhang et al. 2011 <sup>(816)</sup> ; Henmyr et al. 2014 <sup>(805)</sup>
NOS1AP	Zhang et al. 2011 <sup>(816)</sup> ; Henmyr et al. 2014 <sup>(805)</sup>
TAS2R38	Adappa et al. 2014 <sup>(116)</sup> ; Mfuna Endam et al. 2014 <sup>(111)</sup> ; Purnell et al. 2019 <sup>(117)</sup>
TGFB1	Henmyr et al. 2014 <sup>(805)</sup>
TNFA	Erbek et al. 2007 <sup>(808)</sup> ; Bernstein et al. 2009 <sup>(810)</sup> ; Batikhan et al. 2010 <sup>(818)</sup>
б. Захисний та структурний	
Ген	Джерело
Відсутні	Відсутні
с. Класифікувати нелегко	
Ген	Джерело
DCBLD2	Pasaje et al. 2012 <sup>(819)</sup> ; Henmyr et al. 2014 <sup>(805)</sup>
PARS2	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup> ; Henmyr et al. 2014 <sup>(805)</sup>
RYBP	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup> ; Zhang et al. 2011 <sup>(816)</sup> ; Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>

Це може призвести до модифікації експресії гена, який потім може передаватися як всередині покоління, так і між поколіннями. «Епігенетика» означає спосіб взаємодії генів з навколишнім середовищем для створення кожного індивідуального фенотипу. Особливо цікаво те, що фактори, пов'язані з підвищеним ризиком важкості захворювання, такі як куріння сигарет або *Staphylococcus aureus*, пов'язані з генетичною модифікацією. Доказів епігенетики *in vivo* все ще небагато, але все-таки концепції, запропоновані у цих дослідженнях, викликають великий інтерес і є перспективними для вивчення у майбутньому<sup>(109-113)</sup>. У більшості досліджень, в яких оцінювалася кров або епітелій у носовій порожнині, отримані у пацієнтів шляхом зіскоблювання або вирощування епітеліальних клітин носової порожнини, було виявлено, що епігенетичні зміни більш виражені в епітелії, ніж у крові, що циркулює в організмі, підтверджуючи важливість контакту із зовнішнім середовищем для їх розвитку. Це говорить про те, що патогени можуть відігравати роль в адаптації середовища до переваг еволюції, і підкреслює, що генетика співіснує з навколишнім середовищем, що утруднює проблеми з пошуком рішення проблеми ХРС, пов'язаного з «одичним геном».

### 5.2.1.5. Клінічне застосування генетики і генотипування у ХРС

#### 5.2.1.5.1. Характеризація імунodefіциту невідомої етіології

Імунodefіцит часто проявляється у вигляді клінічної картини або фенотипу, де підозрюється імунний дефект, але який неможливо визначити шляхом взяття загальних аналізів крові<sup>(114)</sup>. Проте за допомогою секвенування генів, які знаходяться «під підозрою», можна ідентифікувати сутність дефекта і провести специфічне коригуюче



лікування. Нещодавнім прикладом цього був принципово новий опис дисфункції рецептора TLR3, вперше ідентифікованого шляхом секвенування пацієнтів з енцефалітом, викликаним вірусом простого герпесу<sup>(115)</sup>.

#### **5.2.1.5.2. Оцінювання і вибір терапії для муковісцидозу (CF)**

Генотипування CFTR у пацієнтів з ХРС зазвичай не рекомендується, а замість цього проводиться лише після демонстрації порушення функції гена CFTR за допомогою аналізу поту. Пацієнтам із позитивним результатом тесту (високий вміст хлориду натрію у потовій рідині) далі буде проведене генне тестування на перелік стандартних мутацій, а потім, можливо, секвенування генів. Тип ідентифікованої мутації не прогнозує еволюцію, оскільки загальна клінічна картина вважається вторинною до інших генів-модифікаторів.

Таблиця 5.2.2. Гени, про які повідомлялося в одному дослідженні. Гени згруповані згідно з гіпотетичною біологічною роллю: а. пов'язані з імунною системою; б. пов'язані з епітеліальним бар'єром; с. важко класифікувати.

а. Імунна система			
Ген	Джерело	Ген	Джерело
ALOX15	Kristjansson et al. 2019 <sup>(436)</sup>	CACNG6	Lee et al. 2010 <sup>(831)</sup>
ALOX5	Al-Shemari et al. 2008 <sup>(804)</sup>	CDH23	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
BDKRB2	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>	K6IRS2	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
CD58	Pasaje et al. 2011 <sup>(819)</sup>	KCNAM1	Purkey et al. 2014 <sup>(786)</sup>
CD8A	Alromaih et al. 2013 <sup>(820)</sup>	KCNQ5	Purkey et al. 2014 <sup>(786)</sup>
CIITA	Bae et al. 2013 <sup>(821)</sup>	K6IRS4	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
CNTN5	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>	LAMA2	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup>
COX2	Sitarek et al. 2012 <sup>(822)</sup>	LAMB1	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup>
CYSLTR1 (X)*	Al-Shemari et al. 2008 <sup>(804)</sup>	LF	Zielinska-Blizniewska et al. 2012 <sup>(827)</sup>
FOXP1	Kristjansson et al. 2019 <sup>(436)</sup>	MMP9	Wang et al. 2010 <sup>(832)</sup>
HLA-DQA1	Kristjansson et al. 2019 <sup>(436)</sup>	MSRA	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup>
HLA-DQB1	Schubert et al. 2004 <sup>(823)</sup>	MUSK	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup>
HLA-DRA	Bohman et al. 2017 <sup>(824)</sup>	NARF	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
IGFBP7	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>	NAV3	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup>
IL1RL1	Castano et al. 2009 <sup>(817)</sup>	RPGR	Bukowy-Bieryłto et al. 2013 <sup>(833)</sup>
IL1RN	Cheng et al. 2006 <sup>(825)</sup>	<b>с. Класифікувати нелегко</b>	
IL18R1	Kristjansson et al. 2019 <sup>(436)</sup>	Ген	Джерело
IL4	Zhang et al. 2012 <sup>(807)</sup>	C13orf7	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
MET	Sitarek et al. 2012 <sup>(822)</sup>	CYP2S1	Kristjansson et al. 2019 <sup>(436)</sup>
MET1	Castano et al. 2010 <sup>(826)</sup>	DPP10	Kim et al. 2015 <sup>(834)</sup>
OSF-2 (POSTN)	Zielinska-Blizniewska et al. 2012 <sup>(827)</sup>	FAM79B	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
PDGFD	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>	GFRA1	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
PRKCH	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>	GNB2	Purnell et al. 2019 <sup>(117)</sup>
RAC1	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>	HLCS	Bohman et al. 2017 <sup>(824)</sup>
SERPINA1	Kilty et al. 2010 <sup>(828)</sup>	KIAA1456	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup>
TAS2R19	Purnell et al. 2019 <sup>(117)</sup>	MYRF	Kristjansson et al. 2019 <sup>(436)</sup>
TNFAIP3	Cormier et al. 2009 <sup>(829)</sup>	PHF14	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
TP73	Tournas et al. 2010 <sup>(830)</sup>	PIGT	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
TSLP	Kristjansson et al. 2019 <sup>(436)</sup>	SLC13A3	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
VSIR	Bohman et al. 2017 <sup>(824)</sup>	SLC22A4	Kristjansson et al. 2019 <sup>(436)</sup>
<b>б. Захисний та структурний</b>		SLC5A1	Bohman et al. 2017 <sup>(824)</sup>
Ген	Джерело	TOMM34	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
BICD2	Bohman et al. 2017 <sup>(824)</sup>	TRHDE	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
CACNA1I	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup>	TRIP12	Bossé et al. 2009 <sup>(806)</sup>
CACNA2D1	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>	UBE3A	Cormier et al. 2014 <sup>(102)</sup>
		UBE3C	Pasaje et al. 2011 <sup>(819)</sup>
		10p14	Kristjansson et al. 2019 <sup>(436)</sup>

Однак, певні генотипи можуть прогнозувати реакцію на івакафтор (Ivacaflor) — новий препарат, який посилює функцію гена CFTR.

### 5.2.1.5.3. Прогностична генетика у випадку ХРС

Враховуючи розмаїтість залучених факторів, незрозуміло, чи лише генетичні поліморфізми дозволяють планувати успішність або невдачу після отримання терапії. Проте ряд маркерів вже дозволяють прогнозувати тип бактерій, які ймовірно можуть бути відновлені, що дозволяє почати створювати класифікацію пацієнтів з ХРС.

Таблиця 5.2.3. Генетичні поліморфізми, пов'язані з носінням *S. Aureus* у пацієнтів з CRSwNP<sup>(102)</sup>.

а. Імунна система	
Ген	
BDKRB2	
CNTN5	
IGFBP7	
PDGFD	
PRKCH	
RAC1	
б. Захисний та структурний	
Ген	
CACNA2D1	
CDH23	
GFRA1	
K6IRS2	
K6IRS4	
TOMM34	
с. Класифікувати нелегко	
Ген	
C13orf7	
FAM79B	
NARF	
PHF14	
PIGT	
RYBP	
SLC13A3	
TRHDE	
UBE3A	

#### 5.2.1.5.4. Смакові рецептори: прогнозування грамнегативного носіння

Поліморфізми TAS2R38 були пов'язані з ХРС<sup>(116)</sup>. TAS2R38 кодується типом рецептора гіркого смаку, який експресується у дихальних шляхах і бере участь у вродженому імунному захисті. Активація T2R стимулами гіркого смаку супроводжується виділенням антимікробних пептидів, виробленням оксиду азоту і збільшенням частоти биття війок миготливого епітелію. Захисний генотип кодує здатність виявляти фенілтіокарбамід (PTC), який можна оцінити за допомогою простого тестування смаку. Цікаво те, що у випадку CRSsNP несмаковий (або незахисний) генотип TAS2R38 пов'язаний з вищим рівнем грамнегативного бактеріального носіння та неблагополучним наслідком. Для цього багато лікарів на сьогоднішній день формують профіль смаку як частину оцінки пацієнтом, проте це ще не визначає оптимальну терапію. Крім того, існує такий занепокоюючий момент, що ефект може відрізнитися у пацієнтів з CRSwNP. До того ж, смакові рецептори також можуть відігравати свою роль або мати прогностичну цінність у випадку ХРС, особливо смаковий рецептор TAS2R19 s10772420<sup>(111, 117)</sup>. Це ще необхідно підтвердити і повторити в інших популяціях.

### 5.2.1.6. Носіння *Staphylococcus aureus* у випадку CRSwNP

Гени, пов'язані з позитивним результатом тесту посіву на *S. aureus* у пацієнтів з CRSwNP, були оцінені агностичним методом «без гіпотези» з використанням заснованого на поділі на пули повногеномного дослідження Асоціації (Genome-wide Association study) <sup>(102)</sup>. Наявність *S. Aureus* у пацієнтів з CRSwNP пов'язане з рядом генів, безсистемно організованих внаслідок зменшеного поглинення бактерій, модуляцією запальної реакції та генів захисних елементів (табл. 5.2.3.). Це підтверджує той факт, що пацієнти із ХРС, колонізовані *S. Aureus*, можуть піддаватися порушенням імунної функції та дисфункції епітеліального бар'єра і таким чином можуть бути винятково чутливими до хронічної бактеріальної інфекції *S. aureus* низького рівня. Спроби спрогнозувати носіння *S. aureus* в окремих пацієнтів передбачає участі кількох генів, які діють разом для забезпечення аддитивного ефекту (рис. 5.2.1). Це підтверджує концепцію множинних генів шляху, які взаємодіють для отримання загального заключного фенотипу (носіння *S. aureus*), і добре вписується у наші концепції патогенезу хвороб на сьогодні. Враховуючи повсюдність *S. aureus* у випадку ХРС та його зв'язок зі складною еволюцією, можливість виявляти пацієнтів із ризиком носіння *S. aureus* може у майбутньому дозволити відбирати пацієнтів для специфічної терапії *S. aureus*.

### 5.2.1.7. Короткі висновки та перспективи на майбутнє

База знань на сьогодні у сфері геноміки такої хвороби, як ХРС, відкриває хвилюючі перспективи для виявлення нових механізмів розвитку хвороби і маркерів, які прогнозують оптимальну реакцію на доступні терапії. Однак на даний момент здобутки генетики не дозволяють спрогнозувати хворобу або результат, і використання її надбань на даний момент обмежене винятковими випадками для розуміння молекулярної основи хвороби. Як би то не було, одночасні тривалі революційні процеси у нашому розумінні ХРС та критичний розгляд залучених механізмів будуть доповнювати розуміння генетичних змін, інтерес до яких зростає. Діагностування конкретних форм хвороби або виявлення певних провокуючих факторів можуть допомогти прогнозувати еволюцію і краще підбирати терапію. Виявлення нового патогенного механізму може призвести до більш ретельного вивчення генів у неочікуваних принципово нових шляхах.

По мірі покращення наших знань та нашого розуміння взаємодій імунної системи / мікробіоти / епітеліального бар'єра, ми зможемо розробити мультикомпонентні прогностичні моделі, які поєднують усі компоненти взаємодії та дозволять більш раціонально призначати терапію та покращувати лікувальну роботу. Буде важливо продовжити збирання генетичного матеріалу в якості компонента для клінічних випробувань, щоб мати можливість перевірити, чи впливають визначені фактори і фактори, які ще необхідно виявити, на реакцію і терапії та чи можна їх застосовувати із фармакогеномною метою.

### 5.2.1.8. Висновок

Рисунок 5.2.1 Фізіологічні імунні реакції через граничні шари слизової оболонки адаптовані до реагування на певні класи збудників патогенів. Реакції 1-го типу, зображені ліворуч, спрямовані проти внутрішньоклітинних патогенів, найчастіше вірусів. Канонічним цитокином є IFN- $\gamma$ . Реакції 2-го типу у центрі спрямовані проти великих позаклітинних паразитів. Канонічними цитокинами є IL-4, IL-5 та IL-13. Реакції 3-го типу спрямовані проти позаклітинних бактерій і грибків, канонічними цитокинами є IL-17 та IL-22. Кожний тип реакції використовує швидку реакцію, опосередковану вродженою субпопуляцією лімфоцитів (ILC1, 2 та 3 відповідно), зв'язаних з відповідною сповільненою субпопуляцією Т-хелпера 1-го типу (Th1, Th2 та Th17 відповідно). У випадку ХРС ці шляхи зазвичай пов'язані з хронічною активацією однієї або більше цих реакцій у тканині біляносових пазух.

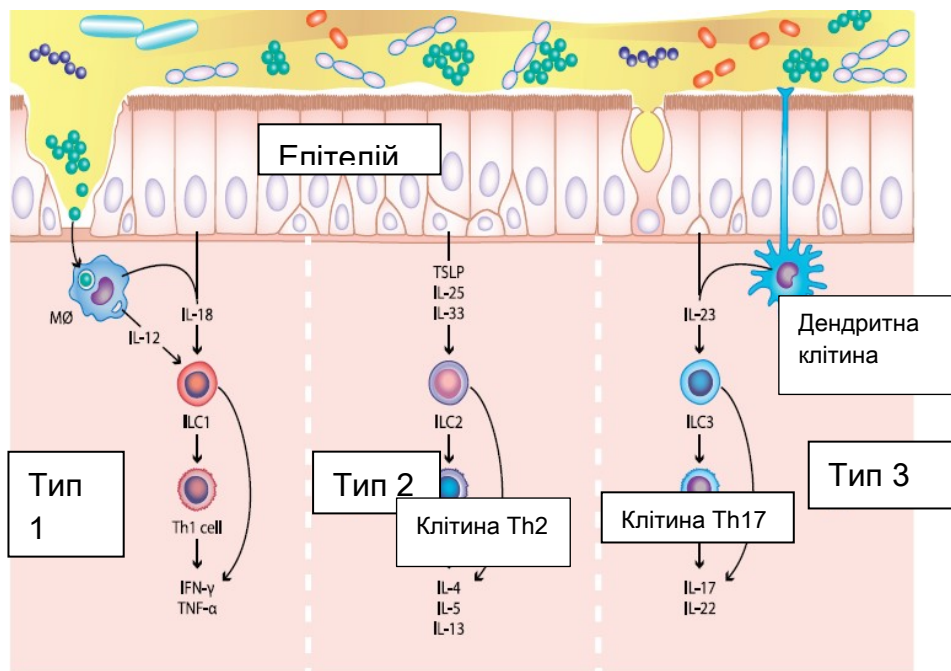
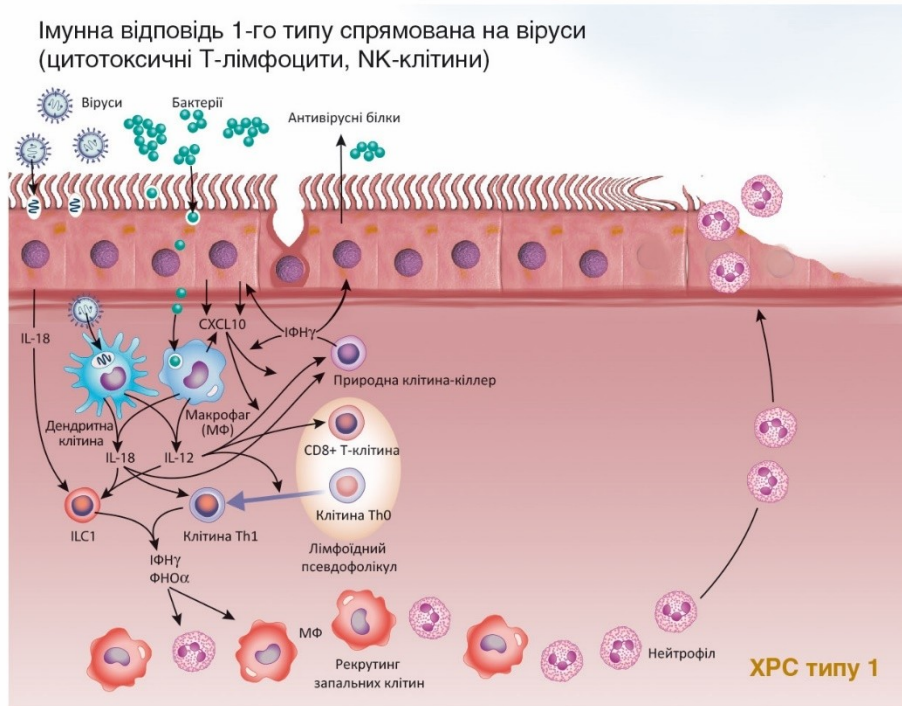


Рисунок 5.2.2. Дане зображення є пропонованою моделлю імунної реакції типу 1 у випадку ХРС. Клітини ILC1 і дендритні клітини запускають процес. ХРС 1-го широко не вивчався, і багато молекулярних деталей не були затверджені на рівні білка. Ступінь пошкодження бар'єра, який концептуально розглядався в якості форми ремоделювання тканини, різний. На даному зображенні активність нейтрофілів проілюстрована як основний драйвер пошкодження бар'єра, але інші фактори, такі як цитокіни 1-го типу, теж можуть відігравати свою роль. Необхідні подальші дослідження. Інші форми ремоделювання, такі як назальний поліпоз, зустрічаються рідше, ніж у випадку ХРС 2-го типу, і шляхи менш чіткі. Проте дані, що стали доступними нещодавно, свідчать про те, що поліпи 1-го типу складаються з фібринового матриксу, схоже як поліпи 2-го типу.



Ймовірно, що найближчими роками ми виявимо індивідуальні або комплексні генетичні особливості, які визначають сприйнятливість до ХРС, еволюцію хвороби та реакцію на терапевтичне або хірургічне лікування. Враховуючи те, що в інших сферах хвороби вже були виявлені генетичні ознаки, які дозволяють призначати відповідну терапію при мінімізації побічних дій, безсумнівно дуже цікаво досліджувати, яку роль генетичні варіації можуть відігравати у діагностиці та лікуванні ХРС.

По мірі покращення наших знань та нашого розуміння взаємодій імунної системи / мікробіому / епітеліального бар'єра, ми зможемо розробити мультикомпонентні прогностичні моделі, які поєднують усі компоненти взаємодії та дозволять більш раціонально призначати терапію та покращувати лікувальну роботу. Буде важливо продовжити збирання генетичного матеріалу в якості компонента для клінічних випробувань, щоб мати можливість перевірити, чи впливають визначені фактори і фактори, які ще необхідно виявити, на реакцію і терапії та чи можна їх застосовувати із фармакогеномною метою.

### 5.2.2. Запальні механізми ХРС

Запальні механізми хронічного риносинуситу (ХРС) — це молекулярні шляхи, які призводять до утворення запалення слизової оболонки і ремоделювання тканин, які характеризують цей широкий синдром. Діють численні механізми, які динамічно

взаємодіють і призводять до різноманітних типів запалення тканин, які приблизно корелюють з клінічним фенотипом. Останнім часом було здійснені спроби підрозділити ХРС на запальні ендотипи, які визначаються як окремі патобіологічні механізми, що можуть варіюватися у часі та між різними анатомічними ділянками біляносових пазух у окремих пацієнтів. З точки зору етіопатогенезу, переважаюча і ще не доведена гіпотеза полягає у тому, що ці різні запальні механізми запускаються за рахунок дисфункційних взаємозв'язків на поверхні слизової оболонки між хазяїном та стрес-факторами навколишнього середовища. Припускається, що з точки зору хазяїна генетичні та епігенетичні варіації імунної системи слизових оболонок відіграють ключову роль у ХРС, але ймовірно, тут задіяні численні гени, і на сьогодні дуже небагато із них були пов'язані з великою величиною ефекту. Ключові фактори навколишнього середовища також залишаються невизначеними, але задіяними вважаються сигаретний дим, грибки, віруси, бактерії, забруднювачі та алергени.

Рисунок 5.2.3. Дане зображення є пропонованою моделлю імунної реакції 2-го типу у випадку ХРС. Клітини ILC2 і дендритні клітини запускають процес. ХРС 2-го типу був найбільш вивченою підгрупою ХРС, тому багато молекулярних деталей були затверджені на рівні білка. Ступінь ремоделювання тканин найбільший у випадку ХРС 2-го типу, особливо з точки зору утворення фібринової сітки та пошкодження бар'єра. На рисунку показано, що вони викликаються IL-13, хоча інші фактори ймовірно також відіграють свою роль. Інгибування t-PA (тканинного активатора плазміногена) призводить до накладення фібринової сітки, яка формує тканинний матрикс поліпів. Накладення фібринової сітки і утворення поліпів менш розповсюджені у випадку ХРС 1 і 3-го типу, але також ймовірно пов'язані з пригніченням t-PA. Пошкодження бар'єра у випадку ХРС 2-го типу часто важке, і це може бути ключовим фактором неефективності лікування. До факторів, які впливають на пошкодження бар'єра, входять аутоімунітет і активація комплементу, а також хронічно незрілий стан епітеліальної диференціації, зумовлений IL-13, крім інших факторів. (Детальніше див. у документі).

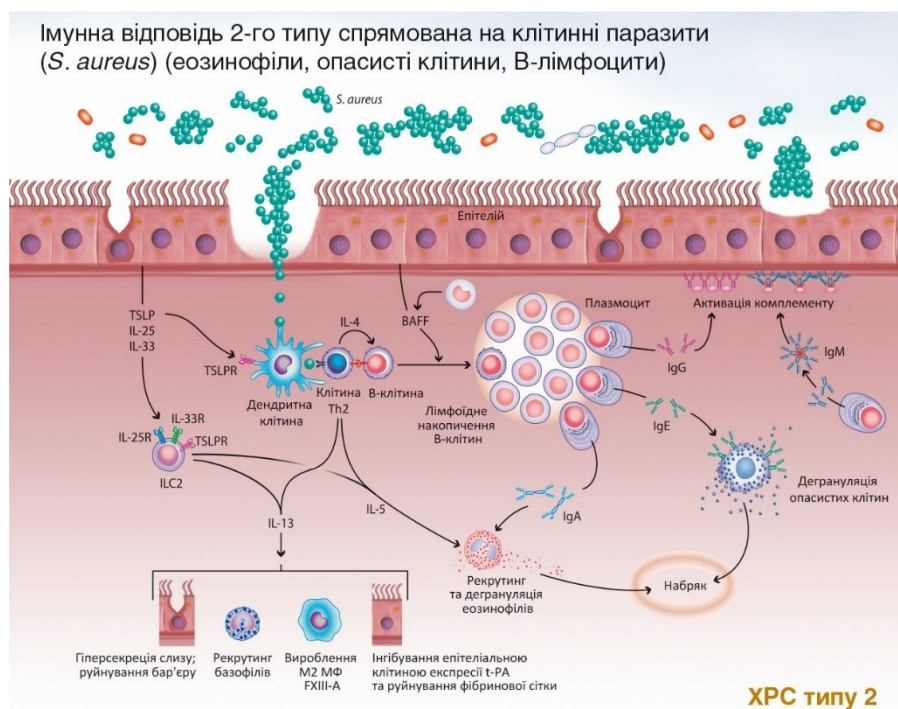
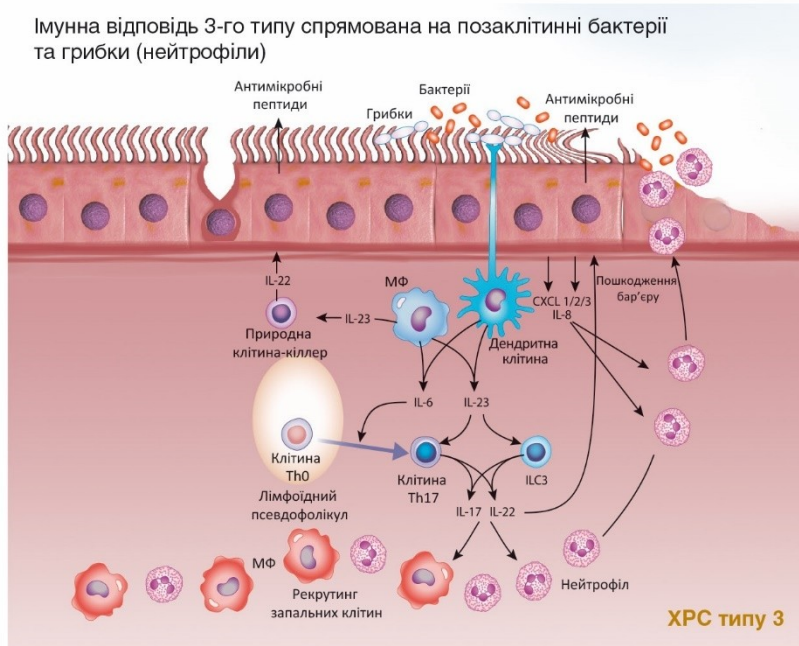


Рисунок 5.2.4. Дане зображення є пропонованою моделлю імунної реакції типу 3 у випадку ХРС. Ключовими є клітини ILC3 та Th17, а також IL-17, IL-22 та IL-23. ХРС типу 3 широко не вивчається, і багато молекулярних деталей не були затверджені на рівні білка. Ступінь пошкодження бар'єра, який концептуально розглядався в якості форми ремоделювання тканини, різний. На даному зображенні активність нейтрофілів проілюстрована як основний драйвер пошкодження бар'єра, але інші фактори, такі як цитокіни 3-го типу теж можуть відігравати свою роль. Необхідні подальші дослідження, але реїтрофільна реакція особливо сильна у випадку імунітету 3-го типу. Відкладення фібрину та утворення поліпів зустрічається, але менш часто, ніж у випадку ХРС 2-го типу.



Найбільш обговорюваним мікробним агентом є *Staphylococcus aureus*, але деякі дані також вказують на дисбіоз колонії бактерій в цілому, а не на специфічний домінуючий патоген.

Хоча взаємодії хазяїн – навколишнє середовище складні й починаються у дуже ранньому віці, можливо, внутрішньоутробно, важливо пам'ятати, що ХРС є переважно захворюванням, яке розвивається у дорослих. Це дає можливість припустити, що тривалість, інтенсивність та послідовність впливу, у тому числі такі випадкові явища, як вірусна інфекція, можуть бути ключовими компонентами патогенезу в окремого пацієнта з ХРС. Зважаючи на стан здоров'я, слизова оболонка біляносових пазух діє як відносний бар'єр, модулюючи подразнення факторами середовища, у тому числі організми-комменсали зі специфічною самообмежувальною реакцією. У випадках проникнення патогена задіюються одиночні або комбіновані імунологічні реакції типів 1, 2 або 3, що генерують цитокінові, хемокінові, вроджені клітинні та Т-хелперні (Th) реакції, призначені для усунення визначених класів патогенів з мінімальним пошкодженням колатеральних тканин (рис. 5.2.1). До канонічних цитокінів 1-го типу відносяться ІФН-гама (IFN-g) та IL-12, реакція яких спрямована на боротьбу з вірусними патогенами (рис. 5.2.2.). До канонічних цитокінів 2-го типу відносяться IL-4, IL-5 та IL-13, які виробляють антигельмінтний імунітет і регулюють регенерацію тканин після пошкодження (рис. 5.2.3.). До цитокінів 3-го типу відносяться IL-17A та IL-22 з імунологічними ефектами, спрямованими проти позаклітинних бактерій і грибків (рис.



5.2.4). Кожний шлях імунної реакції координуються унікальними субпопуляціями вроджених лімфоїдів (ILC) та Т-хелперів (Th), які секретують більшість ключових цитокінів. Важливо відмітити, що реакції *in vivo* часто бувають змішаними, зі значною пластичністю у субпопуляціях ILC та Th, а також із самообмежувальною часовою динамікою. У випадку виникнення ХРС проникнення агентів навколишнього середовища через бар'єр слизової оболонки також задіює шляхи 1, 2 і 3 типів; однак, на відміну від специфічної, самообмежувальної, спрямованої патогеном реакції, пов'язаної з фізіологічним захистом хазяїна, реакція ХРС є хронічною і поліклональною, спрямованою проти багатьох поки що погано охарактеризованих мішеней, у тому числі власних антигенів у деяких важких випадках. Запалення тканини, що виникає в результаті, носить змішаний характер та має змішану інтенсивність, потенційно за участі багатьох ендотипів та демонструє варіабельність клінічної картини (фенотипів), природного розвитку захворювання та результатів.

ХРС із цитокінами 2-го типу найбільше пов'язують з астмою та резистентністю до сучасних терапій. Запалення тканин часто пов'язане з моделями ремоделювання, у тому числі фіброзом, поліпідним набряком, відкладенням фібрину та руйнуванням бар'єра. Незрозуміло, чи опосередковують фактори, пов'язані з руйнуванням бар'єра, початкове проникнення через бар'єр, але руйнування може сприяти процесу прямого зв'язку, за допомогою чого втрата бар'єра призводить до більшої антигенної стимуляції та більшого запалення, подальшого пошкодження бар'єра і потенційного стимулювання хронічного захворювання. До проблемних завдань для вирішення у майбутньому входить краще розуміння: 1) етіологічних факторів, які викликають ХРС з метою профілактики; 2) патофізіологічні запальні механізми та відповідні біомаркери ендотипу з метою спрямованої терапії; 3) молекулярні механізми ремоделювання бар'єра і тканин, які можуть відігравати роль у збереженні та рецидивуванні.

#### **5.2.2.1. Вступ**

Хронічний риносинусит – це клінічний симптом, а не конкретна хвороба, який характеризується стійким симптоматичним запаленням слизової оболонки носа і біляносових пазух протягом більш ніж 12 тижнів. Дане визначення навмисно широке і не говорить нічого про етіологію та патогенез, клінічну картину або природний розвиток захворювання. У невеликій субпопуляції пацієнтів синдром ХРС виникає у зв'язку з відомою системною патологією або локальним процесом. Для переважної більшості осіб етіологія невизначена, хоча були задіяні численні фактори навколишнього середовища та генетичні фактори хазяїна. З точки зору патогенезу, ці фактори хазяїна та навколишнього середовища взаємодіють протягом певного часу, викликаючи один або більше механістичних шляхів (ендотипів) хронічного запалення тканин, які призводять до формування клінічної картини (фенотипу). У даному розділі будуть розглянуті фактори хазяїна та навколишнього середовища, задіяні у цьому процесі, та механістичні шляхи, що виникають у результаті. В цілому, хоча це залишається сферою активних досліджень, відносного консенсусу вдалося досягти за трьома пунктами: 1) ХРС зазвичай є антиградним процесом, під час якого запалення слизової оболонки запускається дисфункціональною взаємодією між екзогенними агентами, які вдихаються через ніс, та імунною системою хазяїна; специфічні причинні фактори, ймовірно, відрізняються за важливістю в окремих пацієнтів, що призводить до різних типів або моделей запалення тканин (ендотипів); 3) клінічні характеристики (фенотипи), природний розвиток захворювання та реакція на лікування буде залежати від пунктів 1 та 2. З часу виходу останнього документа EPOS було проведено багато досліджень для того, щоб краще охарактеризувати і імунну реакцію хазяїна, і стрес-

фактори навколишнього середовища, які взаємодіють у випадку ХРС. В Інформаційно-пошуковій системі медичної літератури за період із січня 2012 року по травень 2019 року було знайдено 1 202 публікації на англійській мові стосовно патомеханізмів ХРС у людини. Словами у пошуку, які зустрічаються найбільше, були наступні: «еозинофіл» у 401/1 202 публікаціях, «епітелій» у 370 публікаціях, «бактерії» у 184, «IL-25» в 132 і «лімфоцит» у 87 публікаціях відповідно. Для EPOS 2020 був здійснений системний огляд усіх цих публікацій. У даному розділі будуть надані оновлені дані стосовно розуміння етіології та патогенезу ХРС. У першу чергу будуть розглянуті фактори навколишнього середовища та імунні елементи хазяїна, задіяні у ХРС. В останній частині буде обговорюватися актуальна концепція етіопатогенезу та ендотипів, які виникають в результаті взаємодій між хазяїном та навколишнім середовищем.

#### 5.2.2.2. Фактори навколишнього середовища

В якості найбільш важливих факторів виникнення ХРС зазвичай розглядаються мікробні агенти. Методи молекулярного секвенування стають все більш потужними і сьогодні застосовуються для вивчення загальної та відносної великої кількості мікробів у шляхах біляносових пазух та функціональної активності мікробіоти стосовно здоров'я та хвороб. Гостра вірусна інфекція задіяна як на початковій стадії розвитку, так і при подальших загостреннях астми, але роль вірусів у патогенезі ХРС залишається незрозумілою. Дослідження бактерій виявили велику кількість та різноманітність видів бактерій, наявних у носі та біляносових пазухах, що також означає зміни, пов'язані з наявністю ХРС. Зокрема, припускається, що наявність *S. aureus* підсилює дію певних запальних механізмів у випадку ХРС. Ймовірно, у деяких спорадичних випадках на розвиток ХРС впливають грибки. Також, у виникненні ХРС відіграють роль алергени та багато інших факторів навколишнього середовища. У заключній частині цього розділу будуть розглянуті інші фактори навколишнього середовища, такі як алергени та забруднювачі повітря, які у випадку ХРС вивчені ще мало.

##### 5.2.2.2.1. Віруси

РНК-вмісний вірус у своєму складі містить РНК в якості генетичного матеріалу. Зазвичай це одноланцюжкові РНК (ssRNA), але він може містити і дволанцюжкову РНК (dsRNA). До РНК-вірусів, які сприяють розвитку респіраторних інфекцій, входять риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус та грип. РНК-віруси мають високу частоту мутацій у порівнянні з ДНК-вірусами, оскільки вірусні РНК-полімерази не мають здатності коригувати ДНК-полімерази<sup>(118)</sup>. Вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів викликають віруси РНК, вона є найбільш розповсюдженим вірусним захворюванням. Дослідження *ex vivo* мукозної тканини продемонстрували, що риновірусна інфекція може бути пов'язана із загостреннями ХРС, у тому числі збільшенням бактеріального прилипання; збільшенням сприйнятливості до вторинних мікробних інфекцій (спричинених бактеріями, грибами або іншими вірусами), зниженням цілісності епітеліального бар'єра, респіраторними захворюваннями (як у пацієнтів з астмою, МВ та бронхоектазом); пошкодженням епітелію, у тому числі некрозом; циліарною дисфункцією; порушенням мукоциліарного кліренса та надлишковим виробленням слизу<sup>(119, 120)</sup>. Дослідницька група оцінила рівень розповсюженості риновірусу та респіраторно-синцитіального вірусу, провівши PCR-діагностику зразків слизу, зібраних у 56 пацієнтів з CRSwNP та у 23 пацієнтів з CRSsNP в Ірані, які перенесли ендоскопічну хірургію біляносових пазух (ESS)<sup>(121)</sup>. Розповсюженість як мінімум одного вірусу становила 33%, що вище, ніж було заявлено у літературі щодо здорових дорослих осіб, які страждають на вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів (10%)<sup>(122)</sup>.

Cadherin-related family member 3 gene (CDHR3) — це рецептор риновірусу, і його алель

ризик rs6967330 (A), як було показано, пов'язана з дитячою астмою з важкими загостреннями<sup>(123)</sup> та ХРС у дорослих, що припускає роль аномальних риновірусних ефектів у патогенезі обох хвороб<sup>(124)</sup>.

Карлсон-Джонс виявив вірусоподібні частки і бактеріальні популяції, виконавши прочну цитометрію п'яти навколоносових пазух методом промивання<sup>(125)</sup>. Вірусна інфекція активує передачу сигналів рецепторів TLR3 та TLR7-9 в епітелії дихальних шляхів людини. Тенгрот та ін. виявили дефекти в опосередкованому мікробному захисті TLR9, близькі до анатомічного походження поліпа, що може пояснювати спричинене вірусом зростання поліпа<sup>(126)</sup>. Голебські піддавав епітеліальні клітини пацієнтів з CRSwNP впливу різних TLR-специфічних тригерів і виявив більш високу експресію TSLP-гена і білка у поліпі в порівнянні з епітелієм у контрольній групі, припускаючи, що це може відображати «вклад» вірусних інфекцій у патогенез CRSwNP<sup>(127)</sup>. Рован та ін. виконали засноване на ПЦР секвенування зразків біляносових пазух 21 пацієнта з ХРС і 14 пацієнтів контрольної групи і виявили позитивні аналізи у чотирьох пацієнтів з CRSsNP, одного пацієнта з CRSwNP та жодного з контрольної групи<sup>(66)</sup>. Найчастіше із вірусів був виявлений коронавірус. Ляо та ін. виконали ПЦР дев'яти розповсюджених вірусів із зіскоблювань середньої меатальної частини у 53 пацієнтів контрольної групи та 128 пацієнтів із ХРС, які не страждали на вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів<sup>(128)</sup>. Загалом вірусні інфекції були присутні у приблизно 70% осіб, і не було значних відмінностей між групами хворих за профілями вірусів, а також не було асоціацій вірусної інфекції із симптомами, комп'ютерною томографією та ендоскопічними показниками<sup>(128)</sup>. ДНК-вмісний вірус у своєму складі містить ДНК в якості генетичного матеріалу і реплікується за допомогою ДНК-залежної ДНК-полімерази. Нуклеїнова кислота зазвичай є дволанцюжковою ДНК (dsDNA), але вона може бути також і одноланцюжковою ДНК ssDNA, яка зазвичай розширюється до дволанцюжкової в інфікованих клітинах. Відомими ДНК-вірусами в ділянках голови і шиї у нормальних умовах та у випадку патогенезу раку є герпес-вірус людини, вірус Епштейна-Барр (EBV) та папіломавірус людини (HPV), але їхня роль у патогенезі ХРС все же потребує більших даних досліджень. Іоанідіс та ін. за допомогою кількісної ПЦР виявили тенденцію, згідно з якою EBV та герпес-вірус людини-6 (HHV-6) асоціювалися зі зразками поліпів носової порожнини в порівнянні з контрольними групами<sup>(129)</sup>, в той час як Ха та ін. не виявили EBV-позитивних лімфоцитів у слизовій оболонці носа у 420 пацієнтів, які перенесли хірургічну резекцію ділянок ураження з різними діагнозами, такими як ХРС (wNP), алергічний риніт (AR), папілома, кіста або викривлення перегородки<sup>(130)</sup>. Ванг та ін. інфікували зразки вирощених нижніх носових раковин і поліпів у носовій порожнині або вірусом простого герпеса (Herpes Simplex Virus-1 (HSV1), або *S. Aureus*, або їх комбінацією<sup>(131)</sup>. Показники пошкодження епітелію були значно вищими для експлантатів HSV1 та *S. aureus*, заражених різними вірусами, у порівнянні з контрольними експлантатами або експлантатами, зараженими лише *S. aureus*, і значно корелювали з показниками інвазії HSV1, що дозволяє припустити, що інфекція HSV-1 сприяє інвазії *S. aureus*<sup>(131)</sup>. У комплексі вірусна інфекція може сприяти розвитку за загостренню ХРС через пошкоджений бар'єр дихальних шляхів, хоча необхідні подальші дослідження у даному напрямку.

#### 5.2.2.2.2. Бактерії

Бактерії можна розділити на п'ять груп відповідно до їхньої форми (наприклад, кокки) або їх метаболізму (наприклад, анаероби). Дана класифікація була замінена операційною таксономічною одиницею (OTU), в якій бактерії згруповані за схожістю ДНК специфічного таксономічного маркерного гена, особливо під час аналізу наборів

послідовностей маркерних генів малих субодиниць 16S рибосомної ДНК (16S rRNA)<sup>(132)</sup>. 16S rRNA є компонентом 30S малої та висококонсервативної субодиниці прокариотичної рибосоми, і тому гени 16S rRNA використовуються для кількісного визначення різних бактерій біляносових пазух. Метатранскриптоміка — це функціональна методика визначення експресії генів складних колоній мікробів, яка покращує наше розуміння складної поведінки мікроба у колонії<sup>(132)</sup>. Крім визначення експресії, важливо враховувати місце і час відбору зразків під час дослідження явищ, що відбуваються між хазяїном та мікробами при патогенезі ХРС. Головною проблемою все ще залишається визначення причинно-наслідкового зв'язку між роллю мікробів у природному гомеостазі та ХРС. Виражені загострення ХРС були тісніше пов'язані зі специфічними бактеріями, можливо, після вірусної інфекції, але залишається незрозумілим, наявність або велика кількість певних бактерій є причиною чи наслідком розвитку ХРС. Комменсали, ймовірно, відіграють важливу роль в імунному праймуванні та розвитку здорової слизової оболонки біляносових пазух, і більшість колоній мікробів є доброякісними або навіть корисними. Постійна мікробіота, поміщена у дихальний слиз, ефективно забезпечує першу лінію захисту, оскільки організми-комменсали запобігають колонізації або розповсюдженню патогенів і також, ймовірно, надають певних місцевих метаболітів, які покращують здоров'я слизової оболонки. Колонії бактерій більше варіюються між суб'єктами, ніж між ділянками всередині суб'єкта, хоча значні відмінності за ділянками у певного індивіда також існують<sup>(133)</sup>.

Дисбактеріоз – це термін, який вказує на мікробний дисбаланс, і деякі дані свідчать про те, що він пов'язаний із синоназальним мікробіомом пацієнтів з ХРС<sup>(134–141)</sup>. Лал та ін. виконали секвенування гена 16S rRNA і показали, що профіль мікробіома осіб із CRSsNP продемонстрував знижену різноманітність та анаеробне насичення<sup>(142)</sup>. Розмір антростомії<sup>(143)</sup>, а також супутні астма та нагноєння впливають на постійні колонії бактерій та можуть прогнозувати результат хірургічного втручання<sup>(144)</sup>. Більше того, синоназальні бактеріальні мікробіоми суттєво відрізняються у здорових осіб в цілому<sup>(136)</sup>, і між синоназальними анатомічними субділянками окремих пацієнтів. Деякі дані свідчать про те, що фенотипи ХРС пов'язані з різними мікробіомами<sup>(135, 142, 145)</sup>, і мікробіоми змінюються, у всякому випадку тимчасово, після хірургії біляносових пазух<sup>(146)</sup>. Куперленд та ін. виявили, що *Escherichia* була надмірно представлена у біляносових пазухах у випадку ХРС, і що зразки біляносових пазух перевищували зразки середньої меатальної частини, оскільки у них менше варіацій у одного й того самого пацієнта<sup>(137)</sup>. Коуп та ін. виконали секвенування гена 16S рРНК для інтраопераційного очищення біляносових пазух у 59 пацієнтів з ХРС та 10 пацієнтів контрольної групи і виявили, що пацієнти з ХРС діляться на кластери, засновані на паттерні спільної колонізації *Streptococcaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Corynebacteriaceae* або *Staphylococcaceae*<sup>(147)</sup>.

Кожна патогенна мікробіота відрізнялася функціонально та була пов'язана з різними імунними реакціями хазяїна<sup>(147)</sup>. Традиційні методи посіву, на відміну від нових молекулярних методів, зазвичай виявляють лише організми, які ростуть найшвидше. Однак протягом довгих років були проведені великомасштабні дослідження. Лю та ін. здійснили посів бактерій на мазках із середньої меатальної частини 165 контрольних осіб із CRSwNP, 76 осіб із CRSsNP та 44 контрольних осіб і виявили, що коагулазонегативні стафілококи тісно пов'язані з усіма трьома групами, в той час як види *S. aureus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Enterobacter* та *Corynebacterium* були пов'язані з CRSwNP<sup>(148)</sup>. Рівень розповсюдженості грамнегативних аеробних і факультативно-анаеробних бактерій був високою у підгрупі пацієнтів з

неозинофільним CRSwNP<sup>(148)</sup>. В іншому дослідженні було вирошено культури на середній меатальній частині у 136 пацієнтів з CRSwNP, у 66 пацієнтів з CRSsNP та 49 контрольних пацієнтів, і було виявлено, що ізоляти були схожими у всіх трьох групах, найбільш розповсюдженими із них були коагулазанегативний стафілокок, *Corynebacterium* і *Staphylococcus epidermidis* та *S. aureus*<sup>(149)</sup>. Група CRSwNP була представлена відносно великою кількістю *Citrobacter*, а група еозинофільного CRSwNP була представлена *S. aureus*<sup>(149)</sup>. Здійснене Табет та ін. культивування на мазках із середньої меатальної частини 337 пацієнтів із ХРС показало, що найбільш часто відновлюваними організмами були *S. aureus* (33%), *Corynebacterium diphtheria* (26%), коагулазонегативні стафілококи (51%) та *Pseudomonas aeruginosa* (7%)<sup>(150)</sup>. Було показано, що відносно велика кількість типу *Bacteroidetes* у випадку ХРС пов'язана з підвищеною важкістю гістопатологічного запалення і наявністю укривання виразками слизової оболонки<sup>(150)</sup>. PCR-дослідження не виявили ні ДНК *Helicobacter pylori* у тканині поліпа у носовій порожнині<sup>(151)</sup>, ні *C. pneumoniae*, ні *M. Pneumonia* в аспіратах носової порожнини<sup>(152)</sup> або тканини поліпа носової порожнини<sup>(153)</sup>. Хозер та ін. показали, що культура зразків етмоїдів від пацієнтів із ХРС визначає лише приблизно 50% таксонів у порівнянні із секвенуванням гена 16S rRNA, а 12% ізолятів, виявлених під час посіву, не були виявлені за допомогою секвенування гена 16S rRNA, що підкреслює необхідність реплікації кількома методами<sup>(154)</sup>.

Підводячи підсумки, можна сказати, що під час встановлення виражених загострень все ще використовуються традиційні методи посіву, проте останніми роками їхня клінічна цінність та патофізіологічна значимість у випадку ХРС значно зменшились. Нові дані про молекулярний мікробіом підтверджують гіпотезу, що дисбіоз колонії в цілому, на відміну від окремих організмів, може спричиняти запалення слизової оболонки<sup>(132)</sup>. З цієї точки зору постійна мікробіота, поміщена у дихальний слиз, ефективно забезпечує першу лінію захисту. Організми-комменсали запобігають колонізації патогенів і також, ймовірно, надають певних місцевих метаболітів, які покращують здоров'я слизової оболонки. Проте результати дуже відрізняються залежно від кількості осіб, методології відбору зразків, використовуваних методів, повноти секвенування, фенотипу та попереднього лікування. В результаті будь-які однозначні висновки про точне походження будь-якого дисбіозу залишаються обмеженими, проте ці нові методи лише зараз застосовуються до великої кількості пацієнтів з використанням стандартизованих протоколів. Найбільше на сьогодні дослідження не визначило жодної ключової ролі специфічного організму, але показало, що деплеція двох видів (*Corynebacterium* та *Peptonophilus*) була пов'язана із ХРС. Можливо, що дослідження з використанням вузьких груп пацієнтів із ХРС можуть виявити асоціації з характерними мікробіомами або навіть наявність специфічних організмів. Однак це буде лише першим кроком до підтвердження гіпотези щодо мікробіоми, оскільки зв'язок більш специфічної мікробної сигнатури зі специфічним ендотипом або фенотипом не може бути причинним.

Біоплівка складається з колонії бактерій, помічених всередину позаклітинного матриксу полімерних речовин, що робить її стійкою до впливу негативних факторів навколишнього середовища, захисних механізмів хазяїна та антимікробного лікування<sup>(155)</sup>. Шари біоплівки можна виявити за допомогою зафарбовування або оптичної мікроскопії, але для характеризування видів бактерій і динаміки зростання біоплівок необхідні передові оптичні технології, такі як електронна мікроскопія, конфокальна лазерна скануюча мікроскопія, флуоресцентне маркування та гібридизація in-situ<sup>(156)</sup>. Такі патогени, як *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*,

*Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* та *S. aureus* можуть усі утворювати синоназальні біоплівки у пацієнтів із ХРС, деякі з них були пов'язані з невтішним прогнозом. Бактеріальний склад біоплівок різниться між етмоїдальною буллою та середньою носовою раковиною<sup>(157)</sup>. У неконтрольованому дослідженні було виявлено бактерії у 29/30 післяопераційних зразках біляносових пазух, 23/62 штамів були коагулазонегативними *Staphylococcus epidermidis* та 6/62 штамів були *Escherichia coli*<sup>(155)</sup>. 58/62 штамів були використані для оцінювання утворення біоплівок, із них приблизно 30% були продуцентами біоплівок від середніх до сильних<sup>(155)</sup>. У китайському дослідженні у 13 із 19 пацієнтів з CRSwNP і у жодного пацієнта з контрольної групи не було біоплівок, які були пов'язані з ознаками підвищеного запалення слизової оболонки<sup>(158)</sup>, гнійними виділенням з носа, передопераційними показниками за шкалою Лунд-Кеннеді (Lund-Kennedy), загальним IgE у сироватці та попередніми ендоскопічним хірургіями біляносових пазух (ESS). Неконтрольоване дослідження доказало, що у 39/84 пацієнтів із ХРС був етмоїдальний остит і бактеріальні біоплівки, і їхній ступінь корелювався<sup>(160)</sup>. У дослідженні Марчінкевіч та ін. біоплівки було знайдено за допомогою скануючої електронної мікроскопії у 3/10 зразків від пацієнтів CRSwNP, які перенесли ендоскопічну хірургію біляносових пазух (ESS); *S. Epidermidis* були первинними ізольованими бактеріями, і була виявлена нейтрофільна інфільтрація, пов'язана з біоплівками, з порушеною антимікробною активністю<sup>(161)</sup>. Арджоманді та ін. візуалізували синоназальні біоплівки у 15 із 20 пацієнтів з ХРС, підтверджені наявністю мікробів, з використанням флуоресцентної гібридації in-situ, і які були пов'язані із запальною реакцією хазяїна, у тому числі, що включало плазмацити і рекрутинг еозинофілів<sup>(162)</sup>. В цілому, дані документації вказують на зв'язок між наявністю формуючих біоплівки патогенів та ХРС. Це припускає виникнення гіпотези, що біоплівки є потенційно важливим фактором у патогенезі ХРС, який пояснює стійкість до традиційної терапії. Більше того, поява біоплівок через один або кілька випадкових явищ, ймовірно, може вирішити проблему етіології, виступаючи в якості потенційного ініціюючого випадку.

Проте слід мати на увазі, що проста наявність біоплівок не вказує на патологію, оскільки шляхи біляносових пазух, ймовірно, демонструють комменсальні та патологічні біоплівки як у випадку здоров'я, так у випадку хвороби. Виявлення відносно великої кількості комменсалів і патогенних біоплівок було б складним завданням, а будь-які результати було б дуже важко інтерпретувати. Більше того, біоплівки є адаптацією до виживання, і наявність патогенних біоплівок може відображати реакцію на стрес (наприклад, антибіотики). І нарешті, наявність патогенних біоплівок може відображати варіації імунної реакції хазяїна, що не пов'язані з причинністю ХРС. Підводячи підсумки: роль біоплівок в етіології та патогенезі ХРС залишається незрозумілою.

*S. aureus* – це мікроб, який найчастіше асоціюється із ХРС. Під час застосування традиційних методів посіву було продемонстровано, що цей організм колонізує носову порожнину у однієї третини загальної сукупності населення, але уражає більш високий відсоток пацієнтів із<sup>(163)</sup> еозинофільним ХРС, особливо у пацієнтів із CRSwNP та астмою<sup>(59, 164)</sup>. Цей організм також має здатність знаходитися в епітеліальних клітинах носа, наявність яких у випадку ХРС може означати невтішний прогноз<sup>(102, 151, 152, 165, 166)</sup>. Деякі молекулярні дослідження також підтверджують ключову роль *staphylococcus*, вказуючи на набагато більшу кількість *S. aureus* та зміну мікробного складу у ХРС у порівнянні з контрольними групами. Проте найбільше молекулярне дослідження синоназальної мікробіоти, проведене на сьогодні, не продемонструвало ключової ролі *S.*

*aureus* в цілому. Сьогодні сукупні дані свідчать про те, що *S. aureus* найтісніше пов'язаний із субпопуляцією пацієнтів з ХРС, особливо із важкими формами CRSwNP та пацієнтами з астмою, у яких проявляється висока тканинна еозинофілія<sup>(160)</sup>. Висока тканинна еозинофілія зазвичай пов'язана з високими рівнями цитокінів IL-4, IL-5 та IL-13, також відомими як цитокіни 2-го типу<sup>(167)</sup>. (Для отримання більш повного опису запалення 1, 2 і 3 типів дивіться розділ 5.2.2.3).

Однак, точне походження зв'язку між *S. aureus* і передачею сигналів цитокінів 2-го типу є незрозумілим. Наявність запалення 2-го типу повинно незалежно сприяти колонізації *S. aureus*, оскільки запалення 2-го типу пригнічує аспекти нормальної імунної реакції, спрямованої проти *S. aureus*. Крім того, цей організм також має здатність секретувати суперантигенні токсини, які можуть напряду змінювати імунну реакцію хазяїна, частково запускаючи поліклональний IgE, що продукується локально. Це підтверджується великим європейським дослідженням, проведеним в кількох установах, в якому виявили наявність стафілококових суперантигенних ефектів у субпопуляціях пацієнтів з важкою формою CRSwNP 2-го типу<sup>(153)</sup>. Зразки поліпів від азіатських пацієнтів, які зазвичай мають нижчі рівні цитокінів 2-го типу, ніж поліпи у пацієнтів західних країн, демонструють невелику кількість доказів наявності суперантигенних ефектів<sup>(168, 169)</sup>. У разі консервативного огляду ці результати дають можливість припустити, що суперагенти підсилюють, але не ініціюють запалення 2-го типу. Цю точку зору піддають сумнівам нещодавні документи, в яких висувається припущення, що *S. aureus* є ключовим елементом, який фактично запускає запалення 2-го типу переважно через специфічний рецептор розпізнавання образів (TLR2), не пов'язаний із будь-якими суперантигенними ефектами і передує їм<sup>(170-172)</sup>. Нещодавній звіт продемонстрував наявність великої кількості локально експресованого IgE у деяких пацієнтів з поліпами 2-го типу, дія якого направлена на звичайні постійні бактерії у носовій порожнині, у тому числі *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *Haemophilus influenza*<sup>(172)</sup>. Хоча механізм незрозумілий, це дослідження вказує на те, що спотворення 2-го типу, виявлене у пацієнтів із CRSwNP, спрямоване не лише проти антигенів, які походять від *S. aureus*. В цілому, запровадження технології секвенування гена 16s rRNA у невеликому масштабі дозволяє припустити, що деякий ступінь бактеріального дисбіозу може бути пов'язаний з патогенезом ХРС, хоча поти що невідомо, це є первинним чи вторинним явищем. Склад мікробіоти варіюється залежно від віку, випадкових явищ, попереднього лікування, анатомічними субділянками та, що найважливіше, індивідуальних особливостей. Це потребує проведення дуже масштабних, добре контрольованих досліджень, які здебільшого лише необхідно буде провести. Хоча велику частину різнорідності пацієнтів із ХРС можна пояснити складом їхньої бактеріальної мікробіоти біляносових пазух та відповідною імунною реакцією хазяїна, незрозуміло, чи може прямий вплив на мікробіому бути ефективним методом терапії<sup>(147)</sup>. Впровадження безгіпотезних і функціональних (таких як метатранскриптоміка) підходів може бути корисним для вирішення причинності та визначення терапії.

#### 5.2.2.2.3. Грибки

Комменсальні грибки присутні на усіх поверхнях слизових оболонок і відіграють потенційну роль у розвитку ХРС. Первинні дослідження, в яких припускалося, що грибки були ключовими драйверами ХРС, не були підтверджені, але наявність грибків, тим не менше, практично безсумнівно впливає на здоров'я слизових оболонок. Схоже до бактерій, грибки також здатні утворювати біоплівки і секретувати токсини, але їх відношення до патогенезу ХРС невизначене. Іноді грибки важко виявити, оскільки

традиційні культури не є особливо чутливими. Проте сьогодні застосовуються молекулярні техніки (такі як секвенування гена 18S rRNA), і знання, отримані в кінцевому результаті, повинні розширити наше розуміння грибків як по відношенню до здоров'я, так і до ХРС. Ділянка нуклеарного рибосомного внутрішнього спейсера зі здатністю до транскрибування (ITS) слугує універсальним маркером штрихкоду ДНК для видів грибків<sup>(173)</sup>. Хоггард та ін. виконали секвенування середньої меатальної частини амплікону маркера ITS2 у 106 пацієнтів із ХРС та 38 пацієнтів контрольної групи, і дані продемонстрували, що існує велика кількість *Malassezia spp.*, і хоча грибкові колонії варіюються залежно від сезону, вони мало чим відрізняються між групами пацієнтів<sup>(174)</sup>.

Жао та ін. оцінили біомасу грибків шляхом вилучення ДНК та вимірювання концентрації амплікона за допомогою флюорометрії мазків із середньої меатальної частини 63 пацієнтів із ХРС та 27 пацієнтів контрольної групи<sup>(138)</sup>. Грибки були виявлені у 14% пацієнтів із ХРС за допомогою звичайних методів (вирощування культури і гістологія)<sup>(138)</sup>. У групі, в якій було виявлено грибок, середня концентрація ITS була суттєво вищою, індекс різноманітності Шеннона був суттєво нижчим у порівнянні з двома іншими групами<sup>(138)</sup>.

Організмом, найбільшу кількість якого було секвеновано, був *Aspergillus*<sup>(138)</sup>. Клеланд та ін. виконали секвенування гена 18S rRNA із мазків із середньої меатальної частини у 23 пацієнтів з ХРС та 11 пацієнтів контрольної групи і виявили повсюдні та у дуже великій кількості (всього 207) види грибків, серед яких найбільш розповсюдженим був вид *Malassezia*<sup>(175)</sup>.

Велика кількість грибків не корелювала з якістю життя і зменшувалася після операції<sup>(175)</sup>. Аврора та ін. секвенували гени бактеріального 16S і грибкового rRNA генів середньої меатальної санаційної частини у 30 пацієнтів із ХРС та 12 пацієнтів контрольної групи і виявили кількісне збільшення у більшості видів бактерій і грибків, а також секретованих хазяїном IL-4, IL-5, IL-8 та IL-13, еозинофілів і базофілів у пацієнтів із ХРС по відношенню до контрольної групи<sup>(176)</sup>. Все-таки мікробіоми пацієнтів із ХРС були кількісно схожими на мікробіоми у пацієнтів контрольної групи<sup>(176)</sup>. Хіротсу та ін. виконали культивування, мікроскопію та PCR та 35 поліпах середньої меатальної частини та 15 зразках сценоїдної слизової оболонки у пацієнтів контрольної групи<sup>(177)</sup>. Жодного мікробіологічного зростання або грибкових організмів виявлено не було, у той час як 16/35 зразків продемонстрували ампліфікацію грибкової ДНК (такі як *S. parapsilosis*, *R. Mucilaginosa* та *Aspergillus sp.*), яка була пов'язана з підвищеним вмістом еозинофілів у тканинах<sup>(177)</sup>. Мохаммаді та ін. виконали PCR та клінічний огляд синоназальних зразків, отриманих під час операції з різних ділянок у 100 пацієнтів з підозрою на неінвазійний грибковий риносинусит, і продемонстрували, що доля грибкового риносинуситу становила 27% (таких видів, як *Aspergillus flavus*, *Penicillium chrysogenum* і сукупності видів *Candida glabrata*), з них 41% пацієнтів за родом занять становили домогосподарки<sup>(178)</sup>.

Грибки мають здатність стимулювати значну реакцію хазяїна *in vitro*, що припускає їхню роль у патогенезі ХРС. Використавши метод ELISA, Спросон та ін. вивчили цитокіни у тканині поліпа в носовій порожнині, зараженій *ex vivo* *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium sphaerospermum* та *Penicillium notatum*. Результати показали, що стимуляція *Aspergillus niger* збільшує прозапальні цитокіни TNF- $\alpha$ , GM-CSF та IL-6<sup>(179)</sup>. І навпаки, стимуляція *Cladosporium sphaerospermum*, *Alternaria alternata* and *Penicillium notatum* знижувала прозапальні цитокіни TNF- $\alpha$  та IL-6, але викликала дозозалежне збільшення ремоделюючих цитокінів TGF- $\beta$ 1 та bFGF, що дозволяє



припустити можливу модифікуючи хворобу роль грибків у випадку ХРС<sup>(179)</sup>. Шін та ін. провели PCR для первинних фіброblastів назальних поліпів<sup>(180, 181)</sup>, епітелію<sup>(182)</sup>, які були культивовані сукупно з *Alternaria u Aspergillus*. Вони виявили індукування IL-6, IL-8, TLR2, TLR5 і позаклітинного матриксу у фіброblastах<sup>(180, 181)</sup> і грибах, а RV-16 індукував експресію гена муцину в епітеліальних клітинах<sup>(182)</sup>. Рай та ін. застосували метод ELISA для зразків сироватки для 40 пацієнтів з CRSwNP та 20 пацієнтів контрольної групи і PCR назальних промивань для пацієнтів групи CRSwNP і виявили, що рівні сироватки IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-21 та TGF- $\beta$  були вищими у групі CRSwNP порівняно з контрольною групою<sup>(183)</sup>. Доля пацієнтів з CRSwNP з позитивним результатом на *Aspergillus flavus* становила 78%, і у них був наявний підвищений ризик підвищеного рівня сироватки в IL-17<sup>(183)</sup>. Лоуренс та ін. виконали сукупне культивування епітеліальних клітин носа з *Aspergillus* та *Alternaria*, взятих у дев'яти пацієнтів з CRSwNP та семи пацієнтів контрольної групи, і продемонстрували за допомогою застосування методу ELISA до надосадкової рідини, що грибки збільшують вироблення IL-6 та IL-8 і у пацієнтів групи CRSwNP, і у пацієнтів контрольної групи, що було знижено супероксиддисмутазою<sup>(184)</sup>. Загалом, у випадку ХРС грибки явно присутні, і багато із них мають здатність стимулювати запальну реакцію, у всякому випадку, *in vitro*. Однак будь-який узагальнений зв'язок із патогенезом ХРС є досить сумнівним, оскільки терапії, спрямовані проти грибків, є неефективними. Буде необхідно виконати набагато більше робіт за участі великої кількості пацієнтів і стандартизованих методів перед тим, як зробити будь-які однозначні висновки про роль мікробіому грибків у здоров'ї пацієнтів та у випадку ХРС. Хоча широка роль у патогенезі невідома, грибки майже безсумнівно відіграють ключову роль у двох підтипах ХРС: грибкові «кулі» та алергічний грибковий риносинусит (AFRS). *Aspergillus* може спричинити виникнення грибкової «кулі», яка зазвичай одностороння і частіше зустрічається у жінок середнього і похилого віку. Гістологічно грибкові «кулі» характеризуються сплутаними масами грибів або масами грибів, що проникли у фібринозний некротичний ексудат, з мінімальною запальною реакцією слизової оболонки без інвазії у тканини або гранулематозного запалення.

Алергічний грибковий риносинусит був визначений класичним способом більш ніж 20 років тому таким чином: 1) гіперчутливість 1-го типу; 2) назальний поліпоз; 3) характерні зміни КТ; 4) еозинофільний слиз; 5) наявність неозинофільного грибка у вмісті біляносової пазухи<sup>(185)</sup>. Тепер ми знаємо, що у разі використання спеціальних методів грибки можуть бути виявлені у носі та біляносових пазухах у всіх пацієнтів з та без ХРС, що вказує на те, що вимогу, викладену у п'ятому пункті, слід переглянути. На відміну від здорових пацієнтів та типового ХРС, у пацієнтів із грибковим риносинуситом наявна велика кількість грибків, як нескладно виявити за допомогою звичайних гістологічних методів. Координаційна група EPOS погодила, що алергічний грибковий риносинусит (AFRS) слід розглядати як підгрупу еозинофільного грибкового риносинуситу і зарезервувати для осіб з ознаками алергічної реакції на грибки, наприклад, шкірні уколи та/або специфічний IgE.

На відміну від пацієнтів із типовим CRSwNP, пацієнти з AFRS зазвичай більш молодого віку мають стабільно високий рівень сироваткового IgE та в цілому більш легку форму астми. AFRS також більш розповсюджений у вологому кліматі, має тенденцію до одностороннього розвитку<sup>(186)</sup>. Незважаючи на фенотипічні розбіжності, відрізнити AFRS від загального CRSwNP на молекулярному рівні було проблематично<sup>(187)</sup>. У більш сучасних роботах було висловлено припущення, що вроджений імунних

дефект (можливо, у TLR4) може бути причиною накопичення грибків у синоназальних порожнинах у пацієнтів з AFRS<sup>(186)</sup>.

Грибки мають вроджені ефекти протеїнази, які викликають передачу сигналів цитокінів 2-го типу, що призводить до накопичення еозинофільного муцину, який гістологічно характеризується відлущуванням епітеліальних клітин, еозинофілами, кристалами Шарко-Лейдена і розсіяними гіфами грибків. Крім того, ті ж ефекти протеази повинні сприяти розвитку реакції 2-го типу, приймаючи локальним і системним реакціям IgE на грибкові антигени<sup>(188, 189)</sup>. Наслідком цієї гіпотези буде те, що грибки викликають AFRS, де клітини Т і В націлені на грибки як на основний компонент хвороби. Проте вторинне пошкодження може призвести до націлювання на багато інших колонізуючих мікробів, стираючи цим самим розбіжності між AFRS та CRSwNP під час розвитку процесу.

#### **5.2.2.2.4. Інші фактори навколишнього середовища**

Імунні реакції проти аероалергенів з та без супутнього ХРС є звичайними у жителів західних країн. Зв'язок між алергічним ринітом (АР) і хронічним риносинуситом вивчався протягом десятиліть і залишається спірним, і в той час як багато великих досліджень продемонстрували цей зв'язок, достовірність залишається незрозумілою<sup>(190)</sup>. Алергічний риніт виникає через сенсибілізацію хазяїна до чужорідних білків (алергенів) по бар'єру слизової оболонки через дендритні клітини і «наївні» CD4-позитивні лімфоцити з утворенням антигенспецифічних лімфоцитів 2-го типу і плазматичних клітин, які секретують IgE. Типи сенсибілізації до аероалергенів дуже відрізняються залежно від географічного положення, генетики, умов життя і клімату, окрім інших факторів<sup>(191-193)</sup>.

Незважаючи на це, подальший вплив алергенів на слизову оболонку носа сенсибілізованих осіб призводить до перехресного зв'язування IgE, зв'язаного з поверхнею опасистих клітин, з дегрануляцією, медіатором, хемокінами і вивільненням цитокінів, що призводить до рекрутингу інших запальних клітин. В «неробочому» стані алергени повинні мати обмежений доступ до слизової оболонки носа, але вони, безумовно, можуть викликати запалення носової порожнини, знижуючи дренаж носових пазух. «Алергічний фенотип ХРС» був запропонований двома окремими групами дослідників, в основному із центральним інтенсивним запаленням носа і більш легкими ознаками запалення у залежних носових пазухах<sup>(194)</sup>. Необхідно проведення подальших досліджень, щоб підтвердити, чи є алергічний фенотип РС значною дискретною сутністю.

Важка форма ХРС в якості алергічного захворювання зазвичай не розглядається, але супутній алергічний риніт підсилюватиме запальні механізми ХРС 2-го типу. Наявні обмежені епідеміологічні докази зв'язку з назальним поліпозом, і було пояснено, що алергія не збільшує ймовірність розвитку CRSwNP. Нещодавно проведено дослідження у китайській популяції продемонстрували різні імунопатологічні профілі слизових оболонок у пацієнтів з атопічним і неатопічним CRSsNP, припускаючи, що у китайській популяції супутні CRSsNP та АР можуть бути більше пов'язані з механізмами 2-го типу, тоді як фенотип CRSsNP без АР проявляє більше механізмів не 2-го типу<sup>(187)</sup>. Зрозуміло, що існує суттєві часткові збіги між АР і ХРС стосовно цитокінів 2-го типу. Хоча ініціюючі явища у випадку ХРС невідомі, сенсибілізація алергеном частково пов'язана зі складними взаємодіями з поверхнею епітелію. Алергени зазвичай мають властиву їм протеазну активність, яка може взаємодіяти з епітеліальними клітинами по трьох основних шляхах: прямий вплив на з'єднувальні білки, реакція з рецепторами, які активуються протеазою поверхні клітини, і епітеліальна активація, залежна від толл-

подібного рецептора 4 (TLR4)<sup>(186)</sup>. Протеазна активність алергенів може викликати вивільнення цитокінів і хемокинів епітеліального походження 2-го типу, деякі з них також беруть участь у розвитку ХРС. З точки зору потенційного співпадіння між патогенезами AR і ХРС, Кузакі та ін. показали більш низьку експресію хазяїном двох інгібіторів протеази (цистатину А та SPINK5) в епітеліальних клітинах носа, виділених у пацієнтів з еозинофільним ХРС у порівнянні з контрольною та неоеозинофільною групами ХРС<sup>(195)</sup>. Це говорить про те, що дисбаланс протеаз та інгібіторів протеази всередині епітеліального бар'єра може брати участь у патогенезі захворювань 2-го типу в цілому<sup>(196)</sup>. У міру того, як ми покращуємо наше розуміння взаємозв'язків між бар'єрним імунітетом і навколишнім середовищем залежно від часу, зв'язок між алергенами і патогенезом ХРС теж повинен стати зрозумілішим.

Вплив тютюнового диму змінює слизову оболонку носових пазух. Ксіє та ін. виконали мікроскопію та аналіз методом ELISA на поліпах, отриманих від 28 пацієнтів, які не курять, і 21 пацієнта із CRSwNP, які курять, і виявили, що вплив тютюнового диму знижуюче регулює рівень експресії E-простаноїдних рецепторів і стимулює вироблення простагландину E<sub>2</sub>, IL-8 та TNF- $\alpha$ <sup>(197)</sup>. Малліган та ін. виділили субпопуляції поліпів / дендритних клітин слизової оболонки у пацієнтів у CRSwNP і контрольної групи і виявили за допомогою проточної цитометрії, що в цілому вплив тютюнового диму змінює склад дендритних клітин біляносових пазух<sup>(198)</sup>. Таракан та ін. виростили епітеліальні клітини біляносових пазух, взятих у пацієнтів контрольної групи, на поверхні розділу рідина-повітря і змогли продемонструвати, що стимуляція екстрактом тютюнового диму спричинила порушення епітеліальних з'єднувальних білків і трансепітеліального електричного опору, у той час як дисфункція бар'єра була оборотною за допомогою антиоксидантної (Nrf2) стимуляції<sup>(199)</sup>. Хуанг та ін. виконали PCR тканин носа 40 пацієнтів з астмою з/без ХРС та виявили, що тютюновий дим був пов'язаний з активацією IL-17A і меншим покращенням контролю астми після хірургії біляносових пазух<sup>(200)</sup>. Кул та ін. виконали мікроскопію поліпів у 30 пацієнтів, які курять, та 47 пацієнтів з CRSwNP, які не курять, і не виявили відмінностей між групами по товщині базальної мембрани, гіперплазії келихоподібних клітин, субепітеліальному набряку, підслизових залозах, субпопуляціях лейкоцитів тканини, плоскоклітинній метаплазії або атипії стромальних клітин<sup>(201)</sup>. Шін та ін. стимулювали носові фіброласти тютюновим димом, який справив стимулюючий ефект на фактор росту ендотелію клітин mRNA та експресію білка через сигнальні шляхи TLR4, ROS, MAPK и NF- $\kappa$ B<sup>(202)</sup>.

Озон – це забруднювач повітря з відомими протизапальними ефектами на оголений епітелій. Жу та ін. культивували поліп/слизову оболонку з непереносимістю CRSwNP  $\pm$  ASA і контрольних осіб та піддали їх впливу озону *in vitro*<sup>(203)</sup>. Вони продемонстрували за допомогою імуногістохімії, що після впливу озону експресія Cox1/2 залишилася незмінною в усіх групах, проте вивільнення PGE(2) були знижене більше у пацієнтів зі стійкістю до ASA, ніж у пацієнтів з непереносимістю ASA після впливу озону<sup>(203)</sup>. Білок 16 клітини Клара виробляється нециліарними клітинами Клара у респіраторному епітелії та відіграє протизапальну роль у випадку хронічних еозинофільних запаленнях верхніх і нижніх дихальних шляхів<sup>(204)</sup>. Знижені рівні CC16 виявлені у носових секретах і плазмі пацієнтів з хронічними еозинофільними запальними захворюваннями, такими як астма, алергічний риніт, CRSwNP та CRSsNP, а також в осіб, які піддаються впливу високих рівнів забруднювачів повітря<sup>(204)</sup>. Рівні металів у тканинах підвищені через куріння, вплив факторів навколишнього середовища і впливу умов під час професійної діяльності.

Хліфі та ін. вивчили концентрацію важких металів, кадмію і нікелю у крові 90 пацієнтів з CRSwNP та 171 туніського пацієнта контрольної групи, і більш високі концентрації важких металів були пов'язані з CRSwNP, споживачами тютюнової продукції та впливом умов під час професійної діяльності<sup>(205)</sup>. Серед факторів ризику найбільш значний зв'язок із CRSwNP проявляють куріння кальяну, вплив факторів навколишнього середовища та умови під час професійної діяльності<sup>(205)</sup>. Також дослідницька група виміряла вміст кадмію, хрому, нікелю і миш'яку за допомогою атомно-абсорбційної спектрометрії поліпів/слизової оболонки носа і виявила підвищені рівні важких металів у тканині поліпа порівняно з тканиною без поліпа у того ж самого пацієнта, що припускає роль впливу важких металів у патогенезі CRSwNP<sup>(206)</sup>. Ямін та ін. стимулювали екстрактом сигаретного диму або культивованим dsRNA поліпа/слизової оболонки, взятих у пацієнтів CRSsNP, CRSwNP або пацієнтів контрольної групи, і виявили підвищений рівень TGF- $\beta$ 1 та активіну у пацієнтів з CRSwNP, що дозволяє припустити, що сигаретний дим і вірусна інфекція можуть сприяти ремоделюванню поліпа<sup>(207)</sup>.

Відомості про вплив харчування на патогенез ХРС обмежені. Вітамін D та його рецептори можуть брати участь у регуляції імунної системи і відігравати свою роль у випадку ХРС. Томашевська та ін. виконали імуногістохімію тканини остіомеатального комплексу у 52 пацієнтів з CRSsNP, 55 пацієнтів з CRSwNP і 59 пацієнтів контрольної групи і виявили зниження забарвлення ядер рецептора вітаміну D у пацієнтів з ХРС порівняно з пацієнтами контрольної групи<sup>(208)</sup>. Було продемонстровано, що дефіцит вітаміну D3 викликає зміни в імунітеті біляносових пазух мишей, що було виміряно по інфільтрату тканинних імунних клітин і рівнях цитокінів при назальних промиваннях<sup>(209)</sup>.

### **5.2.2.3. Фактори хазяїна**

Функція імунної системи полягає у підтримці гомеостазу і запобіганню або викоріненню інфекцій, але хронічна активація також може спостерігатися у випадку ряду порушень. Захисні сили механізму згруповані у вроджений імунітет, який забезпечує негайний захист проти мікробної інвазії, та адаптивний імунітет, який забезпечує відстрочений, але більш спеціалізований захист проти інфекцій. Вроджена та адаптивна системи представлені у даному розділі як окремі функціональні одиниці, але за своїм походженням вони значною мірою співпадають. У початковій частині даного розділу будуть обговорюватися клітини і молекули, пов'язані з реакціями вродженого імунітету. Далі будуть обговорюватися реакції адаптивного імунітету. У заключній частині цього розділу будуть розглянуті інші фактори хазяїна, які ймовірно викликані наявністю хронічно активованої імунної реакції.

#### **5.2.2.3.1. Вроджений імунітет**

Вроджений імунітет наявний у здорових людей на початковому рівні, готовий блокувати проникнення мікробів і швидко усувати мікроби, які проникли у тканини хазяїна. До компонентів вродженої імунної системи входять епітеліальний бар'єр, сигнальні клітини слизової оболонки (резидентні макрофаги, дендритні клітини, опасисті клітини тощо), циркулюючі фагоцити й такі, що рекрутуються (моноцити і нейтрофіли), вроджені лімфоїдні клітини, природні клітини-кіллери, а також неклітинні компоненти (наприклад, система комплементу). До основних функцій вродженої імунної системи біляносових пазух входять фагоцитоз, рекрутинг імунних клітин до інфікованих ділянок, активація каскаду реакцій комплементу для визначення і знищення бактерій, комплекси антитіл або змертвілих клітин, визначення і видалення чужорідних речовин, а також активація адаптивної імунної системи через презентацію антигена.

### ***Епітеліальний бар'єр***

Шляхи біляносових пазух вкриті війчастим псевдобагатошаровим стовпчастим, нюховим, і меншою мірою шаруватим плоским епітелієм (у ділянці ніздрів). Епітелій дихальних шляхів відіграє вирішальну роль у проведенні та зволоженні повітря, реагуванні на подразники трійчастого нерва і нюху, а також у захисті хазяїна. Епітеліальний бар'єр дихальних шляхів складається із війчастих клітин, нюхових клітин (в нюховому епітелії), секретуючих слиз келихоподібних клітин, і базальних клітин, які вважаються клітинами-попередниками<sup>(210)</sup>. Нещодавно в епітелії носових пазух було повідомлено також про одиночні хемосенсорні клітини (SCC), які відіграють значну роль у виробленні IL-25, який сприяє розвитку імунітету 2-го типу<sup>(211)</sup>.

Транскриптоміка здорового епітелію середньої носової раковини показала, що експресується приблизно одна третина генів, які кодують білок, що дозволяє припустити, що назальний епітелій є дуже активним органом<sup>(212)</sup>. Як епітеліальна специфікація, так і термінальна диференціація є критичними для епітеліального гомеостазу. Сигнали навколишнього середовища і слизових оболонок регулюють самооновлення епітеліальних стовбурових клітин в нормальних умовах<sup>(213)</sup> та у випадку ХРС<sup>(112)</sup>. У фізіологічних умовах сигнали навколишнього середовища та внутрішні сигнали здатні швидко змінювати склад і функцію епітелію. Отже, дослідження ролі диференціально епітеліальних генів або білків, що експресуються, між пацієнтами із ХРС та пацієнтами контрольної групи метод поперечного зрізу є складним завданням.

Транскриптоміка одиночних клітин виявляє підтипи клітин, що демонструють різні профілі експресії гена, і може відслідковувати транзиції клітин у процесі розвитку і хвороби. Ордовас-Монтанес та ін. виконали транскриптоміку одиночних клітин поліпа/зіскоблювання епітелію у 12 пацієнтів з CRSwNP і 9 пацієнтів контрольної групи і виявили різницю в експресії антимікробних генів секреторними клітинами, втрату гетерогенності залозистими клітинами і те, що базальні клітини-попередники поліпа були блоковані пам'яттю 2-го типу<sup>(112)</sup>.

Епітеліальні базальні клітини-попередники здатні мігрувати і проліферувати у війчасті та келихоподібні клітини в уражених ділянках. Епітеліальні клітини також можуть дедиференціюватися через плоскоклітинну метаплазію або перехід епітелію в мезенхимальні клітини (EMT), який описує швидко і зазвичай зворотну модуляцію епітеліального фенотипу у бік мезенхимальних клітин<sup>(214)</sup>. Епітеліальні клітини, які піддаються EMT, втрачають міжклітинну полярність та адгезію, щоб стати мігруючими і зазвичай знижуюче регулюють з'єднувальні білки (такі як E-кадгерин), набуваючи мезенхимальних властивостей, таких як альфа-гладком'язовий актин, віментин, матриксні металопротеїнази (ММР) і фактори транскрипції.

Дослідження поліпів і тканини контрольних пацієнтів демонструє, що CRSwNP може бути пов'язаний із підвищеними рівнями експресії ММР-1<sup>(215, 216)</sup>, ММР-2<sup>(215)</sup>, ТІМР-1<sup>(217, 218)</sup>, ММР-7<sup>(219, 220)</sup>, ММР-9<sup>(215, 217-219, 221-224)</sup>, пригніченням експресії ТІМР-2<sup>(221)</sup> та E-кадгерину<sup>(225-227)</sup>. Періостин зв'язується з декількома молекулами інтегрину, у тому числі  $\alpha V\beta 1$ ,  $\alpha V\beta 3$  та  $\alpha V\beta 5$ , на поверхні епітеліальних клітин, щоб підтримувати адгезію та міграцію епітеліальних клітин, а підвищений періостин слизової оболонки дихальних шляхів може бути корисним для виявлення CRSwNP 2-го типу<sup>(228-238)</sup> та астми<sup>(239)</sup>. Кім та ін. припустили, що основним клітинним джерелом періостину у випадку еозинофільних CRSwNP є опасисті клітини<sup>(240)</sup>. Незважаючи на це, було висловлено припущення, що аномалії оновлення і дозрівання епітелію можуть призвести до утворення незрілого нещільного бар'єра, значимого для патогенезу ХРС<sup>(230)</sup>. Даний фактор буде обговорюватися далі у розділі 5.2.2.3.3.

Фізичні бар'єри епітелію підтримуються міжклітинними з'єднаннями, особливо щільними контактами (TJ). TJ розташовані здебільшого апікально, з'єднані із цитоскелетом та інгібують рух розчинених речовин і води через парацелюлярний простір, тим самим встановлюючи полярність клітин<sup>(214)</sup>. Молекули TJ та функція епітеліального бар'єра у випадку ХРС можуть модулюватися різними внутрішніми і зовнішніми факторами, такими як алергени, які людина вдихає, мікробні або вірусні інфекції, цитокіни, гіпоксія або нестача цинку<sup>(214)</sup>. Деякі гени/молекули, такі як SPINK5, S100A7, S100A8/9, PCDH1, NDRG1, SPRR та р63 беруть участь у модуляції функції фізичного бар'єра у випадку ХРС<sup>(241)</sup>. Білок мембрани епітелію 1 (EMP1) – це білок TJ, який опосередковує проліферацію клітин, і було продемонстровано, що експресія його гена і білка нижча в епітелії носового поліпа порівняно зі слизовою оболонкою носа пацієнтів контрольної групи<sup>(242)</sup>. Сойка та ін. виявили зниження транс-тканинної резистентності у зразках біопсії, взятих у пацієнтів з CRSwNP, нарівні зі зниженням білків TJ<sup>(243)</sup>. Сузукі та ін. виміряли електричний імпеданс *in vivo* за допомогою вимірювача провідності тканини і виконали мікроскопію і qRT-PCR, виявивши, що електричний імпеданс не відрізняється між носовою раковиною і тканиною поліпа<sup>(244)</sup>. У поліпа спостерігалася тенденція до демонстрації більш високої експресії клаудину-1, але він продемонстрував більш низьку експресію трицелюліну, ніж носова раковина<sup>(244)</sup>. Джао та ін. провели оцінювання трансепітеліальної резистентності у зразках поліпа/слизової оболонки, культивовані за ALI, взятих у 17 пацієнтів з еозинофільним CRSwNP, 15 пацієнтів з нееозинофільним CRSwNP і 20 пацієнтів контрольної групи, і виявили, що цілісність епітеліального TJ-бар'єра у назальному епітелії порушена у китайських пацієнтів з нееозинофільним та нееозинофільним CRSwNP, і що TGF- $\beta$ 1 відіграє важливу роль у виникненні дефектів TJ-бар'єра<sup>(245)</sup>. Лі та ін. продемонстрували, що експресія епітеліальних ZO-1, клаудин-1, DSG1 та DSG2 у групі пацієнтів з CRSwNP та експресія клаудин-1, DSG1 та DSG2 у групі пацієнтів CRSsNP була суттєво нижчою порівняно з контрольною групою<sup>(246)</sup>. В цілому ці дані дають можливість припустити, що механічних бар'єр більше піддається проникненню у пацієнтів із ХРС.

Зв'язок між епітеліальними клітинами опосередковується через, наприклад, канали щілиноподібних з'єднань, що сформовані білками коннексину і полегшують зв'язок між суміжними клітинами у випадку гомеостазу та запалення<sup>(247)</sup>. Кім та ін. виконали імунофлуоресцентну мікроскопію і qPCR для біопсій слизової оболонки біляносових пазух, взятих у 11 пацієнтів з ХРС та 7 пацієнтів контрольної групи, і виявили підвищену експресію гена та/або білка коннексинів у випадку ХРС порівняно з пацієнтами контрольної групи<sup>(247)</sup>. Значимість патогенезу ХРС залишається незрозумілою.

Війки – це волосиноподібні органели на основі мікротрубочок, які мають фундаментальне значення для розвитку і фізіології багатьох органів. Мукоциліарний кліренс (МСС) та апікальні контактні комплекси між епітеліальними клітинами становлять механічний бар'єр між хазяїном і навколишнім середовищем, який забезпечує першу лінію захисту носа та біляносових пазух хазяїна. Скоординоване биття війок переносить насичений дебрисом слиз із дихальних шляхів у ротову частину глотки<sup>(248)</sup>. Генетичні та набуті дефекти мукоциліарного потоку з підвищеною в'язкістю слизу пов'язані з більшою частотою виникнення ХРС<sup>(69, 249)</sup>. Лі та ін. виявили структурні та функціональні аномалії війок, взятих у пацієнтів з CRSwNP<sup>(250, 251)</sup>. Цитокіни IFN- $\gamma$  та IL-13, але не IL-17, знижують диференціацію війчастих клітин і вторинне зниження частоти биття війок миготливого епітелію<sup>(251)</sup>. Ма та ін. культивували епітеліальні клітини і виявили, що втрата війок і зниження експресії WDPCP, білка цикліогенезу,

пов'язана із ХРС порівняно з контрольними зразками<sup>(252)</sup>. В цілому, ці дослідження вказують на те, що ХРС зазвичай пов'язаний із циліарною дисфункцією. Війки вкриті трансмембранними муцинами і зв'язаними глікозаміногліканами, які виключають слиз із перичиліарного простору і сприяють утворенню окремих шарів слизу<sup>(214)</sup>. Секреторні клітини виробляють муцини іншого класу — полімерні гелеутворюючі муцини. Двома основними гелеутворюючими муцинами дихальних шляхів є MUC5AC та MUC5B. Деякі секреторні клітини, відомі як секретуючі слиз або келихоподібні клітини, виробляють муцини і зберігають їх у легко візуалізованих сукупностях гранул муцину, у той час як інші клітини виробляють і секретують муцини (особливо MUC5B), але не мають виражених гранул<sup>(214)</sup>. Гелеутворюючі муцини секретуються у просвіт дихальних шляхів і відповідають за характерні в'язкоеластичні властивості шару слизового гелю. Тіпирнені та ін. визначили, що динамічні швидкості ниток слизу із субмукозних залоз, основного компонента МСС, були суттєво зниженими у пацієнтів із ХРС порівняно з пацієнтами контрольної групи<sup>(253)</sup>.

Поверхнево-активні речовини – це з'єднання, які знижують поверхневий натяг. Ель-Анвар та ін. виконали PCR та імуногістохімію на біопсіях нижньої носової раковини і слизової оболонки біляносових пазух, взятих у 30 пацієнтів із ХРС, 30 пацієнтів із первинним атрофічним ринітом та 20 контрольних осіб, і продемонстрували, що експресія гена А поверхнево-активного білка збільшувалася у випадку ХРС і знижувалася у пацієнтів з первинним атрофічним ринітом порівняно з пацієнтами контрольної групи<sup>(254)</sup>.

Рецептори розпізнавання образів (PRR) швидко виявляють мікробні та інші чужорідні молекулярні образи і або підтримують гомеостаз, або викликають імунні реакції. Toll-подібні рецептори (TLR1-TLR10), NOD-рецептори, RIG-подібні рецептори і дектини є одними із найбільш відомих молекул розпізнавання образів<sup>(214)</sup>.

Тенрот та ін. продемонстрували, що апікальний епітелій у носі експресує у великій кількості TLR3, TLR7, TLR9, RIG-I та MDA-5, і що стимуляція TLR-агоністів призводить до підвищеної регуляції декількох секретованих цитокінів<sup>(255)</sup>. Група виявила дефекти у TLR9-опосередкованому мікробному захисті у носових раковинах пацієнтів з CRSwNP, що частково може пояснити викликане вірусом зростання поліпа<sup>(126)</sup>. Дослідження поліпів та контрольної тканини демонструють, що CRSwNP може бути пов'язаний з підвищеними рівнями епітеліальної експресії TLR 2<sup>(256)</sup> та 4<sup>(256-258)</sup>. Активація фібробластів назального поліпа може відбуватися через TLR 2<sup>(181, 259, 260)</sup>, TLR 4<sup>(261, 262)</sup>, TLR 5<sup>(181)</sup> та TLR 9<sup>(263)</sup>, що може бути пов'язано з активацією В-клітин поліпа<sup>(264)</sup>. PRR сімейства NOD утворюють основний компонент інфламасоми, який є мультипротеїновим олігомером, який дозріває і секретує прозапальні цитокіни інтерлейкін 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$  та інтерлейкін 18 (IL-18)). Це призводить до появи піропрозу – форми запрограмованої прозапальної загибелі клітин, що відрізняється від апоптозу. Джарделеза та ін. виконали мікроскопію і PCR зразків поліпа/слизової оболонки пацієнтів з ХРС з/без біоплівки *S. aureus* і виявили участь сукупностей інфламасом та їхніх сигнальних шляхів у пацієнтів CRSwNP із біоплівками<sup>(265)</sup>.

Лін та ін. виконали мікроскопію та застосували метод ELISA для зразків поліпів/слизової оболонки пацієнтів з CRSwNP та контрольної групи і виявили, що NLRP3 (NACHT, LRR та PYD – домен, що містить білок 3) і каспаза-1 були надекспресовані у еозинофільному CRSwNP, і що сигнальний шлях інфламасом був посилений LPS, але пригнічений глібенкламідом, що дозволяє припустити, що інфламасома відіграє протизапальну роль у патогенезі еозинофільного CRSwNP<sup>(266)</sup>. Рецептори гіркокого смаку (T2Rs), також наявні на епітеліальних клітинах, функціонують

як неklasичні PRR. Це рецептори, зв'язані з G-білком (GPCR), які широко експресуються у епітеліальних мембранах дихальних шляхів хазяїна. T2R-опосередковані імунні реакції дихальних шляхів активуються бактеріальними хінолонами, а також ацилгомосериновими лактонами<sup>(267)</sup>, які секретуються грамнегативними бактеріями, у тому числі *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(268)</sup>. Аналізи груп зчеплення продемонстрували зв'язок між генетикою смакових рецепторів і ХРС<sup>(269)</sup>. І слизовий, і залозистий епітелій секретують велику кількість захисних молекул хазяїна (таких як поверхнево-активна речовина, лактоферин, дефенсин), які, як відомо, вбивають або нейтралізують мікроорганізми. Порушення цієї протимікробної дії може призвести до ризику виникнення колонізації або інфікування мікроорганізмами, що може бути пов'язано з патогенезом хронічного запалення дихальних шляхів. Вихідні рівні секретуються у слиз, і у випадку стимуляції PRR вироблення збільшується. Деякі дані свідчать про те, що зниження секреції деяких захисних молекул хазяїна пов'язане із ХРС<sup>(270)</sup>. Дослідження поліпів і контрольної тканини демонструє, що CRSwNP може бути пов'язаний зі зниженням рівнів експресії PLUNC, можливо, вторинним щодо втрати залоз, а також підвищеною експресією сурфактанту-В і альфа-дефенсину<sup>(265, 267, 271, 272)</sup>. Інгібітори протеаз регулюють протеази навколишнього середовища, які можуть порушити бар'єр, – вони обговорювалися у попередньому розділі, присвяченому алергенам (5.2.2.4).

#### **Вроджені лімфоїдні клітини**

Вроджені лімфоїдні клітини (ILC) – це ростки та лімфоцити, негативні за антигенними рецепторами, у тому числі природні клітини-кіллери (NK) та як мінімум три різних субпопуляції клітин (ILC1, ILC2, ILC3)<sup>(167)</sup>, які швидко виробляють цитокіни (IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-13, IL-17A, IL-22) у разі активації<sup>(273)</sup>.

У вказаній якості ILC можуть діяти як захисники першої лінії епітеліального бар'єра дихальних шляхів. ILC1, ILC2 та ILC3 відповідають субпопуляціям Th1, Th2 та Th17 відповідно<sup>(274)</sup>. Розвиток ILC2, найбільш вивчених із субпопуляцій ILC, контролюється актором транскрипції GATA-3, і вони виробляють IL-5 та IL-13<sup>(275)</sup>. У відповідь на жорстко регульовані локальні зовнішні стимули ILC можуть генерувати характеристики інших субпопуляцій – процес, відомий як пластичність<sup>(275)</sup>. ILC2 можуть дуже швидко зміщуватися у функціональні ILC1, що виробляють IFN- $\gamma$ , або ILC3, що виробляють ILC3, залежно від цитокінів і хемокінів, вироблених антиген-презентуючими клітинами або епітеліальними клітинами. Через ще невідомі тригери ця складна мережа сигналів може стати некерованою<sup>(275)</sup>. Описано кілька окремих попередників ILC (ILCP) з пан-ILC (які дають початок усім ILC) або обмеженими субпопуляціями потенціалами<sup>(273)</sup>. Як і де ці різні ILCP викликають більш дозрілі стійкі у тканині ILC залишається незрозумілим. Нещодавно було продемонстровано, що сигнали навколишнього середовища епігенетично впливають на шляхи диференціації канонічних ILC, створюючи значну функціональну пластичність<sup>(273)</sup>. Незважаючи на суттєву міжгрупову пластичність, кожна група ILC ймовірно відіграє певну фізіологічну роль і цитокіновий профіль, що описується як запалення 1-го і 2-го типу відповідно<sup>(276)</sup>. Клітини ILC1 реагують на віруси і внутрішньоклітинні бактерії, сприяючи розвитку реакції лімфоцитів Th1 та вивільняючи різні цитокіни, у тому числі IFN- $\gamma$ , який вважається канонічним цитокіном 1-го типу. Клітини ILC2 націлені на паразитів, сприяють відновленню тканин, а також опосередковують алергію. Вони сприяють розвитку реакцій 2-го типу і пов'язані із канонічними цитокінами 2-го типу IL-4, IL-5 та IL-13. Клітини ILC3 націлені на позаклітинні організми, сприяючи розвитку реакції Th17 та вивільняючи IL-17 та IL-22, канонічні цитокіни 3-го типу<sup>(277, 278)</sup>. Клітини ILC2



найкраще вивчені у випадку ХРС, відіграючи значну роль у еозинофільному CRSwNP та можливо у всіх типах ХРС, які демонструють запалення 2-го типу. ILC2 ймовірно є важливим джерелом цитокінів 2-го типу, які викликають запалення тканин. З іншого боку, хоча канонічні цитокіни 1-го і 3-го типів чітко наявні у тканинах деяких пацієнтів з ХРС, важливість і внесок клітин ILC1 та ILC3 залишаються незрозумілими. З точки зору епітеліальної передачі сигналів до клітин ІЛС у випадку ХРС, до ключових епітеліальних цитокінів, що стоять вище та ідентифіковані до сьогодні, входять ІЛ-25<sup>(279-281)</sup>, ІЛ-33<sup>(279-281)</sup> і тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP)<sup>(127, 279, 280, 282-284)</sup>. Вони активують клітини ІЛС2, а також інші типи клітин, що є фізіологічною реакцією на паразитів. Більш повне знання молекулярних механізмів, які регулюють розвиток ІЛС і ефektorних функцій, може дозволити краще зрозуміти їхню роль у випадку ХРС.

### **Нейтрофіли**

Нейтрофіли, також відомі як поліморфоядерні лейкоцити, становлять найбільшу кількість лейкоцитів у крові та є важливими для розвитку раннього фагоцитозу та знищення позаклітинних мікробів слизової оболонки<sup>(274)</sup>. Рекрутинг нейтрофілів значною мірою спричиняється мікробною стимуляцією (через рецептори розпізнавання образів) або сигналами пошкодження тканин, а також вивільненням ІЛ-8 епітелієм<sup>(285)</sup>. Під час реакції на бактеріальну або грибкову інфекцію вироблення нейтрофілів із кісткового мозку збільшується, що швидко призводить до підвищення їх рівнів у крові<sup>(274)</sup>. Нейтрофіли зазвичай живуть лише 1–2 дні, експресуючи рецептори для продуктів активації комплемента та антитіл, які вкривають мікробів<sup>(274)</sup>. Ці рецептори збільшують здатність нейтрофілів знищувати поглинутих мікробів. Роль нейтрофілів у патофізіології ХРС залишається незрозумілою, але вони виявляються у всіх або майже у всіх випадках, причому їх найбільші рівні у тканинах спостерігаються у пацієнтів з МВ<sup>(286)</sup>. Для інших форм ХРС відмінності залежать від етнічної приналежності, а також від наявності або відсутності поліпів у носовій порожнині. У мешканців Кавказу нейтрофільна інфільтрація може бути продемонстрована у випадку ХРС, причому дещо нижчі рівні спостерігаються у пацієнтів з CRSsNP, ніж у пацієнтів з CRSwNP. Тим не менше у цілому ступінь нейтрофільного інфільтрата порівняння між CRSsNP та CRSwNP, на відміну від еозинофільного інфільтрата, який суттєво нижчий у випадку CRSsNP. Внаслідок цього було висловлено припущення, що CRSsNP є більш чітко нейтрофільним процесом, у той час як CRSwNP є більш еозинофільним процесом, виходячи із відносного ступеня інфільтрації тканин<sup>(286)</sup>. Було висловлено припущення, що у субпопуляції пацієнтів з CRSwNP з відносно низькою еозинофільною інфільтрацією нейтрофіли можуть бути головним патологічним драйвером захворювання, аналогічно до «нейтрофільної» астми<sup>(287)</sup>. У дослідженнях поліпів у китайських пацієнтів, хоча і нейтрофільна, і еозинофільна інфільтрації були зниженими у порівнянні з поліпами у пацієнтів — жителів Кавказу, ступінь зниження еозинофілії був набагато більш вираженим, що дозволяє припустити, що ці поліпи відносно нейтрофільні<sup>(288, 289)</sup>. Імунологічне профілювання пацієнтів – жителів Азії із CRSsNP продемонструвало сильне запалення 2-го і 3-го типів з домінантними маркерами, пов'язаними з нейтрофілами, які були пов'язані із розповсюдженістю захворювання<sup>(290)</sup>. Нейтрофіли найбільше керуються цитокінами 3-го типу, а їхні інфільтрати часто співіснують разом із цитокінами 2-го типу, що керуються цитокінами, що дозволяє припустити можливість того, що ця тканинна нейтрофілія може відображати накладену фізіологічну реакцію проти мікробіоти у пацієнтів з ХРС<sup>(286, 290-292)</sup>. Клінічно це може пояснити деякий ступінь стійкості до кортикостероїдів, що спостерігається у деяких формах ХРС<sup>(293)</sup>.

Роль нейтрофілів у патогенезі ХРС незрозуміла, але ці клітини мають здатність до дегрануляції з пошкодженням тканини, у тому числі до деякої втрати цілісності бар'єра. Крім того, схоже до макрофагів<sup>(286, 291)</sup>, нейтрофіли можуть диференціюватися від фагоцитарного типу N1 у форму нейтрофілів N2 в умовах наявності цитокінів 2-го типу. Серед інших факторів нейтрофіли N2 виділяють онкостатин M (OSM), що є важливим для відновлення епітелію та гомеостазу<sup>(291, 293, 294)</sup>. Припускається, що OSM діє на ранніх стадіях відновлення епітелію, але надлишкова кількість або ослаблення подальших сигналів були пов'язані з дефектною регенерацією бар'єра<sup>(292, 295)</sup>, допомагаючи керувати ХРС 2-го типу<sup>(293)</sup>.

### **Моноцити**

Кількість моноцитів у крові менша, ніж нейтрофілів, і вони також поглинають мікроби у крові та тканинах<sup>(274)</sup>. Під час запалення моноцити витікають із судин у тканину і диференціюються у макрофаги, які можуть вижити протягом тривалого часу, навіть протягом років<sup>(274)</sup>. Макрофаги існують у всіх з'єднувальних тканинах і органах тіла, виконуючи різноманітні функції, що яких входять видалення частинок, первинна реакція на патогени, гомеостаз тканини, координація адаптивної імунної реакції, запалення і відновлення тканин<sup>(296)</sup>. Існує два типи активованих макрофагів: M1 та M2. Макрофаги M1 є домінуючим фенотипом, який спостерігається на ранніх стадіях запалення, і активація здійснюється цитокінами 1-го типу, які викликають прозапальну реакцію, необхідну для знищення внутрішньоклітинних патогенів. Альтернативний шлях керується цитокінами 2-го типу у локальному середовищі, що призводить до активації макрофагів M2; цей процес важливий для захисту проти гельмінтів, гуморального імунітету і відновлення тканин. Перетворення у статус M2 може бути важливим у випадку CRSwNP 2-го типу, а CCL23 може бути ключовим хемокіном для рекрутингу макрофагів у поліп, які потім перетворюються у M2 у середовищі цитокінів 2-го типу<sup>(297)</sup>. Ці макрофаги M2, ймовірно, мають ослаблену здатність до фагоцитозу, а також секретують високі рівні CCL18 — цитокіна, який, як відомо, має хемотаксичну дію на дендритні клітини, «наївні» T-клітини і клітини Th2, усі з яких можуть робити свій внесок у патогенез CRSwNP<sup>(298)</sup>. Макрофаги M2 також є важливим джерелом фактора XIII-A у кавказьких пацієнтів, що викликає надлишкове відкладення фібрину і вторинний набряк тканин у поліпах носової порожнини<sup>(299-302)</sup>. Стосовно CRSsNP макрофаги не були широко вивчені, але їхній рівень часто підвищений, ймовірно, вони відіграють головну роль у запаленні ХРС 1-го типу. Макрофаги також можуть рекрутувати як еозинофіли, так і нейтрофіли в осередок запалення<sup>(299, 303, 304)</sup>.

### **Базофіли**

Базофіли – це гранулоцити, які виявляються в основному у кровообігу і, як відомо, відіграють роль в алергічних хворобах та імунітеті проти паразитів. Вони беруть участь у реакціях 2-го типу в цілому, можливо, слугуючи раннім джерелом стимуляції поляризації IL-4 у напрямку клітин Th2 (див. нижче)<sup>(167)</sup>. Їхня кількість особливо підвищена у стійких до аспірину поліпах, на відміну від поліпів у випадку N-ERD. Їхня значимість у випадку CRSwNP залишається незрозумілою.

### **Опасисті клітини**

Опасисті клітини присутні у всіх з'єднувальних тканинах, особливо під епітелієм, прилягають до кровоносних судин, і відіграють фізіологічну роль у вродженому імунітеті та загоєнні ран<sup>(305)</sup>.

Вони можуть бути активовані продуктами життєдіяльності мікроорганізмів, що зв'язують TLR, і компонентами системи комплемента в якості частини вродженого імунітету або антитілозалежним механізмом адаптивного імунітету. Гранули опасистих

клітин містять вазоактивні аміни, такі як гістамін, як викликають вазодилатацію та підвищену проникність капілярів, а також протеолітичні ферменти, ліпідні медіатори, хемокіни і цитокіни, які забезпечують захист проти гельмінтів, інших патогенів та отрут тварин, і які також відповідальні за ранній початок прояву алергічних симптомів за допомогою антиген-керованого перехресного зв'язування IgE<sup>(305)</sup>. В цілому, до «низхідного» впливу цього процесу входять набряк тканини, руйнування ЕСМ та зниження цілісності бар'єра. У випадку ХРС інтерес зосереджений на ролі небезпечних клітин у назальному поліпозі, зокрема в результаті здатності викликати, посилювати і підтримувати еозинофільне запалення за допомогою IgE-залежних та IgE-незалежних процесів<sup>(306)</sup>. Зокрема, локальний перехід класу IgE, спрямований проти найбільш розповсюджених аероалергенів, може опосередковувати активацію небезпечних клітин і сприяти подальшому еозинофільному запаленню у випадку CRSwNP, але не IgE-опосередковані механізми активації, такі як CD30L, також можуть відігравати свою роль<sup>(307)</sup>. Опасисті клітини нарівні із тромбоцитами (див. нижче) можуть бути джерелами прозапальних лейкотриєнів (cysLT) та простагладинів (PGD2) у випадку CRSwNP та N-ERD<sup>(308, 309)</sup>. Опасисті клітини у випадку CRSwNP локалізуються поблизу залозистої тканини поліпів, але клінічне значення є незрозумілим<sup>(310-312)</sup>.

Нещодавно здійснені клінічні випробування із застосуванням анти IgE для CRSwNP також продемонстрували ефективність, незалежну від системної алергії, що дає можливість припустити потенційну важливість небезпечних клітин, у всякому випадку, для підтипу пацієнтів з CRSwNP із локальним виробленням IgE<sup>(313)</sup>. В цілому, відносна вадливість небезпечних клітин у порівнянні з іншими типами клітин у патогенезі CRSwNP залишається незрозумілою<sup>(314)</sup>.

### ***Еозинофіли***

Еозинофіли відіграють важливу роль у відновленні тканин та імунному захисті, зокрема проти гельмінтів<sup>(274)</sup>. Еозинофіли є також важливим типом клітин у випадку астми, АР та ХРС; у минулому багато хто вважав, що ХРС є повністю еозинофільним захворюванням. Вважалося, що еозинофільне пошкодження слизової оболонки біляносових пазух є центральним патофізіологічним механізмом ХРС і головною ознакою хвороби<sup>(315, 316)</sup>. Проте завжди було зрозуміло, що існують нееозинофільні форми хвороби, і у деяких випадках ХРС демонстрував відносно мінімальну еозинофілію з переважаючим інфлюксом інших типів клітин<sup>(317)</sup>. Примітно, що розділення зразків тканин CRS на CRSsNP і CRSwNP продемонструвало, що тканинна еозинофілія в середньому була набагато вищою у поліпах<sup>(318, 319)</sup>. Ця тісна асоціація, незалежна від атопії, припускає, що еозинофіли можуть відігравати вирішальну роль для утворення поліпів, але зв'язок між CRSwNP та еозинофілією слизової оболонки не підтримується у поліпах азіатських пацієнтів або очевидній меншості поліпів жителів західних країн / жителів Кавказу<sup>(320, 321)</sup> порівняно з більшістю поліпів жителів Кавказу<sup>(322)</sup>. В цілому, ці дослідження свідчать про те, що еозинофіли не є абсолютно необхідними для наявності назального поліпозу або ХРС. Хоча може здатися, що даний факт знижує важливість цих клітин у випадку ХРС, нещодавно проведені дослідження продемонстрували, що тканинна еозинофілія корелює з відносно неблагополучним наслідком незалежно від наявності або відсутності поліпів<sup>(323, 324)</sup>. Отже, хоча еозинофіли не є необхідними для існування ХРС, вони ймовірно є біомаркером важкого захворювання, який важко піддається лікуванню, і можуть все же бути клітиною, яка опосередковує цей відносно неблагополучний прогноз<sup>(325, 326)</sup>. Таким чином, системні або тканинні біомаркери еозинофільного ХРС можуть відігравати важливу клінічну роль<sup>(327, 328)</sup>.

Загальний процес рекрутингу, активації та виживання еозинофілів у випадку ХРС значною мірою запускається епітеліальними цитокінами, екзогенними протеазами, білками комплемента, ейкозаноїдами, фактором стовбурових клітин і цитокінів 2-го типу<sup>(198, 284, 329-331)</sup>. До найважливіших розташованих вище клітинних джерел цитокінів 2-го типу у випадку ХРС входять клітини ILC2 та Th2<sup>(332)</sup>. Хоча патологічні ефекти активності еозинофілів у випадку ХРС незрозумілі, ймовірно дегрануляція спричиняє набряк тканин, відлущування епітелію та ймовірно деякий фіброз, як повідомлялося у випадку астми<sup>(333, 334)</sup>. Також було показано, що еозинофіли справляють захисну дію щодо хазіяна проти бактерій у місцях пошкодження бар'єра через утворення позаклітинних пасток, які також можуть справляти колатеральні негативні ефекти на цілісність бар'єра<sup>(335)</sup>. Механізм дегрануляції еозинофілів у випадку ХРС незрозумілий, але дані, отримані з досліджень інших тканин, дають можливість припустити, що перехресне зв'язування рецепторів для IgA є важливим пусковим механізмом<sup>(336)</sup>. Високі рівні IgA були визначені у поліпах носа, що дозволяє припустити, що цей імуноглобулін може відігравати ключову роль *in vivo*<sup>(337, 338)</sup>.

Зв'язок еозинофілії з резистентним захворюванням робить цю клітину потенційно важливою мішенню у випадку ХРС. Еозинофіли чутливі до стероїдів, що ймовірно пояснює хоча б деякі терапевтичні ефекти глюкокортикоїдів у випадку ХРС<sup>(339)</sup>. Подвійне сліпе дослідження з використанням пероральних кортикостероїдів продемонструвало клінічну ефективність і зниження рівня IL-5 та еозинофільного катіонного білка у носових секретах<sup>(340)</sup>. На жаль, системні стероїди мають широку дію на тканини, які призводять до значної частоти ускладнень. У нещодавно випущених документах був запропонований більш спрямований підхід, і у цих документах були визначені специфічні особливості активованих еозинофілів, варіації, які можуть потенційно бути націленими на зниження тканинної еозинофілії<sup>(328)</sup>. Дана концепція використовувалася у ранніх клінічних дослідженнях з використанням анти-IL-5 та у випадку CRSwNP з доказами зниження еозинофілії поліпів, а також клінічної ефективності<sup>(341)</sup>. Хоча у більшості пацієнтів з CRSwNP у Західних країнах демонструється цитокіневий профіль з еозинофілією поліпа<sup>(342-344)</sup>, лише приблизно половина продемонструвала значне зменшення розмірів поліпа у разі анти-IL-5 mAb терапії<sup>(341)</sup>. Крім того, нещодавно проведене дослідження з використанням перорального антиеозинофільного препарату декспаміпексолу продемонструвало >90% зниження вмісту еозинофілів у крові та поліпах у пацієнтів з CRSwNP без значного покращення симптомів або зменшення розмірів поліпа<sup>(345)</sup>. Такі результати дозволяють припустити, що, незважаючи на те, що еозинофіли є прогностичним маркером важкості захворювання, вони становлять лише частину патофізіології ХРС 2-го типу.

### ***Природні клітини-кіллери***

Природні клітини-кіллери (NK cells) – це тип цитотоксичних лімфоцитів, критично важливих для вродженої імунної системи. Природні клітини-кіллери розпізнають інфіковані клітини та клітини, які піддалися стресу, і викликають реакцію, знищуючи ці клітини і секретуючи цитокін IFN- $\gamma$ <sup>(274)</sup>, який активує макрофаги<sup>(274)</sup>. Природні клітини-кіллери не експресують імуноглобуліни або T-клітинні рецептори, антигенні рецептори B та T лімфоцитів. Під час активації (вірусами) інфікованих клітин, природні клітини-кіллери спорожнюють свої цитоплазматичні гранули<sup>(274)</sup>. Білки гранул проникають в інфіковані клітини і викликають апоптоз. Кім та ін. провели проточну цитометрію мононуклеарних клітин периферичної крові 18 пацієнтів з ХРС та 19 пацієнтів контрольної групи і виявили, що в порівнянні з контрольною групою ослаблена здатність природних клітин-кіллерів дегранулювати і виробляти цитокіни, такі як IFN- $\gamma$

та TNF- $\alpha$ , була пов'язана із CRSwNP, супутньою астмою та еозинофілією периферичної крові<sup>(346)</sup>. Дослідницька група також показала, що у порівнянні зі здоровими пацієнтами контрольної групи еозинофільний апоптоз, опосередкований природними клітинами-кіллерами, був значно знижений у пацієнтів із ХРС<sup>(347)</sup>. Сміт та ін. провели проточну цитометрію мононуклеарних клітин периферичної крові та зразків поліпів/слизової оболонки, взятих у восьми пацієнтів з CRSsNP, восьми пацієнтів з CRSwNP та восьми пацієнтів контрольної групи і виявили, що, порівняно з контрольною групою, синоназальні маркери цитотоксичності, гранзим В та перфорин, клітини CD8<sup>+</sup> Т, але не природні клітини-кіллери, були кількісно зменшені у пацієнтів з CRSsNP<sup>(331)</sup>. Інваріантні природні клітини-кіллери Т (іNKT) і пов'язані зі слизовою оболонкою інваріантні клітини Т (MAIT) експресують Т-клітинні рецептори дуже обмеженої різноманітності<sup>(327)</sup>. Клітини іNKT та MAIT розпізнають антигени, представлені мономорфними молекулами MHC класу 1 та MR1 відповідно. Обидва типи клітин (іNK і MAIT) були виявлені у шкірі та дихальних шляхах і можуть швидко виробляти цитокіни після активації<sup>(327)</sup>. Луукайнен та ін. стимулювали H3N2-вірусом спільний посів периферичних мононуклеарних клітин периферичної крові та епітелію носової порожнини, диференційованих із стовбурових клітин/клітин-попередників і виявили швидку активацію моноцитів, природних клітин-кіллерів та вроджених Т-клітин (клітин MAIT и  $\gamma\delta$  Т), пов'язуючи системні моделі та, можливо, надаючи можливість розробити спрямовані імунотерапевтичні терапії<sup>(328)</sup>. В цілому, вроджений імунітет має вирішальне значення для підтримання гомеостазу біляносових пазух, і скоріше за все, перерваний гомеостаз між мікробіотою та вродженою імунною системою хазяїна є ключовим явищем у випадку ХРС.

### **Тромбоцити**

Тромбоцити – це цитоплазматичні фрагменти, які у першу чергу бере участь у гемостазі. Крім того, оскільки вони швидко розповсюджуються на ділянки пошкодження, вони можуть потенційно модулювати запальні процесі шляхом взаємодії з ефекторними клітинами і секретування медіаторів<sup>(274)</sup>. Тромбоцити активуються та є головним джерелом прозапальних лейкотрієнів (cysLT) та простагладинів (PGD2) у випадку CRSwNP і зокрема N-ERD<sup>(348)</sup>. На основі вивільнених мікрочасточок, які можуть вказувати на ознаки клітинного пошкодження або патології, тромбоцити, а також опасисті клітини і базофіли, мали більш високий рівень активації у пацієнтів з N-ERD, ніж у пацієнтів з ХРС. Проте в цілому все ще незрозуміло, чи відіграє активація тромбоцитів безпосередню роль у розвитку реакцій, викликаних аспірином.

### **5.2.2.3.2. Механізми адаптивного імунітету**

Розділення вродженої та адаптивної імунних реакцій на окремі частини є штучним; *in vivo* ці дві гілки імунної реакції доповнюють одна одну, і різниця між ними нечітка. Але все-таки розділення між ними корисне для механістичного та часового пояснення імунного захисту через бар'єри слизової оболонки. Зокрема, якщо проникнення механічного та вродженого захистів досить сильне, адаптивна імунна реакція буде ініціюватися і підтримуватися; загальна реакція буде специфічною, щоб врахувати як специфіку походження, так і силу пошкоджуючого фактора. Взаємовплив цитокінів між епітеліальними клітинами (EC), вродженими лімфоцитами (ILC) і дендритними клітинами (DC) відіграє ключову роль у підборі правильної адаптивної реакції на чужорідні стимули. У здоровому стані цей фактор підтримує гомеостаз слизової оболонки з) переносимістю потенційних алергенів і коменсалів і 2) захистом проти патогенів без розвитку хронічного запалення. Адаптивний імунітет зазвичай поділяється на реакцію Т-клітин та реакцію В-клітин, і вони будуть обговорюватися у зв'язку з ХРС.

### ***Презентація антигена, дендритні клітини та активація Т-клітин***

Для стимулювання реакцій Т-клітин необхідно, щоб «наївні» Т-клітини розпізнали антигени, представлені дендритними клітинами, в умовах, які потребують наявності багатьох рецепторів та коstimулюючих молекул. Презентація антигена — це перехідна фаза від вродженої до адаптивної реакції та опосередковується в основному за допомогою дендритних клітин (DC)<sup>(274)</sup>. DC можуть активувати як вроджений, так і адаптивний імунітет шляхом захоплення антигена, презентації антигена незрілим Т-клітинам і секреції розчинних медіаторів запалення. На DC впливає колективна реакція цитокінів від ЕС або ILC, і це вважається найважливішим у формуванні диференціації Т-клітин<sup>(277)</sup>. Плазмоцитоїдні дендритні клітини зменшуються у пацієнтів з більш важким профілем 2-го типу, що свідчить про важливу роль цитокінового середовища у їхній функціональній реакції або про те, що плазмоцитоїдні дендритні клітини можуть пом'якшувати запальний процес, який виникає у поліпоїдній тканині<sup>(349, 350)</sup>. Женг та ін. показали збільшену експресію IL-17RB та ST2 на мієлоїдних дендритних клітинах, пов'язаних із посиленням місцевого запалення 2-го типу у поліпі<sup>(351)</sup>. Ші та ін. виявили окремі субпопуляції пошкоджених DC у випадку еозинофільного та неозинофільного CRSwNP, які можуть праймувати клітини Th2 та Th1/Th17 відповідно у цих ендотипах<sup>(352)</sup>. Лін та ін. дослідили функціональний статус дендритних клітин (DC) у поліпі/слизовій оболонці у 30 пацієнтів з CRSwNP і 10 пацієнтів контрольної групи і виявили інфільтрацію DC у NP, більшість із яких є зрілими дендритними клітинами, і що DC здатні взаємодіяти з Т-клітинами через коstimулюючий фактор CD40/CD40L<sup>(353)</sup>. Презентація антигена регулюється коstimулюючими молекулами. Запрограмована загибель клітин-1 (PD-1) є негативним регулятором Т-клітинних реакцій<sup>(354)</sup>. Кортекас Крохн та ін. виміряли експресію молекул шляху PD-1 за допомогою RT-qPCR тканини, взятої у 21 пацієнта з CRSwNP та 12 пацієнта контрольної групи, і виявили більш виражену експресію PD-1 у пацієнтів з CRSwNP порівняно з пацієнтами контрольної групи незалежно від atopічного статусу<sup>(354)</sup>.

Відповідно до цього високі рівні PD-L1 були пов'язані з еозинофільним CRSwNP у азійських пацієнтів у порівнянні з пацієнтами контрольної групи<sup>(355)</sup>. Хоча в цілому на даний момент існують лише обмежені дані, які підтверджують гіпотезу, що дефекти презентації антигена є важливими у патогенезі ХРС.

#### ***Т-клітини***

Т-клітини виконують багато функцій в імунному захисті, у тому числі захисті проти внутрішньоклітинної та позаклітинної інфекції<sup>(274)</sup>. Т-клітини активують і рекрутують ефекторні клітини, у тому числі фагоцити, знищують інфіковані клітини і допомагають В-клітинам у виробленні імуноглобуліну. Т-клітини пам'яті активні, як стійка форма вродженої активності на бар'єрних поверхнях, таких як слизова оболонка біляносових пазух.

Основна роль CD4+ Т-хелперів – надсилати сигнали іншим типам імунних клітин, у тому числі клітинам-кіллерам CD8+<sup>(274, 356)</sup>. Втрата функції Т-хелперів робить організм уразливим до широкого спектра інфекцій, як це було виявлено у випадку нелікованої ВІЛ-інфекції<sup>(274)</sup>. CD4+ Т-клітини можуть диференціюватися у різні субпопуляції ефекторних клітин, які виробляють різні набори цитокінів, що допомагають у захисті від різних типів мікробних інфекцій у тканинах, і четверту субпопуляцію, яка активує В-клітини у вторинних лімфоїдних органах: Th1, Th2, Th17 і фолікулярні хелперні Т-клітини<sup>(274)</sup>. П'ята субпопуляція Т-клітин є Т-регуляторним (Treg), що допомагає зупинити цей процес. Активовані клітини CD4+ виробляють суміш характерних цитокінів<sup>(274)</sup>. Субпопуляція Th1 викликається за допомогою ILC1, мікробів, які

поглинаються фагоцитами (в основному макрофагами)<sup>(356)</sup>. Клітини Th1 стимулюють опосередковане фагоцитами знищення поглинутих мікробів за рахунок секреції інтерферону-- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) і факторів некрозу пухлин - $\alpha$  та - $\beta$  (TNF- $\alpha$  та TNF- $\beta$ ), що призводить до активації макрофагів і підсилення презентації антигена, допомоги В-клітин та зміщення класів на вироблення підкласів IgG та локального запалення тканин і активації нейтрофілів<sup>(356, 357)</sup>. Клітини Th1 індукуються інфекцією паразитичними черв'яками і сприяють опосередкованому IgE, опасистим клітинам і еозинофілам знищенню цих паразитів за допомогою клітин ILC2<sup>(274, 358)</sup>. Клітини Th2 секретують цитокіни 2-го типу IL-4, IL-5 та IL-13, які здатні чинити важливі захисні дії, у тому числі ефекторні механізми еозинофілів, зміщення класу імуноглобулінів на IgE та IgG4 і вироблення слизу<sup>(359)</sup>. Цитокіни типу 2 також стимулюють альтернативний шлях активації макрофагів і «вимикають» класичний шлях, згаданий вище. Це завершує тривалі й потенційно небезпечні реакції. Альтернативні макрофаги M2 секретують фактори росту, які діють на фібробласти, збільшуючи синтез колагену і спричиняючи фіброз, сприяючи відновленню тканин. Клітини Th17 розвиваються в якості реакції на позаклітинні бактеріальні та грибові інфекції та спричиняють запальні реакції, знищуючи ці організми. Th17 стимулюють рекрутинг нейтрофілів і моноцитів і вироблення дефенсинів шляхом секреції IL-17A, IL-17F та IL-22.

CD4 + Т-клітини диференціюються і набувають різних функцій для боротьби зі специфічними патогенами, але також можуть адаптувати свої функції у відповідь на обставини, що змінюються<sup>(358, 360)</sup>. Хоча ця фенотипічна пластичність може бути потенційно шкідливою, викликаючи патологію, гнучкість Т-клітин також забезпечує важливі переваги, які привели їх до еволюційного збереження<sup>(360)</sup>. Дослідження реакції Т-клітин людини на мікробів розширили наше розуміння функціональної гетерогенності CD4 + Т-клітин, зокрема завдяки відкриттю окремої субпопуляції CD4, яка бере участь у реакції на мікобактерії та характеристиці двох типів клітин Th17, специфічних для позаклітинних бактерій або грибків<sup>(356)</sup>.

У випадку ХРС адаптивні шляхи діють неправильно, зазвичай це супроводжується надмірною або подовженою реакцією<sup>(361)</sup>. Як підтвердження цього кількість регуляторних Т-клітин (Treg) зазвичай знижується у випадку ХРС, і це інтерпретується як зниження активності Treg, що призводить до хронічності захворювання<sup>(362)</sup>. Однак для інших субпопуляцій клітин Th підвищена кількість була пов'язана із ХРС<sup>(363)</sup>. Підвищена кількість клітин Th2 та еозинофілів відмічалася у пацієнтів з CRSwNP західних країн, у той час як підвищена кількість Th1/Th17 і нейтрофілія була пов'язана з азійськими пацієнтами з CRSwNP і поліпами CF<sup>(343, 344, 363)</sup>. Проте з'являються нові дані, які дозволяють припустити, що розповсюдженість ХРС 2-го типу в Азії зростає<sup>(322)</sup>. Етіологічні фактори, що лежать в основі такого зміщення, невідомі та ймовірно складні. Тим не менше, швидкість цього процесу припускає зміни у впливах навколишнього середовища із вторинною епігенетичною мінливістю в якості головної причини. Важливо відмітити, що загальне зростання захворювання T2 спостерігалось у західних країнах, починаючи з початку 20-го століття, і зміни в Азії, ймовірно, проявляються у тих регіонах, в яких було прийнято більш західний спосіб життя. Подальше вивчення цих змін щодо ХРС у азійських пацієнтів в режимі реального часу може бути корисним для визначення ключових вирішальних факторів навколишнього середовища, які, якщо їх уникати, можуть призвести до зниження частоти виникнення ХРС.

CD4 + Т-клітини, які експресують Foxp3 і мають імуносупресивну активність, відомі як CD4 + Treg<sup>(274)</sup>. Tregs розвиваються у тимусі або периферичних клітинах під час розпізнавання власних антигенів і пригнічують активацію потенційно шкідливих

лімфоцитів, специфічних для цих власних антигенів. Вони також необхідні для підтримання переносимості та імунного гомеостазу<sup>(364-369)</sup>. Як згадувалося раніше, кількість Treg, судячи з усього, зменшується у випадку ХРС, і повідомлялося про аутоантитіла. Дослідження демонструють, що численні субпопуляції Th можуть бути активовані у одного й того самого пацієнта з ХРС, що цитокіни, які виробляються, можуть пригнічувати або збільшувати інші субпопуляції, і це може бути частиною нормальної імунної реакції або може впливати на курс лікування<sup>(342, 370)</sup>.

Клітини CD8<sup>+</sup>, що активуються антигеном та іншими сигналами, диференціюються у цитотоксичні Т-клітини (цитотоксичні Т-лімфоцити / CTL, Т-кіллерні клітини), що здатні знищувати інфіковані (особливо вірусами) клітини, які експресують антиген<sup>(274)</sup>. CTL також знищують злоякісні та інші пошкоджені клітини<sup>(274)</sup>. Т-клітини пам'яті рециркулюють із тканини у периферичну кров.

Як згадувалося раніше, рівні Т-клітин вищі у випадку ХРС, але співвідношення CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> Т-клітин також вище, що вказує на особливе збільшення популяції цитотоксичних Т-клітин<sup>(371, 372)</sup>. Проте будь-яка специфічна роль цитотоксичних Т-клітин у патогенезі ХРС залишається незрозумілою<sup>(372)</sup>.

Молекули клітинної адгезії, розташовані на поверхні клітини, беруть участь у зв'язуванні з іншими клітинами або з позаклітинним матриксом. Молекули адгезії на лейкоцитах, фібробластах та ендотелії судин сприяють діapedезу лейкоцитів із судин та міграції до ділянок із запаленням<sup>(373)</sup>. Підвищена експресія молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) в активованих еозинофілах пов'язана із діapedезом та інфільтрацією еозинофілів у тканину NP, і ймовірно ініціює також ремоделювання NP слизової оболонки<sup>(374)</sup>. Було продемонстровано, що експресія фібробластами молекули адгезії судинних клітин притягує еозинофіли і опасисті клітини, сприяючи спотворенню цитокінів 2-го типу, у той час як ICAM приваблює нейтрофіли і меншою мірою еозинофіли<sup>(375)</sup>. Експресія VCAM була найнижчою у контрольних групах, вищою у групі CRSsNP і найвищою у групі CRSwNP, у той час як експресія ICAM була підвищена в обох підтипах ХРС<sup>(375)</sup>. Ліганд L-селектину, адресин периферичних лімфатичних вузлів (PNA<sub>d</sub>) індукувалися переважно у носовій судинній сітці еозинофільних ХРС, допомагаючи рекрутуванню тканини із крові<sup>(376)</sup>. Незрозуміло, чи первинні дефекти у маркерах клітинної адгезії зокрема або рекрутування ефекторів в цілому відіграють будь-яку ключову роль у патогенезі ХРС. Зокрема, вищевказані результати можуть бути просто прогнозованим вторинним ефектом запалення тканини, наявного у слизовій оболонці пацієнта з ХРС. Тим не менше, це може привести до інноваційних методів лікування за рахунок обмеження інфлюксу еозинофілів і нейтрофілів у тканини біляносових пазух.

Гуморальний імунітет – це тип захисту хазяїна, опосередкований антитілами, які виробляються і секретуються В-клітинами і плазматичними клітинами, що функціонують як у кровообізі, так і у периферичних клітинах, таких як слизова оболонка синоназальних пазух<sup>(274)</sup>. Антитіла використовують свої антигенні ділянки (Fab) для зв'язування і блокування шкідливого впливу мікробів і токсинів. Зміщення ізотипу важкого ланцюга (класу) і дозрівання афінності підсилюють захисні функції антитіл<sup>(274)</sup>. Основними функціями антитіл є блокування або нейтралізація інфективності мікробів, мікробів оболонки і сприяння їхньому поглинанню НК-клітинами, активація (IgE) опасистих клітин та опосередкованих еозинофілами реакцій проти гельмінтозних паразитів, а також активація системи комплемента порівняно з фізіологічно тонуною секрецією секреторного IgA працюють разом з іншими вродженими захисними факторами та мукоциліарним потоком для обмеження колонізації слизової оболонки без



запалення, яке пошкоджує тканини<sup>(377)</sup>. Цей IgA має низьку афінність і генерується у незалежному процесі Т-клітин позафолікулярними В-клітинами. У випадку активного розриву слизової оболонки дихальних шляхів секреція IgA з більшою афінністю може збільшуватися, і у поєднанні з допомогою IgG виникає стійка запальна реакція<sup>(378)</sup>. Це Т-залежні імуноглобуліни з високою афінністю, що виробляються фолікулярними В-клітинами і плазматичними клітинами. IgG — це найбільш розповсюджені антитіла із чотирма підкласами (IgG1-4) із часом напівжиття 7–21 день. IgG виконує декілька ефекторних функцій: нейтралізує мікроби і токсини; опсонує антигени; активує класичний шлях системи комплемента; відповідає за явища цитотоксичності НК-клітин та інгібування клітин за принципом зворотного зв'язку<sup>(274)</sup>. IgD — це малозрозумілий ізотип антитіла, найбільше відомий у разі спільної експресії з IgM на наївних В-клітинах. Зміщення класу на IgE регулюється цитокінами 2-го типу, і цей імуноглобулін відіграє декілька важливих фізіологічних ролей, серед яких презентація антигена, збільшення виживання опасистих клітин, гомеостаз слизової оболонки і захист проти вірусів, бактерій, грибків і паразитів<sup>(312, 348, 379-383)</sup>. Fc-частини IgE та IgA часто розташовуються на опасистих клітинах та еозинофілах відповідно<sup>(274)</sup>. Селективні за антигеном сегменти можуть зв'язувати паразитів, стерично інгібуючи їхню активність проникати і уражати, а також призводячи до дергануляції, що може викликати запалення і деякий ступінь пошкодження тканин.

В-клітини та імуноглобуліни беруть участь у ХРС, а дефекти антитіл є найбільш розповсюдженими імунодефіцитами, зазвичай пов'язаними із CRSsNP<sup>(384)</sup>. Низький імуноглобуліновий захист може призвести до рецидиву гострої інфекції біляносових пазух і у результаті CRSsNP<sup>(385)</sup>. Проте у більшості випадків у CRSsNP немає дефіциту імуноглобуліну, і фактично у пацієнтів підгрупи CRSsNP наявні високі рівні IgD у тканинах, хоча будь-яка роль у патогенезі залишається незрозумілою. Активація В-клітин із надмірним виробленням локальних антитіл частіше пов'язана із CRSwNP<sup>(369-371, 386)</sup>. Було виявлено, що тканина поліпа у пацієнтів з CRSwNP містить високі рівні В-клітин, плазматичних клітин, фолікулів, що схожі на зародкові центри, і високі рівні IgA, IgM, IgG та IgE, які вказують на місцеве вироблення імуноглобулінів<sup>(337, 369-372, 387, 388)</sup>. Вироблення антитіл у пацієнтів з CRSwNP частково зумовлена підвищеними рівнями цитокіна BAFF (фактора активації В-клітин) у тканині поліпа носової порожнини<sup>(389)</sup>. Окрім проліферації В-клітин, BAFF також був пов'язаний зі зміщенням класу ізотипу на IgE та IgA, а також розвитком аутоімунних імуноглобулінів. Першими, хто це продемонстрував, були Тан та ін., з підвищеними рівнями анти-dsDNA IgG та аутоантитіл IgA у поліпах носової порожнини у порівнянні з контрольними групами, що наводить на думку про роль аутоімунітету у пацієнтів з більшим ураженням у випадку CRSwNP<sup>(344)</sup>. Однією зі специфічних мішеней ймовірно є власний білок BP180, який є ключовим якірним білком у шкірі та слизовій оболонці носа. Рівень анти-BP180 антитіл був підвищеним у пацієнтів з CRSwNP, що може свідчити про аутоімунний спрямований вплив на епітеліальний бар'єр<sup>(343)</sup>.

Найчастіше участь у патофізіології CRSwNP брало місцеве антитіло IgE. Було продемонстровано, що підвищені рівні IgE у поліпах носової порожнини не залежать від системної атопії, викликаної BAFF зі зміщенням місцевого класу, можуть спричинити неблагополучний прогноз та корелюють із наявністю IgE проти стафілококових суперантигенних токсинів. Ці токсини мають здатність діяти як суперантигени В- і Т-клітин у поліпах носової порожнини, сприяючи поліклональній реакції IgE<sup>(390)</sup>. Дослідження продемонстрували, що IgE у поліпах носової порожнини є поліклональним

і може запускати дегрануляцію опасистих клітин, що може свідчити про значну роль IgE у патофізіології цієї підгрупи пацієнтів з CRSwNP<sup>(391)</sup>.

Терапевтичний потенціал анти- IgE у випадку назального поліпозу був нещодавно продемонстрований у пацієнтів з CRSwNP<sup>(313, 384)</sup>.

Схоже до IgE, IgG4 є малим підтипом IgG, вироблення якого також регулюється цитокінами 2-го типу (IL-4 и IL-13). Локальна експресія IgG4 є високою у разі наявності еозинофільного ХРС, з більш високим рівнем IL-2, плазматичних клітин, В-клітин та активованих CD8+ Т-клітин. Система комплемента є набором циркулюючих білків та білків клітинних мембран, які відіграють важливі ролі у захисті хазяїна проти мікробів та опосередкованого антитілами ураження тканин<sup>(274)</sup>. Комплемент сприяє антитіло-опосередкованому лізису мікробів, але може призвести до пошкодження тканин, особливо у випадках задіяння автоімунітету. Сьогодні наявні лише слабкі докази на користь дефекта комплемента, пов'язаного із патофізіологією ХРС<sup>(366-368)</sup>. Докази надмірної активації комплемента у випадку ХРС є більш переконливими, що може свідчити про важливість антитіло-опосередкованих явищ у патофізіології ХРС, які, можливо, пов'язані з автоімунітетом<sup>(384)</sup>.

### 5.2.2.3.3. Інші запальні механізми

Ремоделювання визначається як патологічне відновлення пошкоджених клітин, і ці процеси широко описані у випадку захворювання нижніх дихальних шляхів. У випадку ХРС також відбувається ремоделювання, і до відзначених змін входять фіброз, потовщення базальної мембрани (ВМТ), гіперплазія келихоподібної клітини, патології епітеліального бар'єра та утворення поліпів, остит і антиогенез<sup>(392, 393)</sup>. Вважалося, що паттерни ремоделювання розділяються залежно від наявності або відсутності поліпів, проте виразні відмінності важко чітко продемонструвати<sup>(394)</sup>. Такі здобуті відомості ілюструють обмеження цієї класифікації, і тепер ХРС розглядається як гетерогенне захворювання, зумовлене багатьма запальними механізмами або ендотипами. Основна робоча гіпотеза у випадку захворювання верхніх дихальних шляхів полягає у тому, що запалення призводить до ремоделювання цитокінами, медіаторами, ензимами та іншими факторами, які визначають паттерн ремоделювання. По суті, результат визначатимуть тривалість і тип запалення. Альтернативна гіпотеза полягає у тому, що запалення і ремоделювання незалежні, залишаються життєздатними, хоча сьогодні така гіпотеза не підтверджена як мінімум щодо верхніх дихальних шляхів<sup>(395)</sup>.

У дослідженні були спроби зв'язати цитокіни та інші тканинні маркери зі змінами при моделюванні у випадку ХРС. В якості маркера ВМТ і фіброзу був запропонований періостин<sup>(238)</sup>. ВМТ також був пов'язаний із тривалістю запалення незалежно від наявності тканинної еозинофілії<sup>(393, 396)</sup>. TGF- $\beta$  був найбільше пов'язаний з фіброзом, але IL-13 і остеопонтин також спостерігалися при ВМТ і фіброзі<sup>(395, 397-399)</sup>. Фіброз також може бути вторинним по відношенню до операційної травми, що ускладнює інтерпретацією результатів.

Зміни в епітеліальному бар'єрі під час ремоделювання викликали великий інтерес з моменту публікації останнього EPOS. Як обговорювалося у розділі 5.2.2.3.1., епітеліальний бар'єр ймовірно ослаблений у багатьох формах ХРС, що призводить до збільшеної проникності для чужорідного матеріалу, що дозволяє припустити, що це явище є раннім фактором у патогенезі ХРС. Хоча специфічні слабкі місця були виявлені (див. розділ 5.2.2.43.1.), основна причина (причини) незрозуміла(-лі). Існують деякі дані, що вказують на генетичні та епігенетичні фактори, пошкодуючі фактори, пов'язані з навколишнім середовищем, у тому числі патологічну мікробіому або ураження вірусами, і, можливо, системні дефекти передавання сигналів гормонів, які

можуть слугувати пермисивними факторами у патогенезі ХРС<sup>(218, 400)</sup>. Як тільки запальні цитокіни почали формуватися у випадку ХРС, вони також починають викликати підвищену проникність бар'єра – ефект, який найтісніше пов'язаний із запаленням 2-го типу, але ймовірно може виникати і у випадку інших типів цього захворювання<sup>(240, 243, 401, 402)</sup>. Ніщо із перерахованого вище не можна розцінювати як ремоделювання, але епітеліальні клітини піддаються оновленню і відновленню після ушкодження за допомогою процесу, до якого входить взаємодія з фібробластами, яку називають епітеліально-мезенхімальним переходом (EMT). За здорових умов це призводить до підтримання бар'єра у нормальному стані, але у випадку деяких форм ХРС цей процес є патологічним, що призводить до епітеліального ремоделювання у бік акантозу, акантолізу та бар'єра з високою проникністю<sup>(400)</sup>. Процесом EMT керують багато факторів, у тому числі WNT, різновиди активного кисню, протеази, NIF1, IL-13 Епірегулін, Онкостатин М та, окрім інших, IL-1<sup>(207, 230, 373, 374, 377, 403)</sup>. Існують деякі дані стосовно того, що стовбурові клітини в епітелії зберігають пам'ять стосовно хронічного незрілого стану EMT у випадку важкої форми ХРС 2-го типу<sup>(228)</sup>. Ця форма ремоделювання може призвести до руйнування бар'єра із помітно збільшеним доступом до антигена, що вказує на можливість наявності механізму випереджувального ефекторного сигналу, в результаті чого руйнування бар'єра призводить до більшого запалення, що прискорює пошкодження бар'єра, а згодом – запалення<sup>(404)</sup>. Дана концепція ремодельованого, незрілого, дуже проникного бар'єра найтісніше пов'язана із ХРС 2-го типу і може пояснити більш високу неефективність лікування у разі застосування традиційної терапії. Для обмеження рецидиву може знадобитися спрямований вплив на зруйнований бар'єр<sup>(405)</sup>. Поліпоз носа пов'язаний із вираженим набряком тканин, зменшеним рівнем колагену та деградацією позаклітинного матриксу, можливо, через дисбаланси активності металопротеїнази<sup>(406)</sup>. Порушення системи згортання також були пов'язані з утворенням поліпів, у тому числі фактор Х, тканинний фактор і тромбін<sup>(407-409)</sup>. Додаткові дослідження показали, що перехресно зшитий фібриновий матрикс є ключовим компонентом поліпів. Було висловлено припущення, що цей матрикс втягує рідину, яка входить до маси поліпа. Шлях починається із запалення, яке призводить до витікання фібриногена, крім інших білків плазми крові, із судинної системи у тканини, де компоненти системи згортання каталізують утворення «згустку» фібринового матриксу. В нормальних умовах плазміноген активується t-PA (тканинним активатором плазміногена) для утворення плазіну, який під впливом ферментів розщеплює фібриновий матрикс на димери. Цитокіни 2-го типу інгібують активність t-PA, тому за наявності високих рівнів запалення 2-го типу матрикс буде зберігатися і рости<sup>(300)</sup>. Власні рівні t-PA варіюються у тканинах, і вони є особливо низькими у клітинах гратчастого лабіринту, що є можливим поясненням цієї ділянки в якості місця виникнення поліпів носової порожнини, яке спостерігається найбільше.

Фактор коагуляції XIII-A також продемонстрував спричинення надмірного відкладення фібрину у поліпах носової порожнини, ймовірним джерелом також є макрофаги M2<sup>(302)</sup>. Також у відкладенні фібрину можуть відігравати роль еозинофіли у пацієнтів з N-ERD через експресію L-селектину<sup>(410)</sup>. До сьогодні відкладення фібрину було продемонстровано лише у поліпах, взятих у пацієнтів із запаленням 2-го типу. Дослідження, зроблені зовсім нещодавно, показали, що широке зниження фібринолітичних шляхів за рахунок інгібування протеаз пояснює накопичення фібринового матриксу у випадку CRSwNP<sup>(411)</sup>.

Тканинний ангиогенез – складне явище, яке призводить до росту нових кровоносних судин внаслідок мікроциркуляції. Відомо, що цей процес відіграє

вирішальну роль у рості пухлин, а також у деяких доброякісних захворюваннях<sup>(412)</sup> і може розглядатися як форма ремоделювання у випадку ХРС. Ангіогенез регулюється інфекцією та імунними клітинами VEGF, VEGFR-1, Ang-1, Ang-2, Tie-2A, Tie-2B, SDF-1 $\alpha$ , а експресія SDF-1 $\beta$  mRNA значно вища у пацієнтів з CRSwNP у порівнянні з контрольною групою<sup>(412)</sup>. Луукайнен та ін. виконали імуногістохімію, підраховали щільність лімфатичних судин слизової оболонки і тканини поліпа у 120 пацієнтів і виявили, що низька, абсолютна і відносна щільність судин та лімфатичних судин була пов'язана із CRSwNP та тканинами антрохоанального поліпа (АСР) порівняно з нижньою носовою раковиною у пацієнтів контрольної групи<sup>(413)</sup>. Це спостерігалось також у ділянці джерела запалення. Більш висока щільність лімфатичних судин ймовірно пов'язана з рецидивом поліпа<sup>(413)</sup>. І навпаки, Мостафа та ін. виявили високу щільність лімфатичних судин у перехідній зоні між слизовою оболонкою біляносової пазухи та ніжкою АСР порівняно з пацієнтами контрольної групи<sup>(414)</sup>. Що стосується інших факторів розу, розбіжності були присутні у шляхах EGF у пацієнтів з ХРС та здорових осіб, а також у пацієнтів CRSsNP та CRSwNP<sup>(415)</sup>. Експресія MUC8 та MUC5B, викликана GF-1, регулюється активацією сигнальних шляхів ERK1 та p38 MAPK в епітеліальних клітинах дихальних шляхів людини<sup>(416)</sup>. Системи PDGF відіграють важливі ролі у патогенезі поліпів. У процесі розвитку поліпа PDGF, отриманий від фібробластів, може бути важливішим, ніж PDGF, отриманий від MNC<sup>(417)</sup>.

Остит був описаний у випадку еозинофільного CRSwNP і ймовірно є результатом інфекції та формування біоплівки<sup>(418)</sup>. Знижена кількість проостеобластичної передачі сигналів BMP слизової оболонки сильно і значно пов'язана з підвищеним оститом у випадку CRSwNP<sup>(419, 420)</sup>. Наявні фенотипічні відмінності в адгезії та мінералізації у пацієнтів з ХРС порівняно з пацієнтами контрольної групи<sup>(419)</sup>. Різні сигнальні шляхи беруть участь в оститі у випадку ХРС та активуються сигнальним шляхом TGF- $\beta$ /Smad у пацієнтів з CRSwNP порівняно з TGF- $\beta$ /Smad-незалежним сигнальним шляхом у випадку CRSsNP<sup>(418, 420)</sup>. В цілому, шляхи тісно пов'язані із запаленням слизової оболонки, вивчені набагато менше, ніж імунна система. Можливо, вони відіграють роль у випадку ХРС і заслуговують на їх подальше дослідження.

Невральна функція тісно пов'язана з інфекцією<sup>(421)</sup> та імунною системою. Дисфункціональна іннервація може відігравати роль у патогенезі CRSwNP і частково пояснювати втрату нюху. Ву та ін. виявили, що аксональний пошук шляху та шляхи неврального фактора росту суттєво ослаблені у випадку еозинофільного CRSwNP<sup>(422)</sup>. Підвищені рівні TRPV1 у випадку супутньої астми та алергії можуть проявляти свою функцію у випадку CRSwNP<sup>(259)</sup>. Речовина P вивільнялася із сенсорних нейронів та назальних епітеліальних клітин людей/мишей протягом 15 хвилин локальної стимуляції TLR7<sup>(423)</sup>, що підкреслює принципово нову роль сенсорних нейропептидів як гострих та локальних медіаторів запалення, викликаного патогенами, що швидко примують вроджений імунний захист у дихальних шляхах. Нейтотрофін-3, нейротрофічний фактор, був пов'язаний із CRSwNP порівняно із контрольною групою<sup>(424)</sup>. Нейрональна дисфункція була запропонована в якості ендотипу хронічного риніту, але також ймовірно, що ці механістичні шляхи також відіграють роль і у випадку ХРС<sup>(425)</sup>.

#### 5.2.2.4. Висновки і потреби у перспективі

Широкий спектр екзогенних агентів вдихається через ніс та взаємодіє зі слизовою оболонкою носа – це процес, який починається від народження, зі швидкою колонізацією вірусами, бактеріями і грибками. У здорових людей слизова оболонка слугує відносним бар'єром, який обмежує та регулює взаємодію навколишнього середовища та імунної системи хазяїна, – процес, який ймовірно корисний для хазяїна у

багатьох випадках, у тому числі розвитку переносимості, генерації важливих метаболітів та конкурентному інгібуванні патогенів<sup>(136)</sup>. У здорових пацієнтів, коли бар'єр пошкоджений, генерується специфічна самообмежувальна фізіологічна імунна реакція, що характеризується клітинним та цитокіновим репертуаром, що спрямовані на патоген(-и). Хоча реакція *in vivo* набагато складніша, на базовому рівні імунітет 1-го типу спрямований на віруси, 2-го типу – на паразитів, 3-го типу – на позаклітинні бактерії та грибки, усуваючи патогени і відновлюючи цілісність бар'єра. У випадку ХРС сучасна робоча гіпотеза полягає у тому, що проникнення через бар'єр, можливо, за рахунок альтернативного механізму, призводить до хронічної запальної реакції, яка все ще використовує шляхи 1-го, 2-го або 3-го типів окремо або у комбінації. Імунні реакції у випадку ХРС бувають: а) динамічними і неоднорідними, ймовірно, такими, що проявляють пластичність; б) не самообмежувальними (такими, що залишаються активними протягом місяців або років); с) без чіткої відповідності провокуючим агентам; і d) такими, що часто пов'язані з різними типами ремоделювання тканин, ймовірно пов'язаних із типом запалення. На даний момент немає доказів на користь специфічного домінантного патогена і, базуючись на обмежених доказах, доступних на даний момент, імунологічна реакція є поліклональною, спрямованою на антигени, отримані із багатьох організмів, у тому числі бактерій носової порожнини<sup>(168, 172)</sup>. У деяких важких рецидивуючих випадках ХРС автоантигени також стають мішенню, але розвиток автоімунітету в основному розглядається як явище, вторинне до хронічного процесу<sup>(367)</sup>.

Багато питань залишилися без відповіді, у тому числі механізми ініціювання ХРС, але припускається, що це є результатом комбінації стрес-факторів навколишнього середовища, генетичної сприйнятливості та випадкових явищ, які спільно сприяють проникненню через бар'єр.

Хоча сутність, інтенсивність та послідовність впливів, ймовірно, більш значні у запуску ХРС, докази, що підтверджують роль специфічних факторів навколишнього середовища, залишаються значною мірою непрямими, оскільки загальноприйнятої експериментальної моделі ХРС на тварині не існує. Генетична варіативність хазяїна, зокрема, що регулює епітелій синоназальних пазух та імунну реакцію, також відіграє важливу роль, але зважаючи на те, що вік початку розвитку ХРС зазвичай припадає на п'ятий десяток, з точки зору причиновості ймовірно переважають впливи факторів навколишнього середовища та епігенетичні ефекти. На даний момент було проведено порівняно небагато високоякісних генетичних досліджень, але під час використання астми, набутої у дорослому віці, в якості моделі задіяно декілька генів, кожний із яких зазвичай забезпечує відносно невелику величину ефекту, і більшість із них відіграють функціональні ролі щодо епітеліального бар'єра та імунної реакції<sup>(426)</sup>. МВ с мутацією гена CFTR є яскравим винятком, який демонструє сильний зв'язок гомозиготної форми мутації із ХРС, який виник у дитинстві<sup>(427)</sup>. Наявність гетерозиготної мутації також пов'язана із сигналом ХРС, хоча і менше, ніж клінічний CF, і зазвичай проявляється у дорослому віці<sup>(428)</sup>. Припускається, що порушення мукоциліарного потоку, що спостерігається у разі мутації CFTR, посилює вплив мікробів, які керують процесом<sup>(429)</sup>. Важливість CFTR у розвитку ХРС у дитинстві дає можливість припустити, що інші гени, пов'язані із бар'єром, можуть відігравати роль у початку ХРС.

Ідентифікація антигенів, які запускають ХРС, – це ще одна область, щодо якої у нас мало інформації. Обмежені доступні дані дають можливість припустити, що найбільш розповсюджені назальні бактерії, у тому числі *S. aureus*, є мішенню для імунної системи у випадку CRSwNP<sup>(172)</sup>. У випадку AFRS мішенню є також і грибки. І назальні бактерії, і

грибки повинні викликати імунну реакцію 3-го типу, проте майже 90% пацієнтів західних країн із CRSwNP (та більш ніж 50% пацієнтів із CRSsNP, які перенесли хірургічне втручання) демонструють суттєвий, якщо не переважаючий, профіль цитокінів, що вказує на те, що взаємодії між хазяїном і бактеріями керуються не лише механізмами 3-го типу<sup>(153, 342, 400, 430–434)</sup>. Хоча причина спотворення механізмів 2-го типу дуже незрозуміла, це дає можливість припустити, що деякі із взаємопов'язаних гіпотез, які використовувалися для пояснення атопії, у тому числі дисбіозу, можуть бути застосовані й у випадку ХРС 2-го типу. В якості альтернативи було запропоновано припущення, що *S. aureus* шляхом декількох патобіологічних механізмів, у тому числі суперантигенів, здатний зсувати імунну реакцію у напрямку 2-го типу<sup>(170)</sup>. Деякі дані також свідчать про те, що протеази навколишнього середовища та антипротеази хазяїна взаємодіють на поверхні слизової оболонки, встановлюючи поріг проникності бар'єра, а також спотворення імунної реакції у напрямку 2-го типу<sup>(196, 400, 435)</sup>. Одним із ключових шляхів спотворення 2-го типу може бути ген ALOX15, оскільки втрата варіабельності функції захищає від назального поліпозу<sup>(436)</sup>. Цей ген кодує фермент 15LO (15 ліпоксигеназу), який активується ІЛ-13 і сприяє експресії ексоктаксину 3 епітеліальними клітинами, ймовірно викликаючи тканинну еозинофілію у випадку CRSwNP<sup>(437)</sup>. Цей шлях також бере участь в ремоделюванні епітелію та створення хронічно незрілого проникного бар'єра<sup>(438)</sup>. І нарешті, крім зсуву 2-го типу, пацієнти із важким запаленням 2-го типу зазвичай стійкі до лікування з високою частотою рецидивів. Теоретично це може бути пов'язано зі змінами під час ремоделювання епітелію, які залишаються, незважаючи на лікування<sup>(112, 400, 404)</sup>.

Сьогодні через широку часову динаміку перед виникненням захворювання, складність впливів навколишнього середовища і відсутність багатьох сильних генетичних сигналів ентузіазм щодо дослідження етіології ХРС та його патогенезу спав. Більше того, методи лікування, спрямовані на боротьбу із висунутими в якості припущення факторами навколишнього середовища, не були дуже успішними у напрямку керування протікання ХРС. Як наслідок, інтерес змістився у бік вивчення механістичних шляхів (ендотипів), які виникають у самій тканині слизової оболонки біляносових пазух, що є протилежним до пошуку гіпотетичних причин. Цей зсув прискорився сучасною доступністю біологічних агентів, що націлені на молекули, які діють у цих шляхах. Теоретично інтенсивність та сутність ендотипу повинна відігравати ключову роль у визначенні ендотипу як об'єкта спостереження, клінічного протікання хвороби, реакції на терапію, паттерна ремоделювання у тканині та, ймовірно, наявності супутнього захворювання легень. У першому великому дослідженні, в якому були спроби визначити ендотипи ХРС за допомогою даних про тканини, був використаний модифікований груповий аналіз попередньо відібраних тканинних біомаркерів, у тому числі канонічні цитокіни 1, 2 і 3-го типів, маркери нейтрофілів, ІgE до суперантигенів стафілококу, альбумін, TGF-бета, ІЛ-6. и ІЛ-1b. Результати показали 10 ендотипів, у тому числі чотири, які були охарактеризовані як ІЛ-5-негативні та шість як ІЛ-5-позитивні. Із цих шести ендотипів у трьох вважався високий рівень ІЛ-5, також вони були найбільше пов'язані з астмою і наявністю поліпів<sup>(153, 166, 439)</sup>. Було виявлено кореляцію між інтенсивністю 2-го типу і наявністю астми та поліпів у носовій порожнині, але дані щодо симптомів, природного розвитку захворювання та реакції на терапію були відсутні. Друга широкомасштабна спроба визначити ендотипи і патерни тканин базувалася лише на патернах запалення 1, 2 і 3-го типу<sup>(342)</sup>. Різні можливі комбінації трьох типів запалення дають вісім ендотипів. У даному дослідженні втрата нюху була пов'язана із запаленням 2-го типу, як було показано раніше. Наявність

запалення 1-го типу було захисною реакцією на лицьовий біль, у той час як наявність гною було пов'язано із запаленням 3-го типу. Ці дві схеми класифікації є першими кроками до визначення точних механістичних шляхів, потенційно актуальних та активних у конкретного пацієнта. Запалення 2-го типу є найкраще вивченим явищем у випадку ХРС, і ймовірно, існують субендотипи, які варіюються не лише за інтенсивністю захворювання. В цілому, механістичні шляхи запалення 2-го типу у тканині у випадку ХРС з більшою ймовірністю відображають зчеплену перехресну сітку, а не лінійну прогресію<sup>(404)</sup>. Як результат, механізм, який призводить до фенотипу N-ERD, може бути окремим субендотипом 2-го типу з посиленою активністю простагладинів/лейкотрієнів. Пацієнти з AFRS, а також SE-IgE + можуть бути субендотипами, які більш тісно пов'язані з локальним виробленням поліклонального IgE. Як наслідок, дуже ймовірно, що ці субендотипи, якщо вони будуть підтверджені, будуть по-різному реагувати на різні доступні на сьогодні біопрепарати 2-го типу. І насамкінець, обидві схеми класифікації ендотипів ХРС мали один ендотип (> 10%) пацієнтів із ХРС, які перенесли хірургічне втручання, у яких не було вимірних маркерів запалення, що були б суттєво вищими, ніж фонові контрольні рівні.

Проте показники КТ і симптомів були такими ж, як для інших ендотипів<sup>(344)</sup>. Хоча механізм у цій групі незрозумілий, симптоми і набряклість слизової оболонки у групі ймовірно викликані механізмом, що відрізняється від традиційних шляхів запалення, пов'язаних із ХРС. Нейроімунна дисфункція за участі нейропептидів та іонних каналів, уже запропонована в якості ендотипу неалергічного риніту, також може бути дієвою і у випадку ХРС<sup>(425)</sup>.

Незважаючи на те, що з моменту входу останнього документа EPOS було закінчено багато проектів, все ще залишається багато запитань стосовно етіології, патогенезу та відповідних запальних механізмів. До завдань для майбутніх проектів входить досягнення кращого розуміння: 1) етіологічних факторів, які викликають ХРС, з метою профілактики захворювання; 2) патофізіологічних запальних механізмів і відповідних біомаркерів, з метою призначення спрямованої терапії; 3) молекулярні механізми ремоделювання бар'єра і тканин, які можуть відігравати свою роль у стійкості та рецидиві захворювання.

### **5.3. Встановлення діагнозу та диференціальний діагноз**

#### **5.3.1. Алергічний та неалергічний риніт**

Захворювання верхніх дихальних шляхів мають різний паттерн загальних симптомів, таких як назальна обструкція та виділення, що ускладнює диференціацію епідеміологічного діагнозу ХРС від алергічного та неалергічного риніту лише на основі симптомів. Більше того, не всі пацієнти із симптомами, які відповідають критеріям, мають ознаки захворювання, якщо діагноз доповнюється назальною ендоскопією та КТ.

##### **5.3.1.1. Алергічний та неалергічний риніт**

Алергічний риніт (AR) клінічно визначається як симптоматичне захворювання носа, спричинене внаслідок впливу алергена запаленням слизових перегородок, опосередкованим IgE. До симптомів входять ринорея (передня або задня), закладеність носа, свербіж у носі та чхання. Єдине визначення епідеміологічних досліджень відсутнє. У попередніх дослідженнях в анкетах використовувалися різні визначення.

Алергічний риніт — дуже розповсюджене захворювання<sup>(440-443)</sup>. У датському дослідженні з використанням анкети GA2LEN 29% населення страждало на алергічний риніт, висновок про який базувався на відповіді на запитання «Чи є у вас будь-який вид алергічного риніту, у тому числі сінна гарячка?» і 16% на ХРС, висновок про який базувався на основі критеріїв EPOS. У даному дослідженні ризик ХРС був суттєво

вищим у респондентів з діагнозом, встановленим лікарем як: ХРС (OR 6,83), АР (OR 2,87), астма (OR 2,36), неблагоприємна реакція у відповідь на прийом болезаспокійливих засобів (OR 2,34), висипання зі свербезом (OR 1,71) або активне куріння (OR 1,45).

Дані щодо рівня розповсюдженості неалергічного риніту менш численні й становлять 10–19%<sup>(444, 445)</sup>. Наскільки нам відомо, порівняльних досліджень щодо оцінки розповсюдженості симптомів у випадках ХРС, АР та NAR у документації немає.

### **5.3.1.2. Знімки КТ у випадку алергічного риніту у порівнянні з ХРС**

У групі із 216 у пацієнтів із ХРС пацієнти із позитивним результатом тесту *in vitro* на специфічний алерген більш високі загальні показники запалення біляносових пазух за результатами рентгенографії були відсутні<sup>(446)</sup>. Більше того, у пацієнтів лише з алергічним ринітом, лише з астмою або з обома цими захворюваннями у 58% із них були наявні деякі патології за результатами комп'ютерної томографії у порівнянні з 74% пацієнтів лише з астмою, 67% лише з ринітом у порівнянні з 20% у контрольній групі. У групі алергічного риніту за результатами КТ патології зустрічалися суттєво частіше у «блокаторів» (90%), ніж у «тих, хто чхає»<sup>(52%) (447)</sup>.

Центральний рентгенологічний паттерн захворювання слизової оболонки може бути пов'язаний із сенсibiliзацією до аероалергенів. Дана група може представляти підгрупу пацієнтів із CCAD в основному з алергічною етіологією<sup>(194)</sup> (див. також CCAD). Рівень розповсюдженості алергії у випадку ХРС може варіюватися залежно від фенотипу, причому між CCAD і AFRS зв'язок сильніший, ніж між CRSwNP та CRSsNP (див. 5.1 і 8.1).

### **5.3.1.3. Різниця між АР, NAR та ХРС**

Поєднання даних із різних досліджень в одній таблиці (табл. 5.3.1.), хоча і неповне, демонструє картину суттєвих часткових збігів симптоматики за розповсюдженістю та важкістю симптоматики.

Коскінен та ін.<sup>(448)</sup> порівняли діагностичну точність симптомів, ендоскопію та візуалізацію ознак у пацієнтів з CRSsNP та алергічним ринітом і створили систему оцінки вірогідності для CRSsNP. Вони також дійшли висновку, що суттєві часткові збіги симптомів існують. Найбільше значення області під кривою (0,93) було продемонстроване для балів за візуальною аналоговою шкалою лицьового болю/тиску  $\geq 4/10$ , що показало 60% чутливості та 95% специфічності для визначення групи CRSsNP ( $p < .001$ ). Рентгенологічні симптоми утрудненої прохідності остіомеатального комплексу показали 100% специфічність та 38% чутливості для визначення групи CRSsNP ( $p <$  найбільше значення області під кривою 001). У даному дослідженні ендоскопія додаткової практичної цінності не мала.

### **5.3.1.4. Висновок**

Розрізнити АР, NAR та CRS може бути дуже складно. Комбінація симптомів, результатів знімків КТ і, можливо, також результатів назальної ендоскопії може допомогти знайти правильний напрямок, але у випадку цих захворювань спостерігається суттєвий частковий збіг симптоматики.

### **5.3.2. Розлади сприйняття запаху**

Порушення функції нюху, як і лицьовий біль, є частиною чотирьох основних симптомів ХРС. Схоже до лицьового болю і на відміну від назальної обструкції та ринореї, порушення функції нюху не може бути пов'язане винятково із захворюванням біляносових пазух і таким чином має широкий диференціальний діагноз<sup>(449)</sup>.



Таблиця 5.3.1 Розповсюдженість та рівень важкості симптомів у випадку ХРС, AR та NAR (дані різних досліджень).

\* Усі значення перераховані за 10-бальною шкалою; \$ Дані Jaruvongvanich 2016(835); @ Дані Stuck 2015(836); # Дані Segboer 2018(837); Дані Koskinen(448). Пусті комірки: дані відсутні.

Симптом	Хронічний риносинусит		Алергічний риніт		Неалергічний риніт	
	Рівень розповсюдження (%)	Ступінь важкості	Рівень розповсюдження (%)	Ступінь важкості	Рівень розповсюдження (%)	Ступінь важкості
Назальна обструкція / Виділення	92	6.8	92 <sup>\$</sup>	2.7 <sup>*</sup>		5.8 <sup>#</sup>
Ринорея	80	5.8	86 <sup>\$</sup>	3.6 <sup>*</sup>		4.3 <sup>#</sup>
Стікання слизу з носоглотки	80	6.0	65 <sup>\$</sup>	5.3 <sup>\$</sup>		
Втрата запаху	84	6.8	30 <sup>@</sup>	0 <sup>@</sup>		
Лицьовий біль / тиск / головний біль	67	5		0.5 <sup>@</sup>		
Свербіж у носі / в області піднебіння			81 <sup>\$</sup>	6.8 <sup>\$</sup>		
Свербіж в очах	45	3.2	63 <sup>\$</sup>	2.4 <sup>*</sup>		2.3 <sup>#</sup>
Чхання	56	3.6	80 <sup>\$</sup>	4.2 <sup>*</sup>		4.0 <sup>#</sup>

Порушення функції нюху як симптом можна умовно поділити на змінення (якісне порушення), зниження або повну втрату (кількісні порушення). Пацієнти можуть скаржитися на лише якісні, кількісні або обидва прояви. Для встановлення правильного діагнозу необхідне виявлення точного симптому за допомогою опитування або вимірювання<sup>(450)</sup> (див. розділ 5.3.5.5).

### 5.3.2.2. Епідеміологія

Рівень розповсюдженості порушення нюху у загальній сукупності населення оцінюється у 3–5% у разі повної втрати запаху (аносмії) та 15–25% у разі часткового порушення (гіпосмії)<sup>(451, 452)</sup>. Ці дослідження надають надійні дані про те, наскільки часто, але не чому та з якої причини у людей спостерігається порушення функції нюху. Деякі з цих епідеміологічних подальших досліджень вказують на зв'язок між зміненою функцією нюху та підвищеною кількістю смертельних випадків або розвитком нейродегенеративних захворювань<sup>(453, 454)</sup>. Це підкреслює вимірювання рівня нюху як потенційну функцію біомаркера.

### 5.3.2.3. Причини і частота

У пацієнтів із порушенням нюху найважливішим питанням є причина проблеми зі сприйняттям запаху. Було запропоновано багато методів для класифікації порушення нюху, такі як провідні або сенсоневральні, периферичні або центральні. Недоліки цих класифікацій полягають у тому, що вони передбачають те, що місце та механізм порушення відомі, що не підтверджується сучасними знаннями у даній сфері. Документація щодо нюху дуже узгоджується із припущенням, що на сьогодні варто класифікувати порушення нюху відповідно до їх гіпотетичних причин<sup>(449, 455–462)</sup>. Причини порушень нюху, які визначаються найчастіше, перераховані на рис. 5.3.2.

У таблиці продемонстровано, що перші чотири найчастіші причини – посттравматичні, постінфекційні, пов'язані з ХРС та ідіопатичні порушення нюху – зустрічаються із дуже різною частотою незалежно від того, чи вони поступають зі спеціалізованих амбулаторних клінік, де лікуються порушення запаху і нюху, чи з клініки амбулаторного типу, відділення отоларингології. У звітах спеціалізованих клінік знижується частота порушень нюху, пов'язаних із ХРС, тоді як це ймовірно є однією із найчастіших причин, з якою стикається середньостатистичний лікар-отоларинголог.

#### 5.3.2.4. (Дис-)функція нюху у випадку ХРС

Функція нюху у випадку ХРС має дуже різний ступінь клінічного прояву, від відсутності порушень до повної втрати нюху. У документації також продемонстровано, що ступінь дисфункції нюху залежить від основної форми захворювання біляносових пазух. ХРС із поліпами у носовій порожнині є більш важкою формою, що частіше пов'язана із порушенням нюху, ніж будь-яка інша форма захворювання біляносових пазух<sup>(449, 463–467)</sup>. Механізм, що призводить до порушення нюху у випадку ХРС існує у двох варіантах: запальний і чисто механічний із обструкцією нюхової щілини<sup>(468, 469)</sup>. Запалення, характерне для ХРС, також змінює нюховий епітелій<sup>(468)</sup> з подальшим функціональним порушенням. Механічне блокування нюхової щілини також знижує нюх<sup>(469)</sup>. У більшості пацієнтів із ХРС із порушеннями нюху присутні обидва механізми, і механістичний погляд на порушення нюху є невідповідним. Це пояснює, чому не у всіх пацієнтів самих по собі присутній позитивний ефект щодо відновлення нюху після лише видалення поліпів хірургічним шляхом – їм також необхідне подальше лікування запального процесу.

Дисфункція нюху, пов'язана із ХРС, має деякі чіткі клінічні особливості, на які слід звернути увагу під час оцінювання, оскільки вони можуть допомогти визначити порушення нюху як синоназального у порівнянні з іншими причинами. Першою особливістю, яка виявляється в основному у випадку порушення нюху, є флюктуація скарги на порушення нюху<sup>(470–473)</sup>. Флюктуації майже ніколи не виявляються з посттравматичних, постінфекційних, вроджених або нейродегенеративних причин. Другим висновком, який частіше спостерігається у разі порушення нюху, пов'язаного із ХРС, є розрив між орто- та ретроназальною функціями нюху<sup>(474–476)</sup>. Хоча цей фактор не завжди присутній, деякі пацієнти із ХРС мають добре збережену ретроназальну функцію та виражають її як незмінне сприйняття аромату, у той час як їх ортоназальний нюх знижений або відсутній.

Таблиця 5.3.2. Деталі та характеристика симптомів щодо сприйняття нюху та їх частота у випадку ХРС.

Якісне порушення	Визначення/характеристики
Паросмія/тропосмія	Зміна запаху через джерело запаху. Найчастіше зустрічається після постінфекційних/посттравматичних порушень нюху. У випадку ХРС зустрічається дуже рідко.
Фантосмія/нюхові галюцинації	Зміна запаху незалежно від джерела запаху. Широкий диференціальний діагноз, у тому числі постінфекційні/травматичні, а також порушення внаслідок виникнення новоутворень, психіатричні та ідіопатичні порушення функції нюху. У випадку ХРС зустрічаються рідко, але виникнення можливе.
Нормальний нюх	Нормальна функція нюху
Гіпосмія	Зниження функції нюху. Запахи відчуються, якщо вони сильні/концентровані. У випадку ХРС зустрічається дуже часто.
Аносмія	Повна втрата функції нюху. Відчуття запаху відсутнє, навіть якщо він дуже сильний. Широкий диференціальний діагноз, але зустрічається часто у випадку важких форм ХРС.
Гіперосмія	Підвищена більш ніж у середньому задовільна функція нюху. Суб'єктивно спостерігається у випадку мігрені, вагітності та множинної чутливості до хімічних агентів, але рідко підтверджується психофізичними/об'єктивними вимірюваннями. Недостатня кількість документації. Не повідомляється у випадку ХРС.
Специфічна аносмія	Вибіркова втрата/нездатність відчувати певні запахи, у той час як всі інші запахи сприймаються нормально. Фізіологічний стан через різну експресію рецепторів нюху у людей. У всі нас є певні специфічні аносмії. Не пов'язане із ХРС.

Таблиця 5.3.3. Найчастіші причини дисфункції нюху залежно від їхньої гіпотетичної причини<sup>(449, 455-462, 473, 838, 839)</sup> та від того, де пацієнта було оглянуто (у спеціалізованій амбулаторній клініці, де лікуються порушення запаху і нюху, чи клініці амбулаторного типу, відділенні отоларингології).

Причина	Частота (огляд у спеціалізованій амбулаторній клініці, де лікуються порушення запаху і нюху)	Частота (консультації у клініці амбулаторного типу, відділення отоларингології).	Наявність змін (паросмія/фантосмія)
Пов'язана із ХРС (синоназальна)	6–21%	72%	рідко
Постінфекційна (URTI)	26–40%	11%	дуже часто
Посттравматична	16–39%	5%	часто
Ідіопатична	14–22%	6%	змінювано
Неврологічно-нейродегенеративна	1–2%	даних немає	змінювано
Вроджена	4–10%	1%	майже ніколи
Інші рідкісні випадки (напр., отруєння)	9–15%	5%	змінювано

URTI, інфекція верхніх дихальних шляхів.

Найбільш ймовірне пояснення — частково збережений ретроназальний доступ до нюхової щілини. По-третє, якщо тестування проводиться за допомогою тестів, які мають порогові величини та визначення (див. розділ 5.3.5.5), порушення функції нюху, пов'язані з ХРС, часто демонструють характерний паттерн низьких порогових величин і збережені визначальні показники<sup>(464, 477)</sup>. І нарешті, порушення функції нюху, пов'язане із ХРС, демонструє стероїдозалежне купіювання<sup>(478)</sup>, що є чітким індикатором порушення функції нюху, пов'язаної із запальним процесом. Дисфункція нюху, зворотна за допомогою системних стероїдів, також виявилася надійним предиктором післяопераційного результату щодо нюху<sup>(479-481)</sup>.

#### 5.3.2.5. Діагностика і оцінювання

Діагностика відсутності нюху складається з кількох етапів: анамнез пацієнта має вирішальне значення, і слід шукати усі вищезгадані елементи, такі як тривалість, супутні синоназальні симптоми, можливі флюктуації, зниження нюху та явища, які передують відсутності нюху (наприклад, травма або URTI) з метою встановлення граничних значень відсутності нюху (Табл. 5.3.3.). Для того, щоб оцінити вимірювану функцію нюху, слід виконати вимірювання функції нюху якомога повніше (див. розділ 5.3.5.5), оскільки просте опитування не є репрезентативним для того, що врешті-решт може бути виміряно<sup>(482-484)</sup>. І нарешті, слід обов'язково виконувати ретельну назальну ендоскопію. Якщо після виконання цих етапів гіпотетична причина залишається незрозумілою, перед тим, як заявити, що це може бути ідіопатичною проблемою, необхідно провести коротке системне випробування стероїдами та візуалізацію (КТ та МРТ), щоб виключити будь-яке приховане інтраназальне запалення (особливо у нюховій щілині) та запалення внутрішньочерепних елементів, які є поясненням дисфункції нюху.

#### 5.3.2.6. Лікування

Лікування дисфункції нюху, пов'язану із ХРС, є синонімічним лікуванню ХРС і обговорюється в інших розділах погоджувального документа.

У сучасній документації демонструється, що нюх в основному покращується з різними зареєстрованими ступенями успішності<sup>(463, 485)</sup>. Для постінфекційних, посттравматичних та вроджених порушень нюху реальне радикальне лікування

відсутнє. Проте було показано, що навчання сприйняттю запахів, регулярний і свідомий вплив запахів значно покращують функцію нюху, особливо у випадку постінфекційної та меншою мірою посттравматичної дисфункції нюху<sup>(486)</sup>.

### **Основні положення | Що нового з часу публікації EPOS 2012**

- Дисфункція нюху часто зустрічається у загальної сукупності населення
- Найчастіша причина дисфункції нюху, з якою стикається лікар-отоларинголог, пов'язана із ХРС
- Існує хороший показник успіху стосовно покращення лікування порушення функції нюху, пов'язаного із ХРС, якщо лікувати власне основне захворювання – ХРС
- Порушення функції нюху, пов'язані із ХРС, демонструють деякі чіткі клінічні ознаки, на які слід звернути увагу, оскільки вони допомагають точно діагностувати порушення функції нюху.

### **5.3.3. Лицьовий біль**

Схоже до усіх головних симптомів, які входять до діагнозу ХРС, лицьовий біль має широкий диференціальний діагноз. Проте, на відміну від інших симптомів, причину лицьового болю часто слід шукати за межами ділянки носа. На жаль, «здоровий глузд», часто підкріплений судженнями лікарів загальної практики, вказує на те, що лицьовий біль повинен бути викликаний захворюванням захворюванням біляносових пазух. Таким чином, лор-хірурги регулярно стикаються з пацієнтами, які були направлені до них із лицьовим болем, але діагностують ХРС лише у меншій кількості таких пацієнтів<sup>(487)</sup>. Тому базове розуміння різних причин лицьового болю має вирішальне значення для встановлення правильного діагнозу та лікування. Занадто часто пацієнти проходять лікування, у тому числі хірургічне втручання, спрямоване на ймовірне захворювання біляносових пазух, у той час як належний збір анамнезу набагато ймовірніше виявив би несиназальну причину<sup>(488)</sup>.

#### **5.3.3.1. Лицьовий біль у випадку ХРС**

Лицьовий біль зазвичай є легкою скаргою у випадку ХРС (див. розділ 3.1). Невеликі дослідження за участі пацієнтів як з CRSwNP, так і з CRSsNP демонструють, що ці пацієнти частіше повідомляють про більший лицьовий біль, ніж пацієнти контрольної групи (хоча контрольні групи були дійсно невеликими, <10 осіб на дослідження)<sup>(489, 490)</sup>. 16–18% пацієнтів з CRSwNP повідомляють про лицьовий біль за ступенем від помірного до сильного, лише з хорошою кореляцією між болем і захворюванням біляносових пазух – у тих пацієнтів, у яких наявні гнійні виділення<sup>(491, 492)</sup>. І навпаки, із пацієнтів з гнійними виділеннями з біляносових пазух лише 29% повідомляють про лицьовий біль<sup>(493)</sup>. З цієї причини рекомендується назальна ендоскопія у випадку, коли лицьовий біль є основним симптомом, оскільки вона має сильне прогностичне значення негативного результату, щоб виключити синусогенний біль<sup>(494)</sup>. У пацієнтів із показанням до ендоскопічної хірургії біляносових пазух лицьовий біль зустрічається частіше. У групі пацієнтів з CRSwNP, які перенесли хірургічне втручання, приблизно половина осіб повідомила про лицьовий біль від помірного до сильного до операції з помітним покращенням через декілька тижнів<sup>(495)</sup> і до семи місяців після операції<sup>(496)</sup>. Дослідження зі змішаними групами пацієнтів з CRSsNP або CRSwNP також продемонстрували стійке зменшення лицьового болю після операції<sup>(497, 498)</sup>.

Цікаво, що ймовірно повинна існувати різниця у рівні розповсюдженості або вираженості головного/лицьового болю між пацієнтами з CRSwNP і пацієнтами з CRSsNP. Дослідження демонструють, що у обидвох груп загальні показники оцінки симптомів порівнянні, але показники головного і лицьового болю більш високі та наявні у пацієнтів, у яких поліпи відсутні, у той час як інші основні симптоми ХРС більш

розповсюджені у пацієнтів з поліпами у носовій порожнині<sup>(499, 500)</sup>. Більше того, тенденція пацієнтів CRSsNP повідомляти про більш сильний лицьовий біль може навіть бути використана для їх відмінності від пацієнтів з алергічним ринітом<sup>(501)</sup>.

Як для CRSsNP, так і для CRSwNP жодної кореляції між локалізацією лицьового болю та аномаліями (якщо такі присутні) анатомічно пов'язаних біляносових пазух при візуалізації немає<sup>(502, 503)</sup>. У пацієнтів, які повідомляють про лицьовий біль в якості основного симптому, наявно менше аномалій при візуалізації, ніж у пацієнтів, які повідомляли про інші основні симптоми, які входять до ХРС<sup>(504)</sup>. Більше того, у пацієнтів з CRSsNP показники лицьового болю негативно корелюють з аномаліями біляносових пазух, виявлених після КТ<sup>(505)</sup>. Таким чином, рутинне КТ-сканування у пацієнтів з лицьовим болем не рекомендується, оскільки у більшості з них не буде відповідних результатів<sup>(506)</sup>. Необхідність візуалізації у більшості пацієнтів може усунути належний збір анамнезу<sup>(507)</sup>. В цілому, лицьовий біль слід відносити до ХРС лише у випадку, коли наявні інші назальні симптоми і супутні аномалії після виконання назальної ендоскопії та/або візуалізації. В ідеалі, біль та його інтенсивність мають тимчасовий взаємозв'язок з інтенсивністю інших назальних симптомів (також вказаних у третьому виданні Міжнародної класифікації порушень головних болей (ICHD), див. <https://ichd-3.org>). За відсутності будь-якого із цих результатів причиною лицьового болю слід розглядати синдром первинного головного болю (табл. 5.3.4.).

### 5.3.3.2. Назальні скарги у випадку синдромів первинного головного болю

На жаль, пацієнти із синдромом первинного головного болю також повідомляють і про назальні симптоми. У ретроспективному аналізі медичних карт ці пацієнти у більшості випадків повідомляли про такі симптоми, як закладеність носа, ринорея і чхання<sup>(508)</sup>. Порівняно зі здоровими пацієнтами контрольної групи, пацієнти з болем у середньолицьовій ділянці або із ХРС мали підвищені показники SNOT<sup>(508, 509)</sup>. Проте паттерн у субділянках інший. У пацієнтів з ХРС більш високі показники у ринологічній ділянці, у той час як у пацієнтів з болем у середньолицьовій ділянці більш високі показники у ділянках вух/обличчя (у тому числі лицьового болю<sup>(510)</sup>). Таким чином, було виявлено, що співвідношення ділянки вуха/обличчя та ринологічної ділянки становило > 0,66 і є сильним негативним предиктором ХРС<sup>(511)</sup>.

Таблиця 5.3.4. Найчастіші синдроми первинного головного болю, які спричиняють лицьовий біль.

		Тригеміноваскулярний біль			Головний біль напруження	Біль у середньолицьовій ділянці
	Мігрень	Тригемінальна невралгія	Пакроксизмальна гемикранія	Гістаміновий головний біль		
	Пароксизмальний	Пароксизмальний	Пароксизмальний	Пароксизмальний	Пароксизмальний або постійний	Пароксизмальний або постійний
Локалізація	Зазвичай лобово-скроневий, лицьовий	У зонах одного або більше відділів тригемінального нерва	Очний, супраочний та/або тимчасовий, лицьовий	Очний, супраочний, тимчасовий, лицьовий	По всьому тім'ї	Біль лише у середній частині обличчя (перенісся, біляносові пазухи та/або періорбіталь

						ний) та біль у середньолицьовій ділянці
Сторона	В основному односторонній	Односторонній	Односторонній	Односторонній	Зазвичай двосторонній, симетричний	Зазвичай двосторонній, симетричний
Тривалість	4–72 год.	Доля секунди — 2 хв.	2–30 хв.	15 хв. – 3 год.	Певною мірою присутній постійно (30 хв. — 7 днів, якщо біль пароксизмальний)	Певною мірою присутній постійно
Характерна особливість	Ппульсуючий, з відчуттям биття, пронизуючий, стріляючий	Сильний, схожий на удари електрошоком, стріляючий, гострий	Сильний біль, пекучий, пронизуючий	Дуже сильний біль, пекучий, пронизуючий, з відчуттям тиску	Біль з відчуттям тиску, стягування (не пульсуючий)	Біль з відчуттям тиску, стягування (не пульсуючий)
Супроводжується...	Нудота, фотофобія, фонофобія	Можуть бути наявні легкі вегетативні симптоми, такі як сльозоточивість та/або почервоніння іпсілатерального ока	Будь-яка або декілька реакцій: іпсілатеральна закладеність носа, ринорея, сльозоточивість, кон'юнктивальна ін'єкція, набряк повік, пітніння обличчя, міоз або птоз, відчуття тривожності або збудження	Будь-яка або декілька реакцій: іпсілатеральна закладеність носа, ринорея, сльозоточивість, кон'юнктивальна ін'єкція, набряк повік, пітніння обличчя, міоз або птоз, відчуття тривожності або збудження		Гіперестезія Збільшення скарг під час нахилів уперед  Відчуття закладеності носа
Інші	Стан, який передуює хворобі, передвісники епілептичного нападу	Напади можуть бути спровоковані безпечними подразниками в ураженому тригемінальному відділі. Можливий супутній постійний біль помірної інтенсивності	Рідкісний стан, характерний в основному для чоловіків. Часті напади (> 5 на день); також існує хронічна форма; абсолютна реакція на індометацин	Рідкісний стан, характерний в основному для чоловіків. Найчастіше проявляється нападами, які тривають від кількох тижнів до місяців		Часто пацієнти зловживають анальгетиками без видимої користі; якщо проводиться операція на носі, скарги усуваються лише на декілька місяців

Повний огляд невротатії та синдромів лицьових болей можна переглянути тут: <https://ichd-3.org>; біль у середньолицьовій ділянці ще не виділений у даному списку в якості окремого синдрому головного болю, але визнаний нозологічною одиницею.

### **5.3.3.3. Головний біль, викликаний надмірним використанням лікарських засобів**

Пацієнти із синдромом первинного головного болю схильні все частіше і частіше приймати знеболювальні препарати. Це може викликати супутню форму головного болю – так званий головний біль, викликаний надмірним використанням лікарських засобів (МОН). Згідно з діагностичними показниками ICHD, це відбувається 15 або більше днів на місяць у пацієнта із синдромом первинного головного болю, який приймає ліки більш ніж 10 або 15 днів на місяць (залежно від групи лікарських засобів) протягом більш ніж трьох місяців. Більш детальну інформацію про цю форму головного болю можна знайти у нещодавньому огляді Динера та ін.<sup>(512)</sup>. Доречність даного розділу полягає у тому, що пацієнт, направлений с приводу захворювання біляносових пазух через головний або лицьовий біль, може також страждати на МОН, окрім синдрому первинного головного болю.

#### **5.3.3.4. Прагматичний підхід**

Коли основною скаргою пацієнта є лицьовий біль:

- Сконцентруйте зусилля на зборі правильного анамнезу, у тому числі на:
  - наявність (інших) симптомів риносинуситу
  - кореляцію між болем та іншими симптомами
  - прийом ліків (особливо анальгетиків)
  - інші назальні захворювання, окрім ХРС (напр., алергічний риніт)
  - реакцію лицьового/головного болю на попереднє назальне лікування, таке як назальні та пероральні кортикостероїди, антибіотики та/або хірургічне втручання
- Виконайте назальну ендоскопію, щоб виключити ХРС або інші ринологічні причини лицьового болю
  - Використовуйте КТ-візуалізацію лише у випадку сумнівів.
  - Якщо ХРС очікується як пояснення лицьового болю:
    - Спочатку проведіть медичне лікування
    - Перевірте, чи зменшується біль разом з іншими ознаками і симптомами ХРС
    - Якщо так, коли лише ліки не допомагають контролювати хворобу, може бути корисна операція
    - Якщо ні, перегляньте діагноз або у всякому випадку розгляньте можливість співпадіння із синдромом первинного головного болю або МОН та розгляньте можливість направлення до профільного невролога.

Якщо лицьовий біль не викликаний, ймовірно, ХРС (або будь-яким іншим ринологічним захворюванням):

- Обговоріть із пацієнтом, що біляносові пазухи не задіяні
- Спробуйте додатково прояснити причину болю відповідно до характеристик у Таблиці 5.3.4. Епізодичний/пароксизмальний біль вказує на порушення, пов'язане із первинним головним болем.
  - Ступінь лікування, яке проводиться особисто, залежить від лікаря/ринолога. Завжди враховуйте можливість направлення до профільного невролога. Щодо лікування, у сучасній документації пропонується (методом випробування) лікування амтріптиліном та/або триптанами<sup>(513-516)</sup>, у той час як інші повідомляють про успішність, пропонуючи командний метод<sup>(517)</sup>.

Лікування синдрому первинного головного болю може бути складним завданням, і для досягнення успіху може знадобитися кілька режимів лікування. Наприклад, у невеликій ретроспективній групі пацієнтів з болем у середньолицьовій ділянці успіху було досягнуто у 50% пацієнтів протягом 18 місяців. У той час більшість пацієнтів використовували комбінацію препаратів<sup>(518)</sup>. У зв'язку із цим рекомендується проконсультуватися з профільним невропатологом, який спеціалізується на невропатіях, головному та лицьовому болі, якщо терапія «першої лінії» (наприклад, амітріптилін) не дає результатів.

### **5.3.4. Діагноз і диференціальний діагноз**

#### **5.3.4.1. Фактори хазяїна**

Як і у випадку усіх пацієнтів із ХРС, які важко піддаються лікуванню, обґрунтоване оцінювання імунної системи пацієнта (також див. 8.2). До базового тестування будуть входити загальний клінічний аналіз крові, у тому числі еозинофіли, специфічний IgE для розповсюджених алергенів та сироваточний IgE. Слід враховувати імунодефіцит у випадку, якщо історія пацієнта передбачає часті інфекції та частіше зустрічається у пацієнтів із загостренням ХРС, ніж у здорового населення, до 11% у випадку рецидивуючого гострого ХРС згідно із нещодавнім оглядом<sup>(46)</sup>. Якщо анатомія біляносової пазухи несприятлива, слід розглянути можливість повторної операції.

#### **Основні положення | Що нового з часу публікації EPOS 2012**

- Багато досліджень додатково вивчали зв'язок між лицьовим болем і ХРС, демонструючи, що лише лицьовий біль рідко викликаний ХРС.
- Паттерни у різних сферах досліджень конкретних захворювань, таких як SNOT-22, допомагають відрізнити синоназальний лицьовий біль від інших причин.
- Немає жодного зв'язку між локалізацією лицьового болю та аномаліями після візуалізації.
- Здійснюється прагматичний підхід до лікування пацієнта із лицьовим болем.
- Лицьовий біль без інших назальних скарг або аномалій під час огляду не варто (у першу чергу) лікувати хірургічним шляхом.

#### **5.3.4.2. Вірусні загострення**

За місцем надання медичної допомоги доступні вірусні пробірні аналізи, і зараз вони починають використовуватися з клінічної точки зору. На даний момент оцінюється вплив цих тестів на призначення антибіотиків та клінічні результати у разі загострення захворювання дихальних шляхів<sup>(519)</sup>. Формувати точку зору щодо ролі вірусних аналізів у діагностиці загострень ХРС поки що зарано, але у майбутньому вони можуть відігравати свою роль.

#### **5.3.4.3. Бактеріальні загострення**

Мазок з носа з подальшим посівом часто є безрезультатним. Проте у випадку позитивного результату завдяки ньому можна проводити спрямовану терапію антибіотиками. Повторний позитивний результат також інформативний — він може вказувати на дефіцит антитіл, пов'язаний з інкапсульованими мікроорганізмами, такими як *Streptococcus Pneumonia*, *Haemophilus Influenzae* та *Moraxella Catarrhalis*<sup>(520)</sup>.

#### **5.3.4.4. Біомаркери**

Для діагностики вираженого загострення ХРС жодних унікальних біомаркерів не виявлено. Доведено, що значення CRP або ESR за місцем надання медичної допомоги є обмеженими у випадку гострого риносинуситу<sup>(521)</sup>.

#### **5.3.4.5. Диференціальний діагноз**

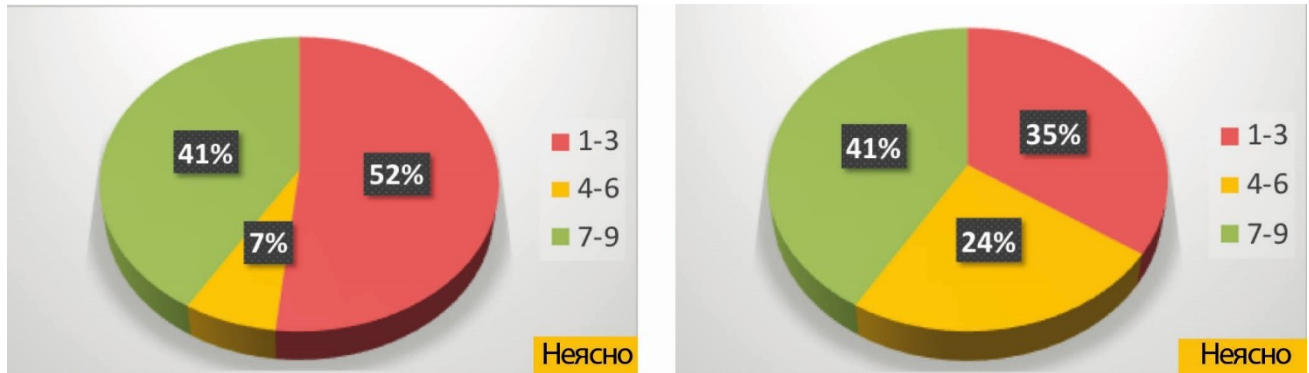
Стани рецидивуючого або клінічного походження, такі як мігрень, з більшою вірогідністю будуть переплутані із АЕСРС. У багатьох людей, що страждають на



мігрень, наявні назальні симптоми закладеності носа, ринорея, припухлості щік та лоба, завдяки яким можна легко встановити діагноз AECRS<sup>(522)</sup>. Загострення алергічного або неалергічного риніту також легко сплутати із AECRS. Визначитися допомагає повне розуміння анамнезу дихальних шляхів та імунної системи пацієнта, у тому числі тести на алергію.

Рисунок 5.3.1. Delphi: Чи обов'язково виконувати КТ біляносових пазух у випадку початкового прояву ENT у випадку відвідування лікаря-спеціаліста з дуже сугестивними симптомами ХРС та патологією слизової оболонки після ендоскопії?

Рисунок 5.3.2. Delphi: Чи обов'язково виконувати КТ біляносових пазух у випадку початкового прояву ENT у випадку відвідування лікаря-спеціаліста з дуже сугестивними симптомами ХРС, але нормальними результатами ендоскопії?



Інші можливості аналогічні диференційній діагностиці у випадку ХРС, який важко піддається лікуванню, у тому числі: зубна інфекція, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (GORP), муковісцидоз, первинна дискінезія війок, васкуліт та саркоїдоз. Стани рецидивуючого або циклічного походження більш ймовірно буде легко сплутати із АЕСРС, наприклад, мігрень.

### 5.3.5. Діагностичні засоби

У даному підрозділі обговорюються діагностичні засоби, найбільш актуальні для ХРС. За більш детальною інформацією щодо обговорення діагностичних засобів у ринології, будь ласка, зверніться до Європейського погоджувального документа щодо діагностичних засобів у ринології<sup>(450)</sup>.

#### 5.3.5.1. Діагностична візуалізація у випадку риносинуситу

##### 5.3.5.1.1. Обґрунтування

Візуалізація використовується для оцінки:

- Підтвердження клінічних симптомів і результатів ендоскопії
- Візуалізаційного дослідження та варіантів такого дослідження
- Патології
- Діагнозу
- Ступеня захворювання<sup>(523, 524)</sup>

##### 5.3.5.1.2. Тести

Були оцінені різні методи візуалізації для діагностування риносинуситу (звичайна рентгенограма, комп'ютерна томографія (КТ), КТ із конусоподібним променем і магнітно-резонансна томографія (МРТ))<sup>(525)</sup>, з яких загальне КТ-сканування залишається золотим стандартом у радіологічній ринологічній оцінці ринологічного захворювання, особливо ХРС<sup>(526-528)</sup>.

Першими керівними вказівками, які рекомендували КТ-візуалізацію біляносових пазух та/або назальну ендоскопію для підтвердження діагнозу хронічного риносинуситу, який базувався лише на симптомах, були керівні вказівки EPOS у 2005 році<sup>(529)</sup>.

Проте у випадку гострого риносинуситу діагноз встановлюється на основі клінічних даних, і КТ не рекомендується<sup>(1)</sup>, якщо стан залишається стійким, незважаючи на лікування, або не підозрюється ускладнення у разі використання КТ з контрастом або

МРТ (за умови відсутності протипоказань)<sup>(530)</sup>. Однак нещодавнє дослідження, проведене в Іспанії, продемонструвало, що у даному контексті КТ продовжує надмірно використовуватися<sup>(531)</sup>. МРТ і КТ з контрастуванням також показані у випадку підозри на неоплазію або інвазійний грибовий риносинусит або у подальшому дослідження — втрату нюху<sup>(525, 526, 532)</sup>.

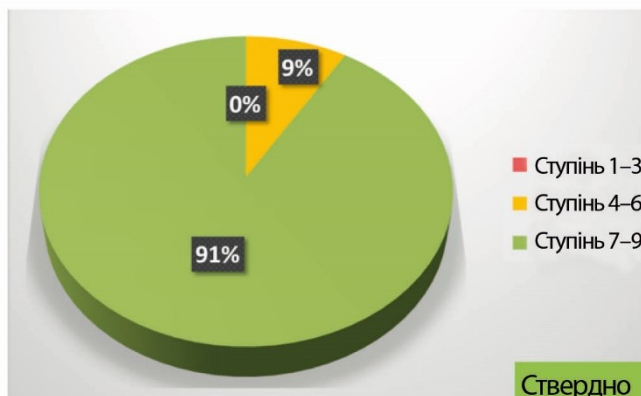
З відповідей координаційної групи EPOS2020 було незрозуміло, чи було необхідно виконувати КТ біляносових пазух у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги у пацієнта із симптомами, які дуже сильно наводять на думку про діагноз ХРС незалежно від того, чи була слизова оболонка аномальною чи нормальною після виконання ендоскопії (рис. 5.3.1., 5.3.2.).

Проте більшість координаційної групи EPOS2020 дійшла висновку про необхідність виконання КТ у випадку ХРС після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного лікування в рамках вторинної медичної допомоги зі стійкими симптомами і аномальною ендоскопією.

Було зроблено багато спроб проведення напівкількісної оцінки змін, які спостерігалися на знімках КТ, з використанням систем оцінки і та системи поділу на стадії різного ступеня складності. Найчастіше використовується система Лунда-Маккея, що базується на ступені помутніння верхньощелепних, передніх та задніх етмоїдів, лобних і клиноподібних біляносових пазух (0 — немає; 1 — частково; 2 — повністю) і ОМС (0 або 2), які демонструють максимальний показник 24 або 12/сторону<sup>(533)</sup>. Дана система оцінки була підтверджена у декількох дослідженнях<sup>(435, 535)</sup>. Були запропоновані модифікації LMS, але вони не показали суттєвого покращення у кореляції між оцінкою важкості симптомів або погіршення якості життя, зумовленого станом здоров'я (HRQOL)<sup>(536–538)</sup>.

У випадку ХРС після неефективності відповідного медикаментозного або хірургічного лікування в рамках вторинної медичної допомоги зі стійкими симптомами і аномальною ендоскопією координаційна група EPOS2020 розцінила загальний бал за системою Лунда-Маккея як невідповідний, відповідність балу 1 або балу 2 через потовщення слизової оболонки у 2 біляносових пазухах була незрозумілою, і бал 2 як повну закладеність однієї біляносової паухи або бал 3 і більше незалежно від того, чи має клінічну значимість те, що закладеність може бути одно- або двосторонньою (рис. 5.3.4. – 5.3.10.).

Рисунок 5.3.3. Delphi: чи обов'язково виконувати КТ у випадку ХРС після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного втручання в рамках вторинної медичної допомоги зі стійкими симптомами і аномальною ендоскопією?



Приймаючи рішення про те, чи є зміни клінічно значущими, координаційна група EPOS2020 прийняла рішення, що незрозумілою є важливість наступних явищ:

- Ступінь потовщення слизової оболонки
- Кількість уражених біляносових пазух
- Статус остіомеатального комплексу

Проте наявність повного помутніння будь-якої біляносової пазухи була розцінена більшістю членів групи як клінічно позитивне (рис. 5.3.11., 5.3.12., 5.3.13., 5.3.14.).

Координаційна група EPOS020 EPOS020 розцінила, що в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога з метою і медикаментозного лікування, і хірургічного втручання є прийнятним використовувати комп'ютерну томографію біляносових пазух, яка була зроблена шість місяців тому. У членів групи не було чіткого розуміння стосовно прийнятності сканування, виконаного >6 місяців — 3 роки тому, але вони дійшли висновку, що сканування, виконане > 3 роки тому, для лікування ХРС є неприйнятним (рис. 5.3.15.-5.3.24.).

Від того, як і коли буде виконано сканування, залежать результати<sup>(450)</sup>. Помітні запальні зміни можуть спостерігатися після вірусної застуди, яка може зберігатися протягом декількох тижнів<sup>(539, 540)</sup>, що, можливо, пояснює високий відсоток дорослих осіб із нормальним безсимптомним станом, у яких є ознаки легкого потовщення на КТ (~18%)<sup>(10, 541)</sup>.

Таким чином, на КТ «нормальний» бал Лунда-Маккея (LMS для дорослих становить 6 (95% ДІ, від 3,43 до 5,10)<sup>(542)</sup>, а для дітей — 2,81 (95% довірчий інтервал, від 2,40 до 3,22), при цьому лише 19,3 мали бал 0<sup>(543)</sup>. LMS також може застосовуватися для МРТ і ймовірно не перебільшує стадію запального захворювання<sup>(544)</sup>.

Дослідження ХРС, в яких порівнюються симптоми, отримані після КТ, та результати ендоскопії, продемонстрували хорошу кореляцію між КТ та ендоскопією, але у більшості випадків не між симптомами і КТ. Під час порівняння конкордантності між ендоскопією та стадією ХРС кореляція становила 65% для позитивних і 71% для негативних результатів<sup>(545)</sup>. Проте у більш ніж 40% пацієнтів, які відповідали діагнозу на основі симптомів, можуть бути наявні нормальні результати КТ та ендоскопії<sup>(9, 10)</sup>. Точність результатів КТ у діагностиці ХРС була перевірена шляхом порівняння показників КТ та гістопатологічного ступеня запалення і включення контрольної групи без ХРС з використанням належним чином розроблених критеріїв<sup>(543)</sup>. Під час використання методу ROC чутливість КТ становила 94%, а специфічність — 41% з використанням порогового значення балу LMS для ХРС більше ніж 2. Якщо було застосовано значення «нормальних» балів LMS (напр. >4), специфічність збільшувалася до 59%. Після використання того ж методу для оцінки риносинуситу у дітей із LMS не менше ніж 5 для того, щоб вказати на реальну хворобу, чутливість КТ становила 86%, а специфічність 85%<sup>(546)</sup>. Таким чином, LMS, що дорівнює 2 або менше, має відмінну негативну прогностичну цінність, а LMS, що дорівнює п'ять і більше, має відмінну позитивну прогностичну цінність, чітко вказуючи на реальне захворювання. Слабкі, проте значущі кореляції були виявлені у невеликій групі пацієнтів із ХРС між стадією КТ та оцінками в анкетах, складених зі слів пацієнтів, у підгрупі CRSwNP, але не у групою пацієнтів із ХРС в цілому<sup>(547)</sup>. В аналогічному дослідженні за участі 271 пацієнта з ХРС, в якому порівнювалися SNOT-22 та VAS з показником LMS після КТ, жодного зв'язку між загальним значенням SNOT-22 і LMS в цілому або із CRSsNP виявлено не було<sup>(505)</sup>. Проте знову були продемонстровані деякі незалежні асоціації з LMS у випадку CRwNP і SNOT-22 та VAS ( $p < 0,001$ ). Не було виявлено жодної кореляції між запаленням на КТ і лицьовим болем, особливо у пацієнтів з CRSwNP<sup>(504, 505)</sup> та CRSsNP.

Чим вищим був показник лицьового болю SNOT-22, тим нижчим був показник LMS ( $p=0,022$ ). Єдиним симптомом, який значним чином корелює із показниками КТ, є нюх<sup>(465, 548)</sup>. З іншого боку, було виявлено, що показники КТ значним чином корелюють зі стадією запалення у разі гістопатологічного аналізу зразків слизової оболонки біляносових пазух у випадку ХРС, особливо у випадку CRSsNP<sup>(549, 550)</sup>. У порівнянні з КТ звичайні рентгенограми біляносових пазух показали низьку чутливість і специфічність, тому навіть слабе опромінення не виправдовує їх використання. Кореляція знімків КТ звичайними рентгенограмами, виконані у випадку гаймориту, була обґрунтованою, проте становила лише 52% для етмоїдів<sup>(551)</sup>, і показники КТ перевищили показники ультразвукової ехографії<sup>(521)</sup>. Проте результат КТ не може підтвердити гострий бактеріальний риносинусит у порівнянні з антральною пункцією з позитивними результатами бактеріології<sup>(552, 553)</sup>. КТ також надзвичайно чутлива у разі виявлення «аномалій» ділянки біляносових пазух. Спостерігається широкий спектр анатомічних варіацій, що зазвичай не пов'язані з розвитком захворювання<sup>(541, 554)</sup>, але дуже важливі для «безпечної» хірургії, наприклад, наявність сфеноетмоїдальної клітини<sup>(555)</sup>. Висока роздільна здатність сучасної КТ та використання детальної триплощинної реконструкції значно покращили нашу оцінку складної анатомії, зокрема у ділянці лобної кишені, і призвели до спроб погодити класифікацію ділянки<sup>(523, 524)</sup>. Таким чином, передопераційна КТ є обов'язковою для хірургії біляносових пазух у більшості країн і повинна бути доступною в операційних<sup>(556, 557)</sup>, забезпечуючи можливість створення анатомічної карти, яка часто доповнюється навігаційними системами та іншими методами, такими як поєднання КТ та МРТ.

Рисунок 5.3.4. Delphi: Що ви розглядаєте в якості клінічно значущого загального балу ЛундаМаккея для ХРС в даній ситуації?

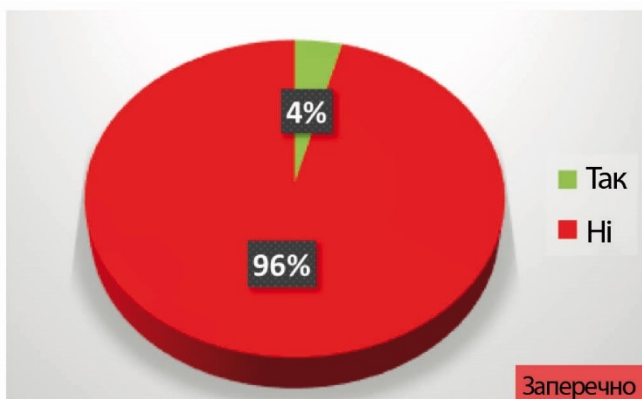


Рисунок 5.3.5. Delphi: Що ви розглядаєте в якості клінічно значущого загального балу LM для ХРС в даній ситуації?

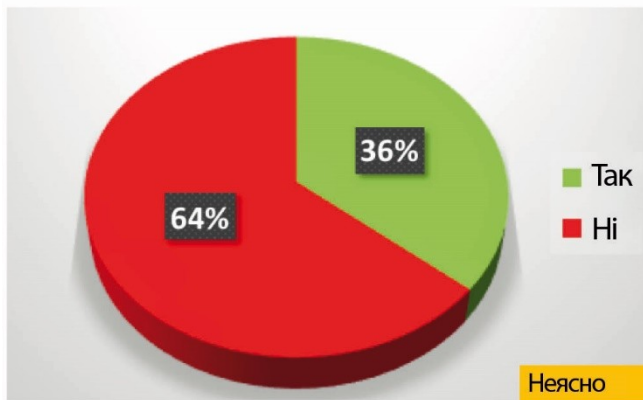


Рисунок 5.3.6. Delphi: Що ви розглядаєте в якості клінічно значущого загального балу LM для ХРС в даній ситуації?

2 повна закладеність однієї біляносової пазухи.

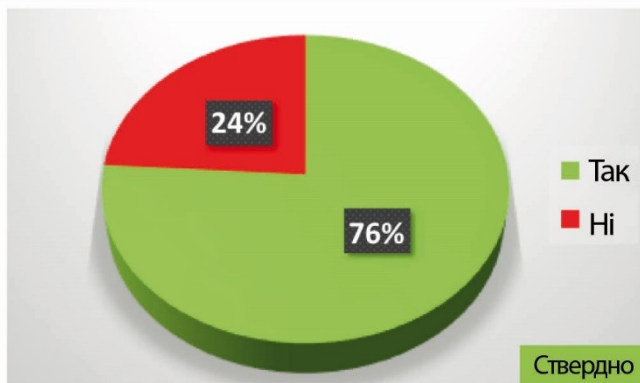


Рисунок 5.3.7. Delphi: Що ви розглядаєте в якості клінічно значущого загального балу LM для ХРС в даній ситуації?

2 потовщення слизової оболонки у 2 біляносових пазухах.

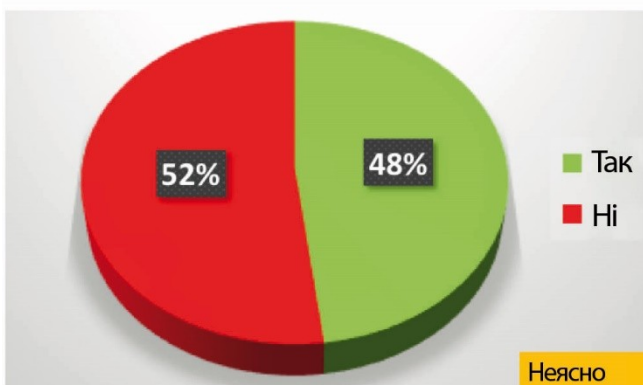


Рисунок 5.3.8. Delphi: Що ви розглядаєте в якості клінічно значущого загального балу LM для ХРС в даній ситуації?

3 або більше одно- або двосторонній

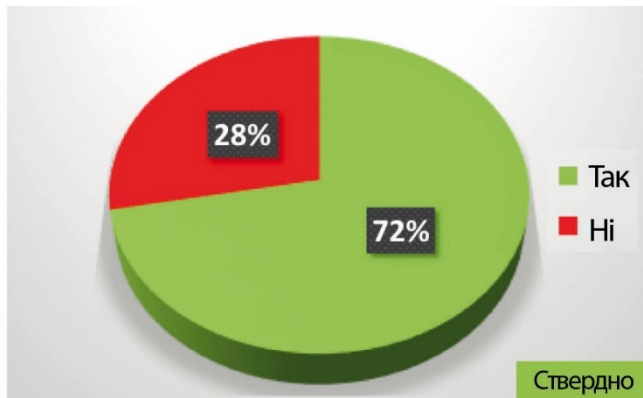
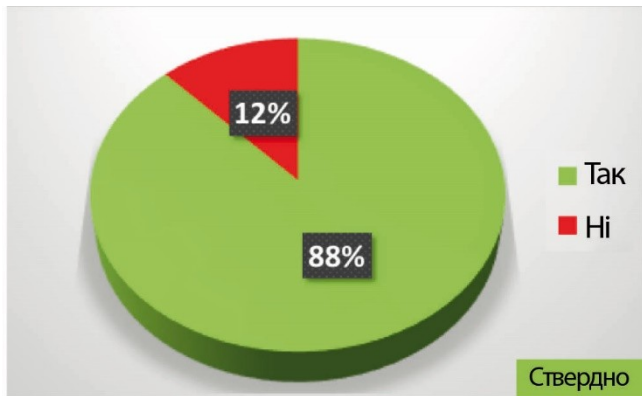


Рисунок 5.3.9. Delphi: Що ви розглядаєте в якості клінічно значущого загального балу LM для ХРС в даній ситуації?

4 або більше одно- або двосторонній.



Хоча КТ є основним методом для діагностики риносинуситу, ступінь захворювання не обов'язково тотожна прогнозу<sup>(527, 534)</sup>. У багатоцентровому проспективному дослідженні пацієнтів, які перенесли операцію з приводу ХРС з поліпами у носовій порожнині (CRSwNP) та без них (CRSSNP), LMS корелювала з рядом параметрів на 1 800 знімках КТ<sup>(558)</sup>. Як і очікувалося, це продемонструвало, що чим вищим є бал, тим вищим є ступінь поліпа і тим більш екстенсивною буде операція. Бал також корелював зі зниженням симптомів (коэф. =0,24, p=0,02), вірогідністю виникнення ускладнень (співвідношення ризиків (OR) 1,08, 95%, довірчий інтервал (CI) 1,06–1,1) та частотою повторних втручань (OR 1,03, 95% CI 1,001–1,06), але не продемонстрував кореляцію з балами SNOT-22.

Рисунок 5.3.10. Delphi: Що ви розглядаєте в якості клінічно значущого загального балу LM для ХРС в даній ситуації?

5 або більше одно- або двосторонній

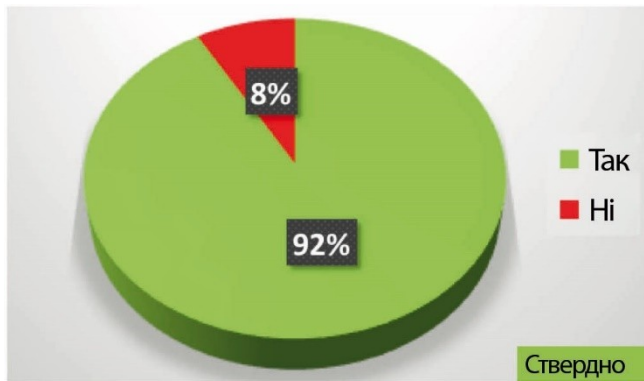


Рисунок 5.3.11. Delphi: Під час прийняття рішення щодо того, чи зміни є клінічно значущими, наскільки важливі наступні явища для прийняття вашого рішення. Ступінь потовщення слизової оболонки?

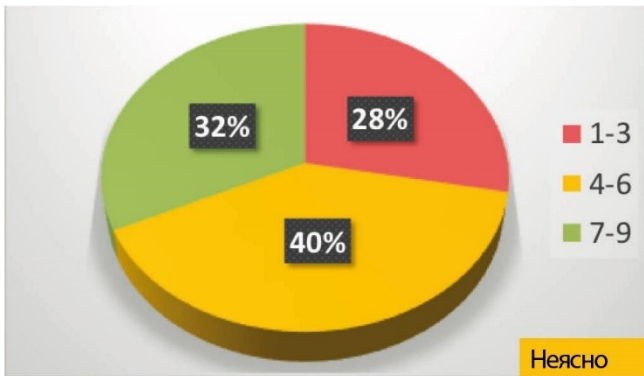


Рисунок 5.3.12. Delphi: Під час прийняття рішення щодо того, чи зміни є клінічно значущими, наскільки важливі наступні явища для прийняття вашого рішення. Кількість уражених біляносових пазух?

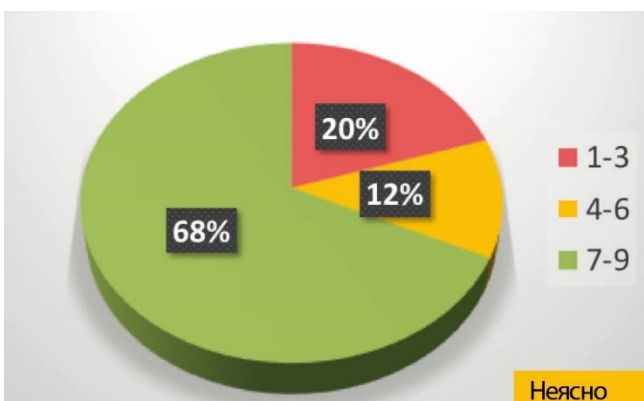




Рисунок 5.3.13. Delphi: Під час прийняття рішення щодо того, чи зміни є клінічно значущими, наскільки важливі наступні явища для прийняття вашого рішення. Статус остіомеатального комплексу?

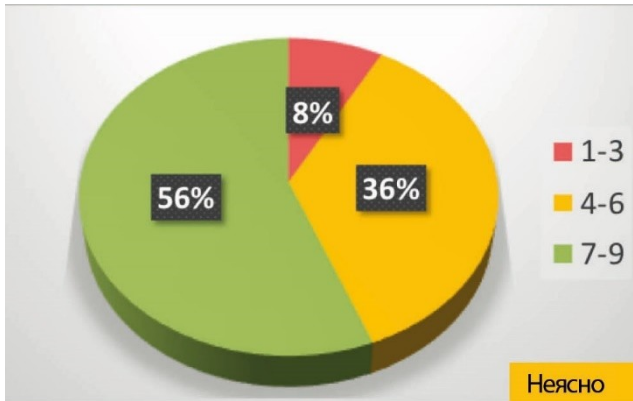


Рисунок 5.3.14. Delphi: Під час прийняття рішення щодо того, чи зміни є клінічно значущими, наскільки важливі наступні явища для прийняття вашого рішення. Наявність повного помутніння будь-якої біляносової пазухи?

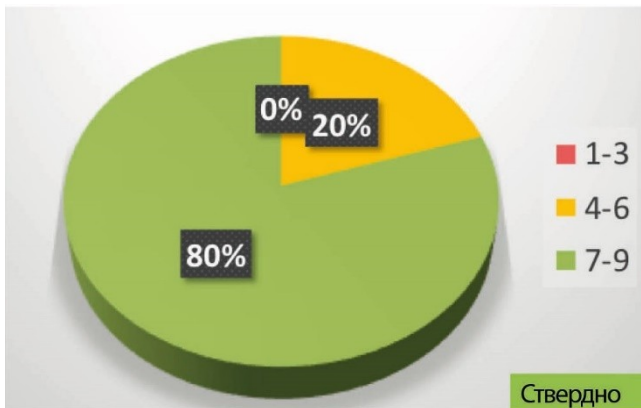


Рисунок 5.3.15. Delphi: З метою терапевтичного лікування в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога чи прийнятне використання раніше зроблених знімків КТ, які було зроблено < 3 місяці тому?

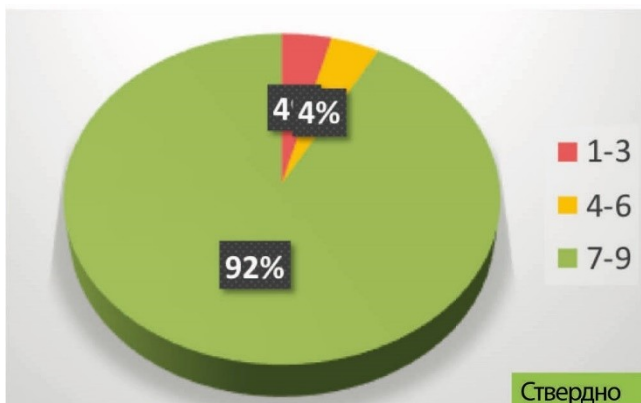


Рисунок 5.3.16. Delphi: З метою терапевтичного лікування в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога чи прийнятне використання раніше зроблених знімків КТ, які було зроблено 3–6 місяців тому?

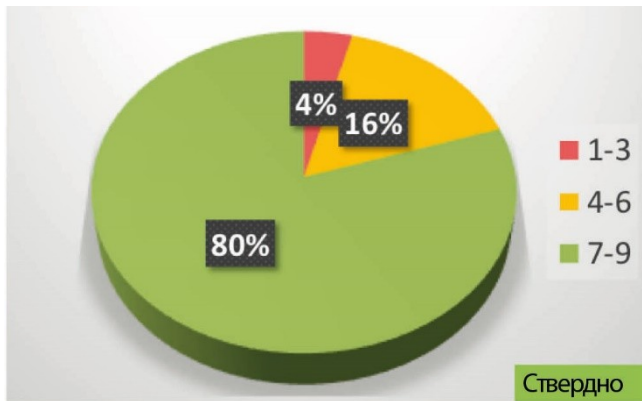


Рисунок 5.3.17. Delphi: З метою терапевтичного лікування в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога чи прийнятне використання раніше зроблених знімків КТ, які було зроблено 6–12 місяців тому?

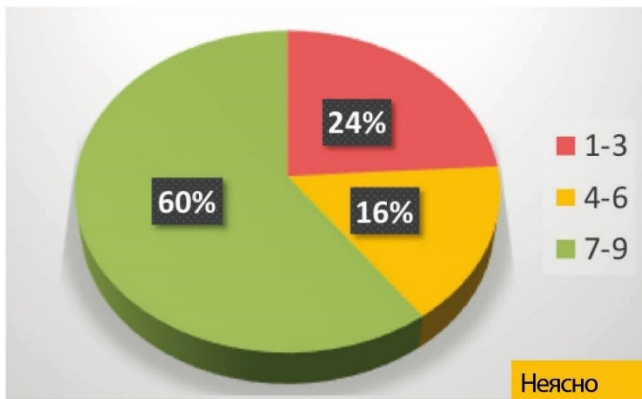


Рисунок 5.3.18. Delphi: З метою терапевтичного лікування в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога чи прийнятне використання раніше зроблених знімків КТ, які було зроблено 1–3 роки тому?

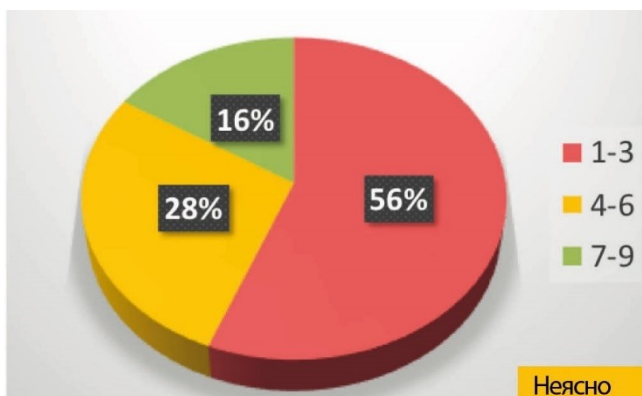


Рисунок 5.3.19. Delphi: З метою терапевтичного лікування в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога чи прийнятне використання раніше зроблених знімків КТ, які було зроблено більше ніж 3 роки тому?

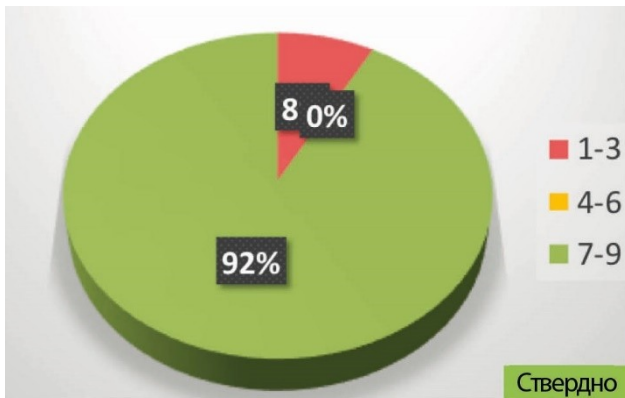


Рисунок 5.3.20. Delphi: З метою хірургічного лікування в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога чи прийнятне використання раніше зроблених знімків КТ, які було зроблено < 3 місяці тому?

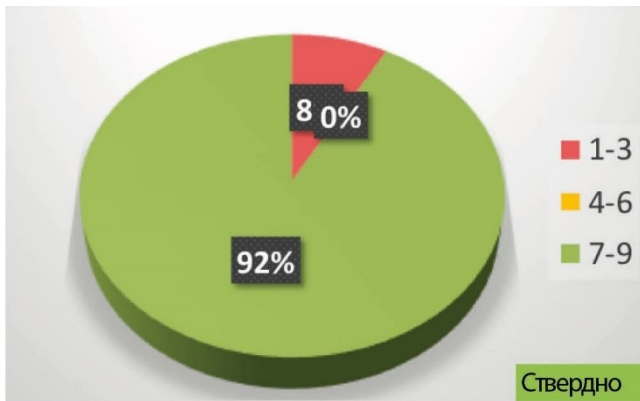


Рисунок 5.3.21. Delphi: З метою хірургічного лікування в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога чи прийнятне використання раніше зроблених знімків КТ, які було зроблено 3–6 місяців тому?

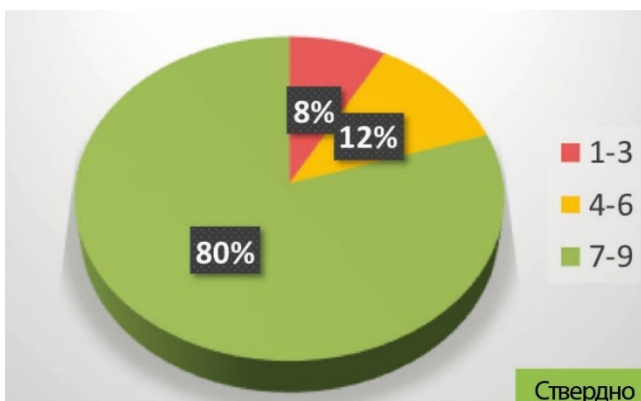


Рисунок 5.3.22. Delphi: З метою хірургічного лікування в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога чи прийнятне використання раніше зроблених знімків КТ, які було зроблено 6–12 місяців тому?

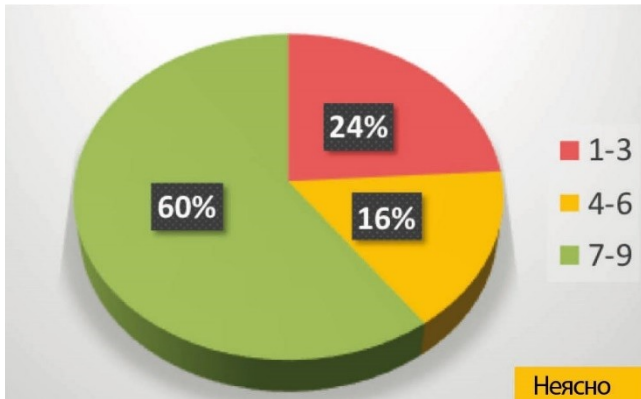


Рисунок 5.3.23. Delphi: З метою хірургічного лікування в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога чи прийнятне використання раніше зроблених знімків КТ, які було зроблено 1–3 роки тому?

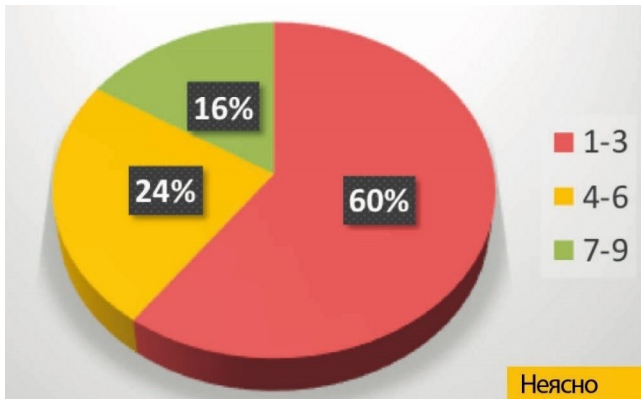
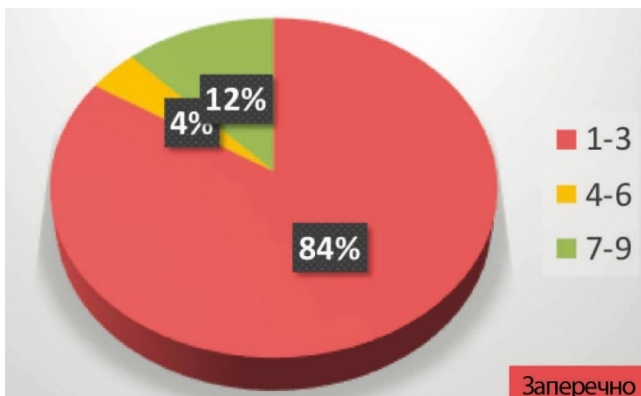


Рисунок 5.3.24. Delphi: З метою хірургічного лікування в рамках надання вторинної медичної допомоги або звернення до лікаря-отоларинголога чи прийнятне використання раніше зроблених знімків КТ, які було зроблено більше ніж 3 роки тому?



В іншій великій багатоцентровій групі пацієнтів з ХРС, який важко піддається лікуванню, стан пацієнтів із низьким рівнем LMS суттєво не відрізняється від пацієнтів з високим рівнем LMS, жодної різниці у рівні покращення після ендоскопічної хірургії біляносових пазух продемонстровано<sup>(559)</sup>. Навпаки, дослідження, проведене нещодавно, продемонструвало, що переопераційний рівень LMS у 665 пацієнтів з ХРС, який важко

піддається лікуванню, суттєво корелював із передопераційною важкістю екстраназальних та ринологічних симптомів згідно з SNOT-22, і що LMS був індикатором післяопераційної якості життя (QOL)<sup>(560)</sup>. За допомогою LMS вимірюється інший аспект «суб'єктивних» оцінок симптомів, оскільки він добре корелює з іншими маркерами важкості захворювання, характером запропонованої операції та наданням критеріїв включення в дослідження.

Тип запалення також може бути важливим. Центральний рентгенологічний паттерн захворювання слизової оболонки може бути пов'язаний із сенсibiliзацією до аероалергенів – так званою ознакою «чорного ореолу»<sup>(194)</sup>. Рентгенологічний паттерн, який визначається центрально обмеженими змінами у всіх біляносових пазухах, був пов'язаний з алергічним статусом і прогнозував атопію зі специфічністю 90,82%, позитивною прогностичною цінністю 73,53%, відношенням правдоподібності позитивного результату дослідження 2,16 та діагностичним OR 4,59.

Інші рентгенологічні характеристики, такі як ступінь неоостеогенезу у випадку ХРС, можуть мати важливі прогностичні значення<sup>(561-563)</sup>. Для оцінки цього на КТ біляносових пазух були розроблені шкали оцінювання на основі товщини кістки (шкала оститу за Кеннеді: 0-3<sup>(564)</sup>; загальна шкала оцінки оститу: 0-5)<sup>(565)</sup>.

У випадку ХРС первинним методом є КТ, але зазвичай вона не рекомендується до тих пір, поки відповідний курс медикаментозної терапії не буде визнаний неефективним<sup>(1, 566)</sup>, і без інтервенційного гострого кризу. Слід зазначити, що інші дослідження вказують на те, що раннє КТ-сканування може бути більш економічним у порівнянні з тривалими курсами антибіотиків, призначених емпірично, і пацієнти віддають перевагу йому<sup>(567-569)</sup>. Це особливо доречно для пацієнтів з ринітом або атипічним лицьовим болем<sup>(504, 570, 571)</sup> і може бути полегшено доступністю більш низьких протоколів опромінення та/або конусоподібного променя.

Дотепер КТ не використовувалася в якості критерію оцінки ефективності через етичні проблеми із додатковим опроміненням, але технології та можливості обробки багато детекторних КТ (MDCT) продовжують розвиватися, й існувало прагнення знизити дозу опромінення і водночас зберегти якість зображення шляхом скорочення часу на сканування і використання методів пост обробки<sup>(572, 573)</sup>. КТ із конусоподібним променем (CBCT), який історично використовувався для візуалізації зубів, також використовується для візуалізації біляносових пазух, створюючи зображення з високою роздільною здатністю, але більш тривалим часом на сканування, але подальша сприйнятливість рухових артефактів і відсутність диференціювання м'яких тканин можуть бути недоліком, які призводять до втрати деяких деталей патології, таких як підвищена щільність, що спостерігається у випадку грибового захворювання біляносових пазух<sup>(574)</sup>. Проте іонізуюче опромінення було суттєво знижене за допомогою мультизрізової комп'ютерної томографії (MSCT) з використанням протоколів низьких доз, які знижують дозу до 0,07 мЗв, що у 10 разів нижче, ніж у стандартному протоколі<sup>(575)</sup>.

Було показано, що протоколи із низькими дозами суттєво скорочують тривалість процедури без втрати анатомічної точності<sup>(575)</sup>, що робить їх все більш привабливими в якості об'єктивного показника результатів у терапевтичних дослідженнях<sup>(576, 577)</sup>.

### **5.3.5.2. Показники якості життя, зумовленого станом здоров'я (HRQOL)**

#### **5.3.5.2.1. Обґрунтування**

Вимірювання результатів пацієнтів (PROMs) – це анкети або інструменти, розроблені та підтверджені згідно з визначеними методами, які були призначені для кількісної оцінки суб'єктивного сприйняття пацієнтами важкості свого захворювання з

точки зору впливу на якість життя. Вони можуть бути специфічними для захворювання або відображати загальну якість життя. Незважаючи на те, що метод PROMS не призначений для використання в якості діагностичного інструмента, він зазвичай дозволяє розрізнити осіб із досліджуваною хворобою та без неї, і були визначені показники для багатьох «нормальних» популяцій. Проте найкраще їх використовувати в якості повторюваних заходів з метою виявлення змін HRQOL після певного проміжку часу або в якості реакції на медичне або хірургічне втручання.

Ранні звіти щодо хірургії біляносових пазух були сфокусовані на оцінках клінічних показників, таких як ендоскопія чи рентгенологічні показники, хоча із середини 90-х все більше уваги приділялося використанню оцінок симптомів та PROMS, що відображає головну мету лікування – покращення загального стану здоров'я пацієнта та його якості життя. Було показано, що якість життя, пов'язана із ХРС, впливає на прийняття пацієнтами рішень стосовно варіантів лікування та прогнозування післяопераційних результатів.

#### **5.3.5.2.2. Тести**

Інструменти, за допомогою яких вимірюють якість життя, зумовлену станом здоров'я (HRQOL), зазвичай поділяються на загальні інструменти HRQOL та інструменти, специфічні для певних захворювань.

Стандартизовані анкети призначені для вимірювання різних сфер фізичного, психологічного і соціального функціонування при всіх станах здоров'я. Такі інструменти можуть використовуватися для порівняння здорових і хворих осіб, а також для оцінки впливу різних захворювань на загальне самопочуття пацієнтів порівняно з пацієнтами з іншими захворюваннями<sup>(578)</sup>, і також використовуються для вимірювання якості життя (QOL) у пацієнтів із ХРС<sup>(36, 579-582)</sup>. EQ-5D добре відповідає змінній симптоматиці ХРС<sup>(583)</sup>.

Інструменти, специфічні для певних захворювань, можуть складатися з різних сфер загального стану здоров'я, на які впливає дане захворювання, але також вимірювати важкість специфічних симптомів захворювання. Такі інструменти розробляються для виявлення найбільш розповсюджених симптомів або порушень під час опитування пацієнтів про проблеми, з якими вони стикаються через своє захворювання. За допомогою цих інструментів можна вимірювати як важкість, так і частоту порушення. Специфічні анкети ймовірно краще розрізняють захворювання та його відсутність, ніж загальні PROMS, і краще оцінюють порушення в рамках конкретного захворювання та їхні взаємодії, так що вони є більш актуальними для клінічної практики. Вони є менш цінними порівняно з іншими станами.

#### **5.3.5.2.3. Вимірювання HRQOL у випадку ARS**

Можливо, через відображення самообмежувального характеру ARS та його відносно короткої тривалості існує дуже мало досліджень, в яких оцінюється якість життя у випадку ARS, а також недостатня кількість підтверджених показників. SNOT-16<sup>(584)</sup>, похідний від анкети RSOM-31, яка була спочатку розроблена для пацієнтів із ARS, була підтверджена для використання у пацієнтів із ARS, які отримали первинну медико-санітарну допомогу. Було показано, що він має високу внутрішню узгодженість та чутливість до змін, при цьому середній бал за пунктом становить від 0 до 3 та MCID становить 0,5. У випробуваннях методів лікування ARS повідомляється про різні результати, але зазвичай представляються показники «виліковуваності» (які описуються як повне зникнення симптомів, але вони не визначені якимось інакше) або бали за окремі симптоми лицьового болю, закладеності носа, ринореї, стікання слизу з носоглотки або

головного болю. Неоднорідність у повідомленні результатів виключає мета-аналіз. Для ARS відсутній основний набір, до якого входить багато результатів.

Для координаційної групи EPOS2020 було незрозуміло, чи інструмент для вимірювання якості життя важливий для лікування гострого риносинуситу (рис. 5.3.25).

У випадку ARS для інструмента, пов'язаного з оцінюванням якості життя, пов'язаного зі станом здоров'я, координаційна група EPOS2020 скористалася широким спектром можливостей. Серед них найпопулярнішим був SF36, але також пропонувався і SF12 (рис. 5.3.26.).

У разі використання інструмента для оцінювання якості життя у випадку ARS, пов'язаного з конкретною ринологічною хворобою, більшість членів координаційної групи EPOS2020 запропонувала SNOT22 (рис. 5.3.27.).

#### 5.3.5.2.4. Вимірювання HRQOL у випадку ARS

Хронічний риносинусит (CRS) справляє значний вплив на HRQOL і може негативно впливати на різноманітні сфери HRQOL як доповнення до інших ринологічних симптомів, таких як втома, якість сну, біль та емоційні розлади (наприклад, тривожність і депресія, продуктивність і соціальне функціонування).

Протягом останніх кількох десятиліть для оцінювання HRQOL був розроблений ряд інструментів. Ключові особливості найчастіше використовуваних PROM наведені у таблиці 5.3.5. В Огляді хронічного синуситу (Chronic Sinusitis Survey / CSS)<sup>(585)</sup> оцінювалися шість пунктів важкості та тривалості захворювання, які базувалися на конкретних результатах, у першу чергу пов'язані із симптомами риносинуситу, болем і прийомом ліків. Індекс інвалідації у випадку риносинуситу (RSDI)<sup>(586)</sup> — це аналогічний інструмент HRQOL, до якого входять 30 запитань у 3 сферах, а також деякі загальні запитання. Вимірювання результатів у випадку риносинуситу (RSOM-31), розроблена у 1995 році<sup>(587)</sup>, є анкетною HRQOL, яка оцінює сім сфер у 31 запитаннях. RSOM-31 був скорочений до SNOT-20 у 2002 році, а потім перероблений у SNOT-22 у 2009 році. Сьогодні SNOT-22 є найбільш відповідним інструментом для оцінки погіршень HRQOL у пацієнтів з ХРС, згідно з нещодавнім системним оглядом 15 PROMs, пов'язаним із ХРС, які було проаналізовано з використанням Стандартів на основі Консенсусу щодо вибору інструментів для вимірювання стану здоров'я<sup>(588)</sup>.

Рисунок 5.3.25. Delphi: Чи важливий інструмент QoL для лікування ARS?

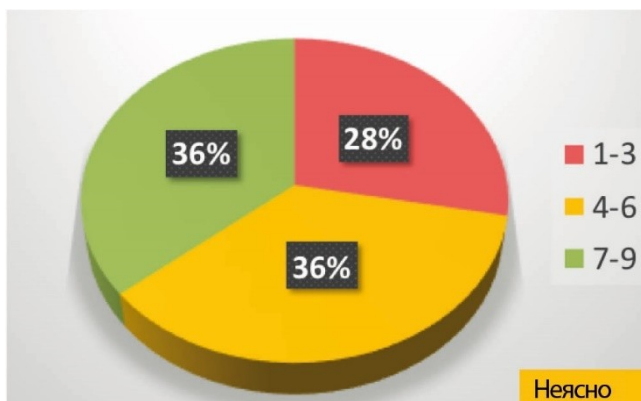


Рисунок 5.3.26. Delphi: Якщо ви будете використовувати інструмент для оцінювання якості життя, зумовленого станом здоров'я, який із них ви використаєте у випадку ARS?

SF-36	9 (36%)
SF12	5 (20%)
Я не використовую жодний	5 (20%)
EuroQOL	2 (8%) + 1 (4%) лише в обстановці для наукової роботи
Короткий (напр.NOSE)	1 (4%)
SF-36 або SF-12 (стандартизований, а не загальний)	1 (4%)
Не доводилося приймати пацієнтів з ARS	1 (4%)
SNOT-16	1 (4%)
VAS	1 (4%)
EVA	1 (4%)

Деякі респонденти дали декілька варіантів відповіді.

Рисунок 5.3.27. Якщо ви будете використовувати інструмент для оцінювання якості життя, пов'язаний з конкретною ринологічною хворобою, який із них ви використаєте у випадку ARS?

SNOT-22	12 (48%)
SNOT-20	3 (6%)
Я не використовую жодний	3 (6%)
NOSE	1 (4%)
Не доводилося приймати пацієнтів з ARS	1 (4%)
EVA	1 (4%)
SNOT неспецифічний	1 (4%)

Відповіли не всі учасники.

SNOT-22 включає оцінку важкості основних та більшості вторинних симптомів ХР у назальній ділянці та додаткові елементи у субділянках, пов'язаних із порушенням сну, емоційним/психологічним/вушним лицьовим болем<sup>(588, 589)</sup>. Пацієнти оцінюють кожен із 22 пунктів по 6-бальній шкалі Лайкерта або від 0 до 5, із загальною кількістю балів від 0 до 110. На бали SNOT-22 значним чином впливає декілька демографічних факторів, які погіршують протікання захворювання (наприклад, стать), та супутніх захворювань, наприклад, куріння, астма і психічні захворювання, у тому числі тривожність та депресія<sup>(511, 590, 591)</sup>.

Анкета SNOT 22 була затверджена у 2009 році на основі даних британського мультицентрового когортного дослідження за участі більш ніж 3 000 пацієнтів, за якими проводилося спостереження до і після операції на біляносових пазухах<sup>(592, 593)</sup>. SNOT-22 може бути поділена на «легку», яка визначається за шкалою SNOT-22 за кількістю балів 8–20, «помірну» – кількість балів > 20–50 і «важку» – кількість балів > 50<sup>(594)</sup>. Вона була затверджена на кількох Вона була затверджена на кількох іноземних мовах<sup>(595–599)</sup>, у варіанті для дітей<sup>(600, 601)</sup> та використовувалася в якості критерію результатів у декількох мультицентрових когортних дослідженнях<sup>(36, 590, 602)</sup>. Пацієнти із несинусогенним головним болем мають окрему SNOT-22 шкалу у порівнянні з пацієнтами із ХРС. Коефіцієнт ділянки 3 (вухо/обличчя/ділянка 1 (ринологія), що перевищує 0,66, є сильним негативним предиктором ХРС, який можна використовувати для надання



допомоги під час консультування пацієнтів та потенційно обмежує використання непотрібних синоназальних терапевтичних засобів<sup>(511)</sup>.

Що стосується змін у HRQOL на фоні хронічного захворювання, у багатьох пацієнтів може спостерігатися покращення після втручання, але у багатьох симптоми можуть залишатися. Повторювані заходи дозволяють відслідковувати зміни HRQOL протягом тривалого часу. Це також може полегшити когортні дослідження, в яких можна проаналізувати ефективність втручань. Щоб визначити, чи є зміна на рівні індивіда або популяції, можна використовувати клінічно значиму різницю (MCID). Це найменша зміна даного показника результату, яку пацієнт може виявити в якості відчутної. MCID можна розрахувати за допомогою ряду різних методів; з використанням методології на основі опорного критерію у великій хірургічній когорті було показано, що показник MCID змінився на 8,9 бала за SNOT-22, у той час як для пацієнтів, які піддалися медичному втручанню, було запропоновано MCID, який дорівнює 12<sup>(603)</sup>. Також були визначені бали для субділянок SNOT-22<sup>(603, 604)</sup>. Його можна використовувати для визначення мінімального порогу «успіху» або швидкості реакції для будь-якого конкретного втручання. Обмеження MCID полягає у тому, що це оцінка, отримана від населення, і поріг користі, що відчувається, може різнитися між окремими людьми.

Проте індивідуалізовані показники складні у використанні та виключають можливість проведення порівняльних досліджень. Базуючись на великій кількості показників результатів та їх неоднорідності, був запропонований Основний набір, до якого входить багато результатів (COS) для оцінювання результатів у випадку ХРС<sup>(605)</sup>.

Таблиця 5.3.5. Характеристики затверджених критеріїв результатів, які повідомлялися пацієнтом, у випадку хронічного риносинуситу.

Вимірювання якості життя	Рік розробки	Тип	№ пацієнтів у валідаційному дослідженні	№ запитання	№ ділянок	Шкала показників	Оцінені ділянки	Хвилин до закінчення	MCID
CSS	1995	HRQoL	104	6	2	0-100	Симптоми ХРС, використані лік. препарати	5	9.75
RSOM-31	1995	HRQoL	142	31	7	0-155	Назальні; очі» вуха; сон; загальний стан; емоційний стан; функціональність	15	
RSDI	1997	HRQoL	87	30	3	0-120	Фізичний стан, функціональність; емоційний стан	5-10	10.35
SNOT-16	1999	HRQoL	47	16	0	0-48	NA	5	
SNOT-20	2002	HRQoL	102	20	0	0-100	NA	5	16.0
RSI	2003	Показник симптомів	322	20	3	0-100	Симптоми ХРС, використані лік. препарати; робота і сц. контакти	5	
Rhino-QoL	2005	HRQoL	49	17	3	0-100	Важкість симптомів; спричинення тривожності; шкала впливу	7	3.8-6.1
RSTF	2007	Показник симптомів	201	14	0	0-140	NA	3	
SNOT-22	2009	HRQoL	2803	22	0	0-110	Ринологія; позаносова ринологія; вуха/обличчя; психологічний стан: сон	7	8.9
SNQ	2009	Скринінг щодо синуситу	59	5	0	0-35	NA	<2	
DyNaChron	2012	HRQoL	759	78	6	0-780	Назальна обструкція; передня ринорея; задня ринорея; важкість розрізнення запахів; лицьовий біль; кашель	15	
QOD	2012	HRQoL	102	25	3	0-57	Негативні елементи; позитивні елементи; соціальні елементи	7-10	2.6 – 8.6
DSS	2013	HRQoL	48	6	2	0-32	Симптоми; HRQoL	<2	
EQ-5D	2015	Загальна якість життя / Шкала оцінки стану здоров'я	350	15	5	0-100	Мобільність; догляд за собою; звичайна активність; біль/дискомфорт; тривожність/депресія	<2	
SCT	2015	Контроль специфічного ХРС	50	4	3	0-16	Симптоми; продуктивність; препарати резервної терапії	1	

Дані Rudmik et al. 2015<sup>(588)</sup>. CSS, Огляд хронічного синуситу; ХРС, хронічний риносинусит; DSS, Оцінка важкості захворювання; DyNaChron, Dysfonctionnement Nasal Chronique Questionnaire; EQ-5D, П'ятивимірний анкету EuroQoL; HRQoL – якість життя, зумовлена станом здоров'я; NA, недоступно/не застосовується; QOD, Анкета порушень нюху, QoL, якість життя; RhinoQoL, Анкета якості життя у випадку риносинуситу; RSDI – Індекс інвалідизації у випадку риносинуситу; RSI, Опис важкості станів риносинуситів; RSOM-31, 31 пункт; Вимірювання результатів риносинуситу; RSTF, Цільова група пацієнтів з риносинуситом; SNOT, Тест оцінки результату хвороб носа і біляносових пазух; SCT, Тест оцінки результату хвороб носа і біляносових пазух пацієнтів контрольної групи; SNQ, анкета опитування щодо синуситальних хвороб, 5 пунктів.

COS – це стандартизована група критеріїв результатів, які можуть бути включені у дослідження в майбутньому для полегшення порівняння даних і майбутніх мета-аналізів. Для ХРС COS пункти у чотирьох областях були визначені як імперативні: симптоми і якість життя, про які повідомляли пацієнти, контроль хвороби, вплив на щоденну діяльність, прийнятність лікування та побічні ефекти. На даний момент жодний зі встановлених PROMS не охоплює усі бажані аспекти ХРС; за допомогою SNOT-22 неможливо фіксувати тривалість захворювання або використання лікарських

засобів. До рекомендацій на даний момент входить використання балів SNOT-22, які повторюються протягом певного часу, ендоскопічних показників Лунда-Кеннеді (LK) і додаткових питань для оцінювання необхідності застосування системного лікування або переходу до операції, дотримання режиму терапії та побічні ефекти лікування, додаткової інформації щодо частоти симптомів та впливу на здатність виконувати щоденну діяльність<sup>(605)</sup> (Таблиця 5.3.6.).

Координаційна група EPOS2020 була одностайною у тому, що інструмент для вимірювання якості життя важливий для лікування ХРС (рис. 5.3.28.).

Інструментом для оцінювання якості життя, пов'язаного зі станом здоров'я, який використовувала більшість членів координаційної групи EPOS2020 у випадку ХРС, був SF36, але також популярними були SNOT22 і EQ-5D (рис. 5.3.29).

Таблиця 5.3.6. Основний набір, до якого входить багато результатів.

Область	Елемент	Запропонований інструмент для вимірювання
Симптоми, про які повідомляє пацієнт, та якість життя	Загальна важкість симптомів Частота симптомів Тривалість симптомів Тривалість ефекту лікування Відчуття нюху Ринорея / виділення з носа (передні або задні) Назальна обструкція / закладеність носа Якість життя із впливом захворювання	SNOT-22 із повторенням час від часу Додаткове запитання, необхідне для визначення частоти прояву симптомів
Контролювання хвороби	Загальне контролювання хвороби Необхідність операції Ендоскопічні прояви (у тому числі наявність/якість гною, наявність/розмір поліпів, набряк, кірка, запалення)	Необхідність системного лікування (стероїдами або антибіотиками) Перехід до операції Шкала Лунд-Кеннеді
Вплив на щоденну діяльність	Здатність виконувати звичайні дії Дотримання режиму лікування	SNOT-22 (або специфічні вимірювання продуктивності Вимірювання комплаєнтності та побічних ефектів
Переносимість лікування та побічні ефекти	Переносимість лікування Побічні ефекти лікування (у тому числі медичні та хірургічні)	

У разі використання інструмента для оцінювання якості життя у випадку ХРС, пов'язаного з конкретною ринологічною хворобою, більшість членів координаційної групи EPOS2020 запропонувала SNOT22 (рис. 5.3.30.).

### 5.3.5.3. Назальна ендоскопія

#### 5.3.5.3.1. Обґрунтування

Назальна ендоскопія є невід'ємною частиною ринологічного дослідження носової порожнини, середньої частини носового ходу, клиновидно-етмоїдального заглиблення та постназального простору і важливою частиною ринологічного дослідження<sup>(450)</sup>. Завдяки їй можна ідентифікувати набряклість, наявність гною та/або поліпів, оцінити порожнини біляносових пазух після операції, вона полегшує процес очищення ран або відбору мікробіологічних зразків за необхідності<sup>(606)</sup>. Її можна використовувати для оцінювання реакції як на медикаментозне, так і хірургічне лікування та вести фото-/відеодокументацію.

Рисунок 5.3.28. Delphi: Чи важливий інструмент QoL для лікування ХРС?

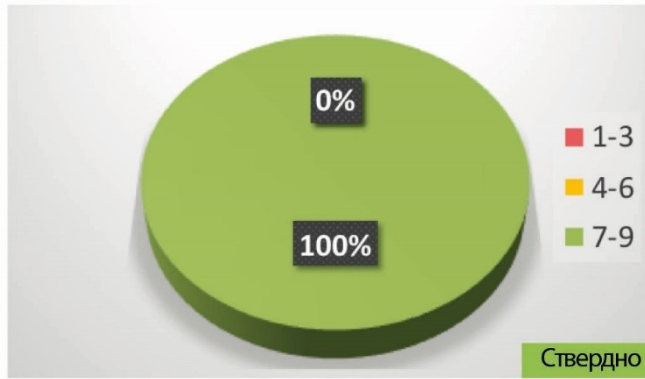


Рисунок 5.3.29. Delphi: Якщо ви використовуєте інструмент для вимірювання якості життя, який ви використовуєте у випадку ХРС\*?

SF-36	12 (48%)
SNOT-22	6 (24%)
EQ-5D	6 (24%)
SF12	4 (16%)
Жодний	1 (4%)
VAS	1 (4%)

\* Деякі респонденти дали декілька варіантів відповіді.

Рисунок 5.3.30. Delphi: Якщо ви будете використовувати інструмент для оцінювання якості життя, пов'язаний з конкретною ринологічною хворобою, який із них ви використовуєте у випадку ХРС\*?

SNOT-22	21 (84%)
SNOT неспецифічний	2 (8%)
CRS-PRO	1 (4%)
SNOT20	1 (4%)
RSDI	1 (4%)
VAS	1 (4%)

\* Відповіли не всі учасники.

Це корисний навчальний інструмент і для молодшого персоналу, і для пацієнтів, і в цілому він переноситься добре.

#### 5.3.5.3.2. Тести

Стандартна трипрохідна процедура ригідної назальної ендоскопії була спочатку описана з використанням ендоскопа діаметром 4 мм і 30 градусів, але її можна виконувати і за допомогою ендоскопа 2,7 мм та/або ендоскопа з нульовим градусом<sup>(607)</sup>. Пацієнт повинен знаходитися у вертикальному положенні, за необхідності можна використати проти набряковий препарат для місцевого застосування або знеболювальний засіб у вигляді спрею. Перший прохід виконується по дну носової порожнини до носоглотки, під час цього здійснюється вивчення нормальної анатомії, перегородки, нижньої носової раковини та слизової оболонки носа. Другий прохід виконується над нижньою носовою раковиною до середньої частини носового ходу, потім медіально до середньої носової раковини у клиновидно-етмоїдальне заглиблення. Третій прохід виконується після виймання ендоскопа, коли його можна просунути латерально у середню частину носового ходу. Тут можна використати гнучкі ендоскопи,

які особливо корисні, якщо також необхідно дослідити гортань і глотку, але за їх допомоги не можна виконати додаткові процедури<sup>(608)</sup>.

Ендоскопія підвищує діагностичну точність у порівнянні з однією лише передньою риноскопією до 69,1–85%<sup>(609, 610)</sup>. Вона дуже специфічна — у декількох дослідженнях повідомляється про специфічності до 95%<sup>(567, 609, 611)</sup>. Вона менш чутлива — від 30% до 73%<sup>(609, 610)</sup>. Були описані різні ендоскопічні системи оцінки, такі як система Лунда-Кеннеді та їх модифікації<sup>(612-614)</sup>. Погодженість висновків різних дослідників варіюється, при цьому деякі аспекти вивчення отримують вищі оцінки, а деякі — менші, хоча в цілому погодженість досить хороша<sup>(615)</sup>.

Нещодавно у систематичному огляді була проаналізована точність назальної ендоскопії у діагностиці хронічного риносинуситу (CRS) порівняно з комп'ютерною томографією (КТ) біляносових пазух. Було включено шістнадцять неекспериментальних або ретроспективних досліджень, які показали високу кореляцію [ $r = 0,85$ ; 95% довірчий інтервал (CI) (0,78–0,94),  $p < 0,0001$ , I277%) між ендоскопією та КТ з точки зору діагностичної точності у випадку ХРС. Чутливість і специфічність становили 0,73 [95% CI (0,58–0,83)] та 0,77 [95% CI (0,69–0,85)] відповідно<sup>(616)</sup>.

Висновок: назальна ендоскопія є важливою частиною ринологічного дослідження і добре корелює з комп'ютерною томографією носових пазух у пацієнтів з ХРС.

#### **5.3.5.4. Тести на алергію**

##### **5.3.5.4.1. Обґрунтування**

Потенційна роль алергії у випадку ХРС обговорювалася у розділі 5.1.2.1.

##### **5.3.5.4.2. Тести**

Сенсибілізація у звичайній клінічній практиці може бути виміряна за допомогою шкірних скарифікаційних проб або сироваточно-специфічного IgE<sup>(450)</sup>. Важливо розуміти різницю між сенсибілізацією до аероалергенів та алергічним ринітом. Приблизно 60% від загальної кількості сенсибілізації до аероалергенів є клінічно значущими<sup>(617)</sup>. Залежно від алергену, від 40% (таргани) до 87–89% (таргани, кліщі) позитивних ШСП (SPT) (розмір волдирів  $\geq 3$  мм) пов'язані з клінічними симптомами, про які повідомляє пацієнт у разі впливу на нього відповідного алергену. Ризик виникнення алергічних симптомів суттєво збільшується у разі збільшення розміру волдирів для 17 і 18 протестованих алергенів<sup>(618)</sup>.

У виняткових випадках під час діагностики ХРС, в основному коли мовиться про професійну алергію, тести на алергію можуть проводитися із провокацією на носовий або кон'юнктивальний алерген<sup>(619)</sup>. Назальні тести з провокацією на алерген можна виконувати шляхом прямого нанесення розчину екстракту алергену способом розпилення у ніздрю або шляхом вдихання алергену у камері для провокації алергеном. На відміну від шкірних тестів, де алерген наноситься рівномірно, проблеми із назальними тестами полягають у пошуку дози алергену, відповідальної за підтверджену алергічну реакцію, починаючи з більш низької дози алергену і збільшуючи дозу у декілька разів, поки не буде досягнуто реакції. Було опубліковано декілька збірників керівних вказівок зі стандартизації назальних тестів з провокацією на алерген, останнім із яких є погоджувальний документ ЕААСІ від 2018 року, в якому пропонується стандартизоване нанесення і критерії результатів для підтвердження позитивної реакції на алерген<sup>(620)</sup>.

Кон'юнктивальний провокаційний тест також є варіантом підтвердження алергічної реакції в органі-мішені, оскільки око також бере участь в реакції на алерген<sup>(621)</sup>. Діагностична ефективність кон'юнктивального провокаційного тесту становила 89% у випробування, в якому в якості еталону використовувалася провокація

носового алергену за допомогою кліща домашнього пилу, незалежно від того, чи були у пацієнта очні симптоми у разі впливу алергену природним шляхом<sup>(622)</sup>.

Діагностика алергії *in vitro* у першу чергу базується на виявленні сироваточно-специфічного IgE до аероалергенів, що може підтвердити результати IgE і наявність клінічних симптомів. Інший метод *in vitro* — тест активації базофілів. Методи *in vitro* нечутливі до лікування пацієнта антигістамінними препаратами, не мають ризику системних реакцій на алергени і зручніші для пацієнтів, оскільки вони не викликають побічних ефектів, що спостерігаються після SPT і після назальних або кон'юнктивальних впливів. Це дуже важливо для діагностики алергії у дітей.

Сироватковий специфічний IgE зазвичай корелює із результатами SPT, і дана кореляція сильніша у пацієнтів з більш важкими симптомами і більш високою загальною концентрацією IgE у сироватці. Проте SPT більш чутливий, ніж специфічний IgE у сироватці, і у більшості випробувань SPT використовується в якості еталона під час перевірки діагностичної точності sIgE. Комерційно доступні специфічні пробірні аналізи IgE не повністю сумісні, а результати з використанням різних пробірних аналізів можуть відрізнятися за чутливістю та специфічністю, а також за виробником та алергеном<sup>(623)</sup>. Різні компанії також виробляють діагностичні набори специфічних IgE, щоб збільшити швидкість та знизити вартість діагностики, якщо необхідно протестувати багато видів алергенів.

Такі змішані набори для найрозповсюдженіших аероалергенів використовувалися протягом багатьох років, і їхня чутливість та специфічність можуть коливатися від помірних до високих (70,8 і 90,7 відповідно)<sup>(624)</sup>. Це ймовірно буде ще більш явним у майбутньому, оскільки чинні Регламенти ЄС скоріше за все призведуть до зменшення комерційно доступних діагностичних алергенів для SPT або ICT<sup>(625)</sup>. Це ймовірно спричинить перехід на більш широкі набори *in vitro* для діагностики sIgE. Подальший розвиток молекулярної діагностики очікується шляхом компонентної коригувальної діагностики (CRD). Завдяки CRD ми можемо визначити окремі молекулярні компоненти алергену, що спричиняють алергічну реакцію. Це може допомогти відрізнити клінічні симптоми, що виникають в результаті впливу алергену, від тих, які можуть бути пов'язані з перехресною реактивністю. Загальний сироватковий IgE має не настільки велике значення для діагностики алергічного риніту і може бути корисним для виявлення пацієнтів, яким необхідне лікування IgE проти IgE. У разі хронічної кропивниці та астми загальні сироваткові рівні IgE та їх зміна ймовірно прогнозують реакцію на лікування омалізумабом<sup>(626, 627)</sup>.

Тест активації базофілів (ВАТ) — це проточно-цитометричний функціональний тест IgE, який визначає активацію базофілів за наявності алергену і специфічного IgE.

За допомогою ВАТ вимірюють експресію маркерів активації на поверхні базофілів, які активуються внаслідок перехресного зв'язування антитіл IgE, зв'язаних з високоафінним рецептором IgE (FcεRI). Тест імітує умови, які призводять до реакції гіперчутливості I типу. Використання ВАТ для діагностики алергії у випадку ХРС обмежене.

Підбиваючи підсумки, можна сказати, що клінічний анамнез, підтверджений за допомогою SPT, ймовірно, на деякий час залишиться золотим стандартом діагностики алергії верхніх дихальних шляхів, оскільки він має прийнятну чутливість і специфічність. Прогрес, який очікується від молекулярної діагностики *in vitro*, може змінити цю тенденцію шляхом впровадження вдосконаленої технології, завдяки якій можна швидше діагностувати більш широкую групу алергенів. З іншого боку, ускладнення, пов'язані із доступністю діагностичних екстрактів або молекул алергенів,

також можуть змістити діагностичні переваги на користь діагностики *in vitro*. У випадках, коли діагноз встановити складно, провокаційні назальні та кон'юнктивальні тести в якості процедури *in vivo*, а також ВАР в якості процедури *in vitro* можуть допомогти у встановленні остаточного діагнозу, проте під час діагностики ХРС ці тести необхідні рідко.

### **5.3.5.5. Оцінка запаху**

#### **5.3.5.5.1. Обґрунтування**

Про втрату нюху повідомлялося у 60–80% пацієнтів з ХРС<sup>(463, 467)</sup>. Порушення функції нюху значно погіршуються у пацієнтів з CRSwNP, а втрата нюху пов'язана з більш високим еозинофільним запаленням у тканині поліпа носової порожнини (що не було показано у фенотипі CRSsNP)<sup>(628)</sup>. Крім поліпів у носовій порожнині, провокуючими факторами більшої втрати нюху є астма, N-ERD, перенесена операція і вік<sup>(465, 629)</sup>.

#### **5.3.5.5.2. Тести**

Порушення функції нюху – це симптом, який по-різному впливає на пацієнтів із ХРС з точки зору важкості розладу сприйняття запаху, ніж у випадку риніту або іншого запального захворювання біляносових пазух<sup>(470)</sup>. Збільшена втрата запаху і менша флюктуація пов'язані зі збільшенням важкості захворювання біляносових пазух. З цієї причини у пацієнтів з ХРС оцінювати відчуття запаху важливо як суб'єктивно, так і об'єктивно. Оскільки вони зазвичай не повністю усвідомлюють порушення або у всякому випадку не можуть оцінити важкість втрати відчуття запаху, рекомендується використовувати тести на розпізнавання запахів з метою об'єктивної оцінки даного розладу<sup>(450, 630, 631)</sup>. Тести також можуть бути корисними під час подальшого спостереження за пацієнтом із ХРС, у першу чергу для моніторингу результатів протизапального або хірургічного лікування. Доступно багато нюхових тестів, але дуже небагато з них підтверджені належним чином або використовуються на регулярній основі з великою кількістю спостережень протягом останніх десятиліть, особливо у пацієнтів із ХРС<sup>(463)</sup>. Найширше використовуються північноамериканський UPSI<sup>(629)</sup>, його скорочена версія (SIT, B-SIT) та європейські Sniffin'Sticks<sup>(632)</sup>. Існує велика кількість інших тестів<sup>(449)</sup>. Більшість тестів, які використовуються у всьому світі, є тестами на чисту ідентифікацію (наприклад, UPSIT) або комплексними тестами, де ідентифікація доповнюється завданням розрізнення та нюховим порогом (наприклад, розширена версія Sniffin'Sticks). Вони також суттєво відрізняються за витратою часу (4–25 хвилин), що в основному залежить від кількості тестованих елементів і аспектів<sup>(633)</sup>. Для більшості даних тестів стійкість результатів повторного тестування є високою, а вартість тестового набору більш-менш однакова<sup>(634, 635)</sup>. В усіх тестах на розпізнавання присутні культурні упередження, які є основною причиною великої кількості різних тестів. Нещодавно було досягнуто успіхів у подоланні цього фактора за допомогою культурно неупереджених, універсально застосовуваних тестів на розпізнавання запаху<sup>(636)</sup>. Проте у пацієнтів із симптомами з підозрою на ХРС, які скаржаться на порушення функції нюху, діагностичний підхід до оцінки нюху повинен також включати жорстку ендоскопію носа, за допомогою якої можна диференціювати потенційні причини запальної втрати нюху. Наявність поліпа або ендоназальної пухлини, виявленої під час ендоскопії, може пояснити зниження запаху, або ж воно може бути лише обструктивним або запальним. Проте через взаємодію нейроепітелію із запаленням у носі точна етіологія та рівень порушення функції нюху можуть бути неоднозначними і не завжди повністю через запалення, механічну обструкцію або пошкодження нюхового епітелію через повторюване запалення. Якщо суб'єктивний або

психологічний рівні втрати нюху не корелюють з результатами ендоскопії, це може викликати підозру на синоназальну пухлину або пухлину основи черепа, які не були виявлені під час ендоскопії. Внаслідок виникнення такої підозри слід виконати КТ та МРТ основи черепа і головного мозку, і якщо скарга на нюх присутня, незалежно від ендоскопії, необхідне психофізичне тестування. Візуалізація за допомогою МРТ або КТ може виключити нюхові та гіпофізарні пухлини та аневризми, а також може виявити зменшення об'єму нюхової цибулини та зменшення глибини нюхової борозни у випадку вродженої втрати запаху<sup>(637-639)</sup>.

Що стосується паросмії, різні дослідження демонструють морфологічні<sup>(640, 641)</sup> та функціональні відмінності на знімках МРТ і функціональних МРТ<sup>(642)</sup>. Проте поки що немає інструмента, за допомогою якого можна надійно оцінити наявність спотворень нюху у одного пацієнта, за винятком декількох анкет<sup>(643)</sup>.

Тести на розпізнавання запаху підрозділяються на порогові (лімінарні) та надпорогові (супраламінарні) тести<sup>(644)</sup>. У порогових тестах суб'єкти визначають мінімальну концентрацію тестованої ароматної речовини. У таких тестах в якості ароматної речовини найчастіше використовують фенілетиловий спирт та н-бутанол, але їх можна проводити з будь-якою іншою речовиною. Час тестування порогу виявлення для людини із нормальним нюхом становить приблизно 15 хвилин і зазвичай є меншим для осіб із порушенням нюху. Тест починається із більш низьких концентрацій, які поступово збільшуються до досягнення мінімально сприйнятої дози, яку необхідно підтверджувати кілька разів. Менш розповсюдженим типом порогового тесту є тест порогу розпізнавання, коли поріг прийняття поєднується із розпізнаванням запаху. До тесту на розпізнавання запаху входить дослідження із трьома запахами, де два однакові, а третій – відрізняється (принцип «знайди відмінності»). Особа, що проходить тест, повинна розпізнати у наборі запах, який відрізняється. Порогові тести можуть бути корисними для пацієнтів із ХРС, оскільки пацієнти з більш високою пороговою концентрацією можуть добре виконувати і надпорогові тести. У комплексних тестах, таких як Sniffin'Sticks, набір результатів тесту із низьким порогом, але нормальними надпороговими показниками, неодноразово визначався як досить типовий для порушення функції нюху, пов'язаної з ХРС<sup>(464, 645)</sup>.

Надпорогові тести використовуються набагато частіше, ніж порогові, і вони базуються на розпізнаванні різних запахів у концентраціях, які значно перевищують порогові.

Дані тести зазвичай розробляються в якості панелі різних запахів, які стимулюють або нюхову, або тригемінальну реакцію. До панелі запахів входить 8–40 запахів, і у деяких тестах вони застосовуються до обох ніздрів. Витрата часу у першу чергу залежить від кількості запахів у панелі й варіюється від 4 до 30 хвилин. Особи, що проходять тест, розпізнають запах за реакцією примусового вибору<sup>(646)</sup>. Дослідник перевіряє суб'єкта за допомогою послідовності відомих запахових стимулів, які пропонуються особі, яка проходить тест і яка повинна розпізнати правильний запах між декількома описами, які пропонуються в якості відповіді. Дослідник зазвичай пропонує 3–4 різні відволікаючі фактори в якості відповіді на представлений запах, і особа, що проходить тест, повинна обрати одну відповідь. Тест на розпізнавання запаху повинен бути адаптованим до культури особи, що проходить тест, а це означає, що запахи у тестованій панелі та пропоновані відповіді повинні бути розпізнаваними і знайомими більшості осіб у популяції, яка буде проходити тест.

Лише до деяких тестів на розпізнавання запаху входять лімінарні та сублімінарні тести (повна версія Sniffin'Sticks, Тест Центру хемосенсорних клінічних досліджень у



Коннектикуті (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test), Тест на розпізнавання запаху Барселона-24 (Barcelona Smell Test-24), Т&Т ольфактометр<sup>(647-649)</sup>. У декількох випробуваннях перевірялася сумісність або кореляція результатів різних тестів на розпізнавання запаху у одних і тих самих осіб (здорових або з гіпосмією). Дані дослідження підтверджують сумісність результатів різних тестів. Зазвичай використовувані європейські тести дозволяють диференціювати осіб, які проходять тести, на аносмічну, гіпосмічну та нормосмічну категорії, з деякими розбіжностями всередині гіпосмічної групи, проте не всі тести були здатні належним чином розрізнити аносмічних та нормосмічних осіб<sup>(650)</sup>. У порівнянні із тестами, до були доступні одне або два десятиліття тому, на сьогодні існує багато належно підтверджених і особливо широко використовуваних тестів<sup>(651, 652)</sup>. Зазвичай визнається те, що показник індивідуального тесту, отриманий для одного пацієнта, настільки більш значущий, наскільки кращим був використаний тест. Таким чином, важливо за можливості проводити тестування за допомогою стандартизованих психологічних тестів і використовувати достатню кількість запахів.

Менша кількість тестових запахів може знизити витрату і зменшити час. Проте, виходячи із розподілення нормативних даних, це привносить певний ступінь недостовірності. Такі короткі тести слід використовувати лише з метою скрінінгу<sup>(653, 654)</sup>. Ідентифікаційні тести слід використовувати лише з раніше описаною парадигмою примусового вибору з двох причин: особи з гіпосмією працюють краще, і це потенційно викликає появу натяків на симуляцію або агравацію.

Ретроназальне тестування – це поєднання тесту на розпізнавання запахів і смаків, що схоже на тестування смаку. У таких тестах тестовані речовини вводяться через рот або наносяться на язик. Ретроназальний нюх часто краще зберігається у випадку ХРС з поліпами у носовій порожнині порівняно з ортоназальним нюхом<sup>(476)</sup>. Використання ретроназального нюху може надати додаткову інформацію про можливі порушення функції нюху, пов'язані із запаленням. Хоча було опубліковано багато звітів, на даний момент комерційно доступні ретроназальні тести відсутні. Проте нещодавно у Європі було зроблено спробу самостійно створити ретроназальні тести<sup>(655)</sup>.

Об'єктивне вимірювання функції нюху може було виконано за допомогою нюхових викликаних потенціалів. Цей діагностичний інструмент може підтвердити відсутність специфічних нюхових реакцій мозку на даний нюховий стимул і, як результат, викликати підозру на аносмію. Проте OERPs не є частиною клінічного обстеження хворого з метою встановлення діагнозу. Їх використання в основному обмежене дослідженнями і медичним досвідом.

У координаційної групи EPOS2020 не було чіткого розуміння, чи необхідно проводити тест на розпізнавання запаху у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із симптомами, які викликають достатню підозру щодо ХРС та патологію слизової оболонки після виконання ендоскопії (рис. 5.3.31.).

У випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги необов'язково проходити тест на розпізнавання запаху із симптомами, які викликають достатню підозру щодо ХРС та нормальним станом слизової оболонки після виконання ендоскопії (рис. 5.3.32.).

У координаційної групи EPOS2020 не було чіткого розуміння, чи необхідно проводити тест на розпізнавання запаху у випадку після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного лікування у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із симптомами, прояви

яких тривають, та патологією слизової оболонки після виконання ендоскопії (рис. 5.3.33.).

### **Основні положення | Що нового з часу публікації EPOS 2012**

- Самооцінювання функції нюху є недостовірним. Нюхові симптоми слід оцінювати за допомогою психофізичних тестів, а не лише на основі анамнезу.

- Ці результати тестів об'єктивно оцінюють ступінь недостатнього рівня нюху і важливі для процесу подальшого спостереження пацієнта (післяопераційного, судово-медичних питань).

- Доступна велика кількість стандартизованих тестів, і слід віддавати перевагу їм, а не самостійно розробленим виробам.

### **5.3.5.6 Об'єктивні вимірювання повітряного потоку у носовій порожнині та прохідності**

#### **5.3.5.6.1. Обґрунтування**

Хронічний риносинусит характеризується хронічною назальною обструкцією, а порушення якості життя у випадку ХРС також часто пов'язане із порушенням сну та хронічною втомою<sup>(656)</sup>, що можуть бути пов'язані із порушеннями сну. З іншого боку, інші захворювання верхніх дихальних шляхів мають симптоми, які частково співпадають із симптомами ХРС, такі як збільшені аденоїди (назальна обструкція, розлади сприйняття запаху) та гортанно-глотковий рефлюкс (постназальне затікання, хронічний кашель). У разі назальної обструкції, порушеннях сну та гортанно-глотковому рефлюксі дослідження верхніх дихальних шляхів може допомогти розрізнити кожне захворювання і супутні їм захворювання.

#### **5.3.5.6.2. Оцінка назальної прохідності**

Окрім назальної ендоскопії (див. 5.3.5.2.), назальна прохідність може бути об'єктивно оцінена за допомогою назальної інспіраторної флоуметрії (PNIF), (активної передньої), риноманометрії (AAR) та акустичної ринометрії (AR). Усі ці методи були стандартизовані протягом багатьох років, і їхні результати пов'язані із суб'єктивним відчуттям назальної прохідності<sup>(450, 657-660)</sup>. Новіші методи – це гідродинамічне моделювання<sup>(661)</sup>, яке на даний момент здебільшого використовується з дослідницькою метою<sup>(661-664)</sup>.

Різні тести детально обговорюються у Європейському погоджувальному документі із діагностичних інструментів у ринології<sup>(450)</sup>. Найпростішим методом вимірювання прохідності носа є назальна інспіраторна флоуметрія<sup>(665-668)</sup>. За допомогою неї вимірюється одночасно одна або дві ніздрі під час максимального вдихання, і найкраща із трьох спроб береться в якості об'єктивного показника прохідності носа. Цей показник якнайкраще корелює із суб'єктивною назальною прохідністю<sup>(669, 670)</sup> та якістю життя після FESS<sup>(645)</sup>. PNIF та AAR мають схожу та суттєву здатність відрізнити наявність осіб із патологією від здорових<sup>(671, 672)</sup>. PNIF також добре корелює з AR<sup>(673)</sup>. Крім того, перевага цього методу у тому, що він є найбільш дешевим і найбільш функціональним у тому сенсі, що він вимірює реальні проблеми впливу, такі як вправи<sup>(674)</sup>, аспірин<sup>(675-677)</sup> або алерген<sup>(620)</sup>.

Рисунок 5.3.31. Delphi: Чи обов'язково виконувати тест на розпізнавання запаху у випадку початкового прояву ENT у випадку відвідування лікаря-спеціаліста з дуже суттєвими симптомами ХРС та патологією слизової оболонки після ендоскопії?

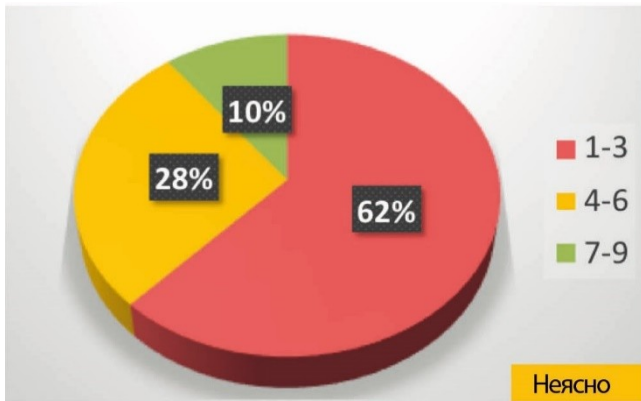


Рисунок 5.3.32. Delphi: Чи обов'язково виконувати тест на розпізнавання запаху у випадку початкового прояву ENT у випадку відвідування лікаря-спеціаліста з дуже суттєвими симптомами ХРС, але нормальними результатами ендоскопії?

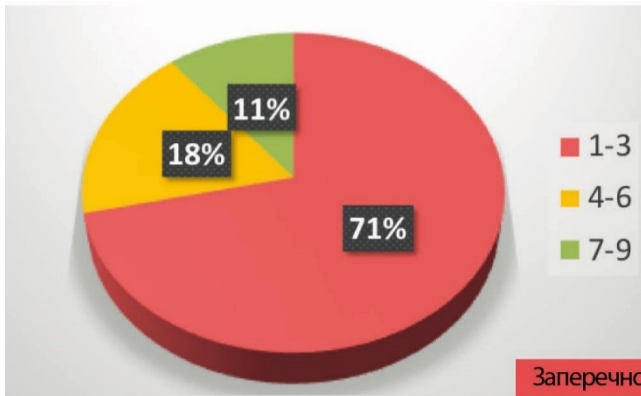
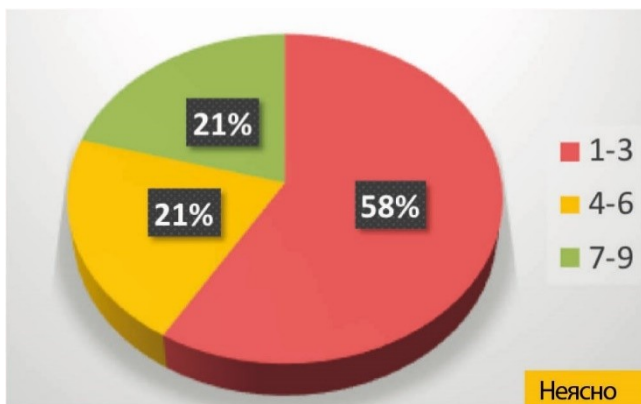


Рисунок 5.3.33. Delphi: чи обов'язково виконувати тест на розпізнавання запаху у випадку ХРС після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного втручання в рамках звернення до лікаря-отоларинголога вторинної медичної допомоги зі стійкими симптомами і патологією слизової оболонки на ендоскопії?



Слабка сторона методу PNIF полягає у тому, що він не визначає розміщення найвужчої точки назальної обструкції (як акустична ринометрія). На це також впливає ймовірність складання носового клапану, яка може виникнути лише у випадку

максимального потоку повітря. Об'єктивне тестування дихальних шляхів використовувалося для оцінки назальної прохідності у пацієнтів з ХРС під час фази діагностики<sup>(678, 679)</sup>, як і під час оцінки лікування<sup>(670, 680-682)</sup>.

### **5.3.5.7. Гістопатологічні тести**

#### **5.3.5.7.1. Біопсії**

##### **5.3.5.7.1.1. Обґрунтування**

Для підтвердження діагнозу, для допомоги в ендотипування запального захворювання та з дослідницькою метою.

Для отримання цілісної та придатної для аналізу тканини.

Для вивчення диференціального діагнозу (запалення, аденоматоїдна гамартома респіраторного епітелію (REAN), інфекція, гранульома/васкуліт, пухлина).

Для підтвердження потенційних етіологічних або патогенних механізмів (типу і важкості запалення, клітинного складу, наприклад, еозинофілів, бактеріальних і грибкових елементів).

Для визначення походження зв'язку, наприклад, інвазійного чи неінвазійного грибка.

##### **5.3.5.7.1.2. Процедура**

Біопсії носа можна проводити в амбулаторній клініці під місцевою анестезією або в операційній<sup>(450)</sup>. Вибір залежить від ряду факторів, у тому числі причину проведення біопсії та необхідний розмір біопсії. З дослідницькою метою біопсія повинна виконуватися легко, безболісно і з мінімальною ймовірністю виникнення ускладнень. Для клінічної діагностики необхідність у достатньому розмірі зразка повинна бути збалансована з навантаженням на пацієнта. Важливо, щоб біопсія не була зруйнована хірургом або медсестрою. Це може бути досягнуто за допомогою спеціальних щипців Fokkens<sup>(683)</sup> або фенестрованих щипців<sup>(684)</sup> або в операційній за допомогою ножиць<sup>(685)</sup>. Невеликі біопсії з дослідницькою метою можна взяти із нижньої носової раковини після місцевої анестезії<sup>(683, 684)</sup>. Для світлової мікроскопії зразки біопсії можуть бути поміщені у склад Tissue-Tek II ОСТ у желатинові капсули і негайно заморожені. Було показано, що біопсію можна безпечно взяти з нюхової слизової оболонки, не впливаючи на назальну функцію або нюх<sup>(686)</sup>. З появою приладів на основі мікродебрідера спочатку виникло занепокоєння, що тканина буде непридатною для гістологічного аналізу. Проте Цвейг та ін. показали у невеликому проспективному сліпому дослідженні (15 випадків, які охоплюють ряд патологій), що значна втрата морфологічних характеристик тканини, яка пройшла через дебрідер, була відсутня<sup>(687)</sup>.

У випадку риносинуситу, коли клінічний діагноз базується на чітко встановлених критеріях надання спеціалізованої допомоги (визначені симптоми + ендоскопія та/або візуалізація), гістопатологічне підтвердження запалення у слизовій оболонці біляносових пазух, видаленій хірургічним шляхом, є дуже високим, хоча якісних досліджень проведено мало. У двох ретроспективних дослідженнях із Великої Британії, опублікованих 20 років тому, було оцінено гістопатологічні дані пацієнтів із CRSwNP (n = 344 і 2021 відповідно)<sup>(688, 689)</sup> і було підтверджено діагноз у 95% і 98,5% випадків.

До неправильних діагнозів входили перехідно-клітинна папілома, гранулематозна хвороба та злоякісні пухлини у <1%. Діамантопулос та ін. рекомендували проведення стандартної гістології у всіх випадках, базуючись на тому, що судово-медичні витрати перевищують витрати на обслуговування, у той час як Кале та ін. дійшли висновку, що лише для первинних двосторонніх поліпів та будь-яких односторонніх поліпів слід виконувати гістологію, але, як результат, подальша стандартна гістологія не потрібна<sup>(688, 689)</sup>.

Аналогічна ретроспективна типологічна група зі США проаналізувала 380 довільно відібраних пацієнтів (за винятком односторонніх випадків та випадків із дебрідером), до яких входило 180 пацієнтів із CRSsNP і 200 пацієнтів із CRSwNP<sup>(690)</sup>. Два випадки вираженого CRSsNP мали саркоїдоз біляносових пазух, а у групі пацієнтів із CRSwNP було наявно п'ять перехідно-клітинних папілом, дві карциноми, один інвазійних грибок риносинусити і один саркоїдоз. Таким чином, діагностична невідповідність була виявлена у 1,1 випадків CRSsNP та 4,5% випадків CRSwNP, і було рекомендовано стандартне обстеження тканини поліпа носової порожнини.

Проте два нещодавніх дослідження [із Канади (проспективне) і Нідерландів (ретроспективне)] показали, що лише у <0,5% був наявний непередбачений гістопатологічний діагноз після стандартної ендоскопічної хірургії біляносових пазух з приводу ХРС<sup>(691, 692)</sup>. Ет та ін. підрахували, що для виявлення однієї непередбаченої патології знадобилося 217 випадків, вартість якої становила > 19 000 доларів США. Ван дер Боер та ін. розглянули матеріали операцій 1944 року, із яких лише дві дали непередбачуваний діагноз (у кожному випадку була виявлена перехідно-клітинна папілома) і поставили під сумнів необхідність стандартної гістології.

Для оцінки корисності стандартної гістопатології Вонгом та ін. був проведений системний огляд, до якого входило шість досліджень, із яких лише дослідження Єх та ін. було проспективним. Із 3 772 пацієнтів у 3 751 був доопераційний клінічний та післяопераційний патологічний діагнози запалених поліпів носової порожнини із долею погодження 99,44%. Всього було виявлено 18 неочікуваних діагнози доброякісних утворень та три неочікуваних діагнози злроякісних утворень (0,48 та 0,08 % відповідно). Кількість, необхідна для скрінінгу, становила 210 та 1 258 відповідно, вартість отримання одного неочікуваного діагнозу доброякісного утворення становила 14 557 доларів США та 87 204 доларів США – одного неочікуваного діагнозу злроякісного утворення. Незважаючи на таку низьку ефективність, автори дійшли висновку, що незаперечних доказів для припинення виконання стандартного гістологічного дослідження немає<sup>(693)</sup>.

Отже, чи необхідно виконувати біопсію та гістопатологію репрезентативної тканини, видаленої під час операції у випадку безсумнівно неускладненого ХРС, чи це необхідно лише у випадках, які викликають сумніви, таких як одностороннє захворювання, рихла слизова оболонка, кірки, серозно-кров'яністі виділення?

Докази із документації не є переконливими, але у випадках двостороннього ХРС без будь-яких інших клінічних проявів клінічні лікарі повинні проявляти розважливність під час піддавання зразків поліпів гістопатології, а не щоразу стандартно надсилати усі поліпи. Тим не менше, існують переконливі судово-медичні причини для підтвердження первинного діагнозу у всіх випадках, і наявність зразка тканини може набувати все більшого значення для ендотипування з його терапевтичним значенням, наприклад, для оцінки еозинофілів у тканині особливо під час перегляду призначення біопрепаратів.

Субфенотипування та ендотипування за ступенем еозинофільної інфільтрації та іншими гістологічними критеріями набувають все більшої популярності<sup>(694-697)</sup> та призвели до розробки інституційних протоколів для відбирання, зберігання та обробки зразків у тісному співробітництві з гістопатологами. Для еозинофільного ХРС (eCRS) потребується визначення кількості еозинофілів, тобто кількості / поля зору під великим збільшенням (HPF), які у документації варіюються (8–12 у полі зору). Відбір був описаний як «приблизно три найщільніші скупчення еозинофілів у стромі»<sup>(694)</sup> або «середня кількість еозинофілів у слизовій оболонці, підраховане при HPF (×400) у трьох найщільніших ділянках із клітинним інфільтратом під епітеліальною поверхнею»<sup>(698)</sup>.

Подальша стратифікація може бути проведена між тими, у кого спостерігається 10–100 еозинофілів на двох і більше ділянках, і тими, у кого > 100 еозинофілів на HPF у двох і більше ділянках<sup>(694)</sup>. У системному огляді 11 статей, у яких повідомлялося про високу тканинну еозинофілію, пов'язану з рецидивом, порогове значення > 55 еозинофілів / HPF показало найвищу чутливість (0,87; 95% ДІ, 0,82–0,91), специфічність (0,97; 95% ДІ, 0,93–0,99) та діагностичне відношення шансів (232,7; 95% ДІ, 91,0–595,1)<sup>(699)</sup>. На це не впливали інші фактори, що враховуються під час аналізу методом метарегресії, і він був запропонований в якості корисного інструмента для діагностики eXPC (eCRS).

Був проведений системний огляд 71 статті, в якому розглядалася гістопатологія слизової оболонки біляносових пазух людини, зібрана *in vivo* у пацієнтів із ХРС, щоб визначити, чи існують специфічні гістопатологічні маркери запалення, які допомагають розрізняти різні групи ХРС, і чи можуть такі маркери слугувати прогностичними індикаторами<sup>(700)</sup>. До методів, використаних для аналізу, входили світлова мікроскопія, імуногістохімія, гібридизація *in-situ*, полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскрипцією, імунохімічні проби, білковий імуноблот і проточну цитометрію. Двадцять вісім розглядали гістопатологічні результати, які можуть бути прогностичними індикаторами ХРС, а сорок чотири оцінювали запальні біомаркери у різних підгрупах ХРС. Кількість еозинофільної інфільтрації і загальна інтенсивність запальної реакції були тісно пов'язані з прогнозом і важкістю захворювання – інформація, що піддається кількісному визначенню лише за допомогою світлової мікроскопії та не потребує жодних специфічних імуногістохімічних методів. Були наявні невідповідності у методологіях та результатах імуногістохімії, тому мета-аналіз запальних маркерів був неможливий, але автори дійшли висновку, що необхідні подальші дослідження, щоб визначити їхню роль в якості індикаторів прогнозування або мішеней для індивідуалізованої терапії.

Тісна колаборація між хірургом, радіологом та гістопатологом лежить в основі оптимального підбирання зразків тканин, особливо за наявності супутньої патології у випадку CRSwNP, наприклад, перехідно-клітинної папіломи або аденоматоїдної гамартоми респіраторного епітелію (REAN)<sup>(701, 702)</sup>.

Ряд специфічних методів зафарбовування, імуногістохімія та конфокальна лазерна скануюча мікроскопія (CSLM) у поєднанні пробою флуоресцентної гібридизації *in-situ* (FISH) можуть допомогти в отриманні більш точних аналізів<sup>(697, 703, 704)</sup>. З дослідницькою метою також використовуються більш сучасні методи, такі як ПЦР зі зворотною транскрипцією (RT)PCR та мікропанелі<sup>(282, 705, 706)</sup>.

Різниця між інвазійними та неінвазійними формами грибкового риносинуситу залежить від наявності або відсутності грибкових гіфів у слизовій оболонці (розділ 9.6). Можуть знадобитися спеціальні контрастні речовини для виявлення грибків, наприклад, фарбування метенаміном срібла за Гоморі у поєднанні з наявністю кристалів Шарко-Лейдена та вираженою еозинофілією у випадку AFRS<sup>(707)</sup>. У випадку гострих інвазійних грибкових форм біопсія заморожених зрізів може допомогти у підтвердженні, із чутливістю 87,5% і 100% специфічністю<sup>(708)</sup>. Гранулематозні та хронічні інвазійні грибкові захворювання повинні бути підтверджені гістопатологією, але ПЦР може бути корисною, якщо грибкові елементи неможливі виявити за допомогою гістопатології<sup>(709)</sup>. Нещодавнє дослідження за участі 76 пацієнтів з підозрою на грибковий риносинусит, у тому числі хронічні інвазійні форми, показало, що чутливість гістопатології у цих випадках становила <20%, у той час як чутливість ПЦР становила 35%. Проте грибкове захворювання було доведене менш ніж у половині підозрюваних випадків, і результат був розрахований після розгляду усіх діагностичних процедур (фарбування, посів,

гістопатологія та ПЦР)<sup>(709)</sup>. Координаційна група EPOS2020 не вважала за необхідне проводити гістопатологію/біопсію у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги з дуже суттєвими симптомами ХРС незалежно від того, чи була слизова оболонка аномальною чи нормальною після ендоскопії, але їхні відповіді були незрозумілими щодо того, чи було це необхідно після невдалого або відповідного медикаментозного або хірургічного лікування після звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної зі збереженням симптомів та аномальною слизовою оболонкою після ендоскопії (рис. 5.3.34., 5.3.35., 5.3.36.).

### 5.3.5.7.2. Інші види назальних проб

#### 5.3.5.7.2.1. Обґрунтування

В якості доповнення до збору тканин біляносових пазух, діагностичну і терапевтичну інформацію також можуть надавати носовий секрет і клітини носової порожнини. Найбільш розповсюдженими методами є промивання носа відповідним розчином, відсмоктування з носа, введення тампонів у ніс, назальне зіскоблювання – вибір методу визначається тим, чи необхідні маркери запалення, назальні клітини для цитології або посіву або перевірки функції клітинних війок.

Рисунок 5.3.34. Delphi: Чи обов'язково виконувати гістопатологію або біопсію у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога з дуже суттєвими симптомами ХРС та аномальною ендоскопією?

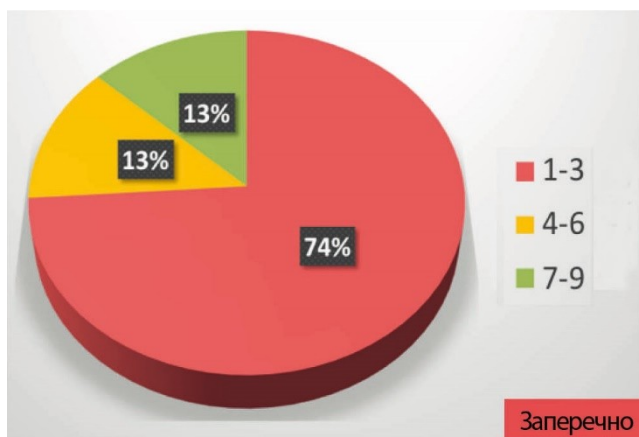


Рисунок 5.3.35. Delphi: Чи обов'язково виконувати гістопатологію або біопсію у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога з дуже суттєвими симптомами ХРС, але нормальними результатами ендоскопії?

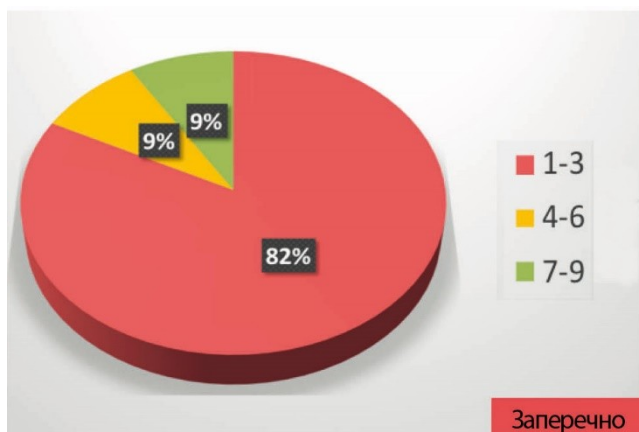
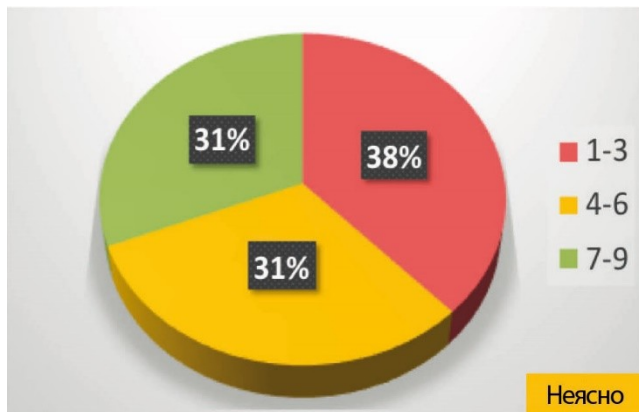


Рисунок 5.3.36. Delphi: чи обов'язково виконувати гістопатологію або біопсію у випадку ХРС після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного втручання в рамках вторинної медичної допомоги ЛОР-лікаря зі стійкими симптомами і патологією слизової оболонки на ендоскопії?



#### 5.3.5.7.2.2. Методи

Видування секретів з носа є найлегшим методом збору виділень з носа. Потрібно лише сильно видути слиз із носа і просто зібрати його у стерильні контейнери або дати учасникам видути слиз у тканини<sup>(710)</sup>. Цей метод корисний для збору слизу у дітей, але зразок часто невеликий.

У випадку промивання носа рідина вводиться у ніс на певний час, а потім збирається разом з виділеннями з носа. Цей метод легко виконувати, і він легко переноситься. Зазвичай за допомогою шприца закапується 2–10 мл соляного розчину, 0,9% фізіологічного розчину (NaCl) за температури тіла, і пацієнта просять не ковтати рідину, поки голова відкинута назад. Через приблизно 10 секунд<sup>(711-714)</sup> голову нахиляють вперед, я рідина для промивання збирається у стерильні контейнери. Менші об'єми ізo- або помірно гіпертонічний розчин NaCl (0,9–1,8%) можна закапувати за допомогою назального спрею<sup>(712)</sup>. Було описано, що надування манжети дитячої трахестомічної трубки у ніздрю знижує втрату рідини для промивання носа<sup>(715)</sup>.

Також доступні стерильні пристрої для відсмоктування з носа з резервуаром. Слиз можна відсмоктати і безпосередньо заморозити за температури від  $-80$  до  $-90$  °C перед подальшою обробкою або може бути застосована відома кількість фізіологічного розчину з фосфатним буфером (PBS) або аналогічних агентів, які зупиняють хімічну активність, таких як розщеплення білків у слизі<sup>(716)</sup>. Даний метод добре переноситься, має перевагу мінімальної стимуляції та/або травми слизової оболонки і може виконуватися під ендоскопічним контролем<sup>(717)</sup>.

Введення тампона у ніс можна використовувати для збору виділень з носа з різних ділянок носової порожнини (наприклад, нижньої або середньої частини носового ходу), які зважуються до і після введення у ніс. Тампони залишають in-situ на п'ять хвилин, а потім поміщують у конічну пробірку, промивають у NaCl і віджимають механічним способом (наприклад, за допомогою шприца), потім знову промивають і центрифугують при 1500 г протягом 10 хвилин за температури 4 °C для отримання усіх виділень<sup>(717)</sup>. Перевагою цього методу є чітке розрізнення сторін у порівнянні з промиванням, але цей метод незручний та подразнює слизову оболонку. В іншому методі використовуються сітчасті поліуретанові тампони (щільністю 60 та 100 отворів на дюйм (PPI)), які можуть поглинати виділення краще, ніж стандартні тампони та при меншій стимуляції слизової оболонки<sup>(718)</sup>.



Назальне зіскоблювання можна виконувати за допомогою стерильної щітки (біопсійної бронхіальної щіточки) у середній або нижній частині носового ходу, а потім поміщати у пробірки з відповідним поживним середовищем. Матеріал витісняють осциляцією, і вміст центрифугують при 400 г протягом 10 хвилин. Отримується зразок клітин, і надосадкову рідину можна викинути або слиз, який міститься у ній, можна використати для подальшого аналізу<sup>(719)</sup>. Назальне зіскоблювання можна також отримати за допомогою невеликого одноразової пластикової склянки (Rhinoprobe), яка більш зручна для пацієнта і більш точна у результатах зіскоблювання, ніж мазок<sup>(720)</sup>. Матеріал можна розподілити на склі, зафіксувати і висушити з подальшим зафарбуванням, зазвичай за допомогою Wright-Giesma або Cresol-Red-O.

Зразки, отримані за допомогою зіскоблювання або Rhinoprob, можна також використовувати для вимірювання частоти биття війок миготливого епітелію або виконання електронної мікроскопії, що має особливе значення для діагностики первинної дискінезії війок (див 5.3.5.9). Декілька аномалій можуть спостерігатися в ультраструктурі війок, у тому числі повна або часткова відсутність динеїнових ручок, неправильної організації динеїнових ручок та/або дезорієнтації, але також можуть спостерігатися у деяких випадках вторинного захворювання війок. Таким чином, ЕМ-оцінка може підтвердити діагноз первинної дискінезії війок, але не є на 100% чутливою або специфічною. Координаційна група EPOS2020 не вважала за необхідне проводити цитологію (зіскоблювання) або промивання у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги у пацієнта із симптомами, які дуже сильно наводять на думку про діагноз ХРС незалежно від того, чи була слизова оболонка аномальною чи нормальною після виконання ендоскопії, але їхні відповіді були незрозумілими щодо того, чи було це необхідно після невдалого або відповідного медикаментозного або хірургічного лікування після звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної зі збереженням симптомів та аномальною слизовою оболонкою після ендоскопії (рис. 5.3.37., 5.3.38., 5.3.39.).

### **5.3.5.8. Аналізи крові**

#### **5.3.5.8.1. Обґрунтування**

Донедавна більшість аналізів крові у пацієнтів з ХРС були призначені для діагностування імунодефіциту і васкуліту із синоназальними проявами. Проте останнім часом у варіантах лікування біопрепаратами більше уваги приділяється маркерам захворювання 2-го типу, хоча до сьогодні нам невідомі біомаркери, які можуть спрогнозувати реакцію на біопрепарати у випадку ХРС<sup>(721)</sup>.

Імунодефіцити можуть бути причиною або фактором, який зумовлює розвиток ХРС (див. 5.1.2.4. «Імунодефіцитні стани» і 9.2. «Імунодефіцитні стани та їхня роль у випадку ХРС»). Тестування імунної функції у всіх пацієнтів з ХРС майже напевно не виправдане, оскільки воно може дати більше хибнопозитивних результатів, ніж істиннопозитивних. Тим не менше, рекомендується використовувати нижчеперераховані клінічні ознаки для виявлення пацієнтів, яким необхідне будь-яке імунне тестування для тестування.

Найбільш розповсюдженим дефіцитом імуноглобуліну у загальної сукупності населення є дефіцит IgA з рівнем розповсюдження 1:173 та 1:3024<sup>(722)</sup>. У більшості пацієнтів симптоми відсутні, але дефіцит IgA ймовірно є причиною виникнення схильності до появи у пацієнтів риносинуситу та алергії<sup>(723)</sup>.

Ринолог може виявити ХРС, вторинний до гіпогаммаглобулінемії, за ознаками, аналогічними ідіопатичному ХРС. Існують деякі клінічні ознаки, які можуть посилити підозру: зв'язок з інфекціями нижніх дихальних шляхів (пневмонія, особливо якщо вона

є рецидивуючою, або бронхоектаз) та резистентність до стандартних методів лікування (і особливо швидкий повторний прояв симптомів після припинення прийому антибіотиків).

Рисунок 5.3.37. Delphi: Чи обов'язково виконувати цитологічне зіскоблювання або промивання у випадку первинного звернення в рамках вторинної медичної допомоги у пацієнтів з дуже сугестивними симптомами ХРС та аномальною ендоскопією?

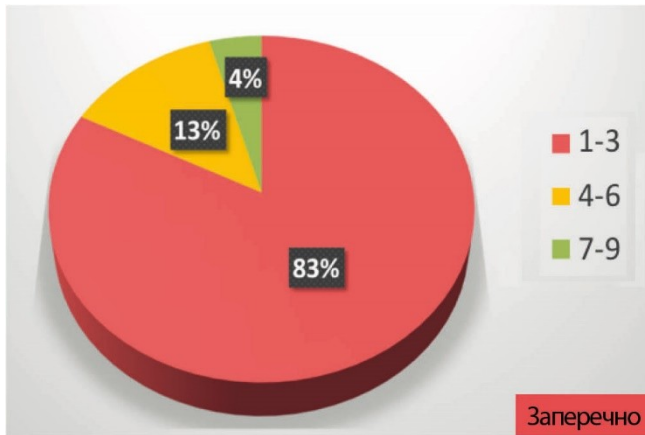


Рисунок 5.3.38. Delphi: Чи обов'язково виконувати цитологічне зіскоблювання або промивання у випадку первинного звернення в рамках вторинної медичної допомоги у пацієнтів з дуже сугестивними симптомами ХРС, але нормальними результатами ендоскопії?

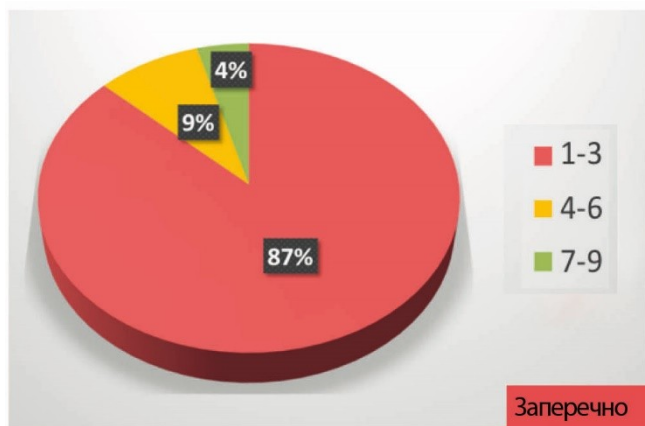
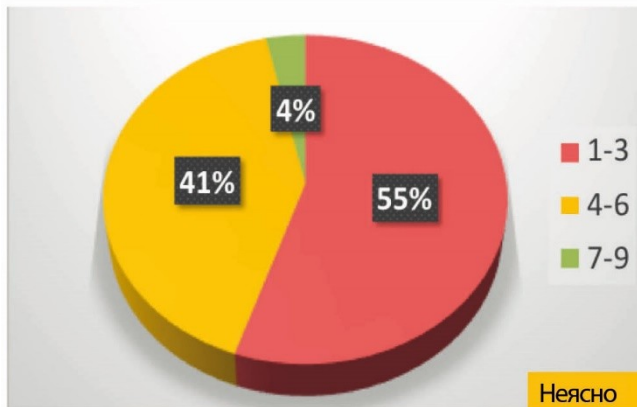


Рисунок 5.3.39. Delphi: чи обов'язково виконувати цитологічне зіскоблювання або промивання у випадку ХРС після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного втручання в рамках вторинної медичної допомоги ЛОР-лікаря зі стійкими симптомами і патологією слизової оболонки на ендоскопії?



### 5.3.5.8.2. Тести

#### 5.3.5.8.2.1. Маркери захворювання 2-го типу

Основними біомаркерами, які використовуються на даний момент для визначення захворювання 2-го типу, є еозинофіли, рівні IgE і періостин у деяких більш спеціалізованих центрах. Інші біомаркери на сьогодні досліджуються і можуть сприяти отриманню подальших рекомендацій у майбутньому. Доступна значна кількість доказів, які демонструють, що еозинофіли є логічно обґрунтованим сурогатним маркером захворювання 2-го типу, і що еозинофіли крові є логічно обґрунтованим біомаркером для прогнозування еозинофільного ХРС з або без поліпів у носовій порожнині<sup>(695, 724, 725)</sup>. Було виявлено, що кількість еозинофілів у крові значною мірою корелює з кількістю балів після ендоскопії за шкалою Лунда-Маккея КТ та Лунда-Кеннеді у пацієнтів з поліпами у носовій порожнині ( $r=0,353$ ,  $p=0,010$  та  $r=0,444$ ,  $p=0,001$  відповідно)<sup>(724)</sup>. Аналіз кривої операційних характеристик приймача спрогнозував високу тканинну еозинофілію при рівнях еозинофілів у крові понад  $0,24 \cdot 10^9 / \text{л}$  [чутливість 70,9%, специфічність 78,4%, площа під кривою (AUC): 0,792,  $p < 0,01$ ]. eCRS був спрогнозований для еозинофілів понад ,27% від загальної WCC (чутливість 64,1%, специфічність 88,5%, AUC 0,797;  $p < 0,01$ ; позитивна прогностична цінність 89,2%, негативна прогностична цінність 62,4%, відношення правдоподібності позитивного результату дослідження 5,57 та діагностичне відношення шансів 13,71)<sup>(695)</sup>. Точка завершення збирання даних еозинофілів у крові  $>0,24 \cdot 10^9 / \text{л}$  або показник еозинофілів 4,27% від загальної WCC були запропоновані Хо та ін.<sup>(695)</sup>.

У координаційної групи EPOS2020 не було чіткого розуміння, чи необхідно оцінювати рівень еозинофілів у крові як у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги з дуже сугестивними симптомами ХРС незалежно від того, чи після виконання ендоскопії слизова оболонка була з патологією чи без, так і після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного лікування у випадку звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із симптомами, прояви яких тривають, та патологією слизової оболонки після виконання ендоскопії (рис. 3.40., 5.3.41., 5.3.42.).

Було показано, що анти-IgE лікування є ефективним у випадку лікування CRSwNP (див. 6.1.14). Існує зв'язок між підвищеними рівнями загальної концентрації IgE, специфічним IgE та еозинофільним запаленням поліпів у носовій порожнині, що може

бути значимим для патофізіології назального поліпозу<sup>(726)</sup>. Підвищений рівень загального сироваткового IgE був описаний у підгрупі пацієнтів з N-ERD<sup>(727)</sup>. Було показано, що зниження сироваткового IgE на кОд/л є поганим предиктором CRSwNP (44% у групі CRSwNP порівняно з 28% у групі CRSsNP та 30% у контрольній групі)<sup>(728)</sup>.

У координаційної групи EPOS2020 не було чіткого розуміння, чи необхідно вимірювати загальний рівень IgE як у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги з дуже сугестивними симптомами ХРС незалежно від того, чи після виконання ендоскопії слизова оболонка була з патологією чи без, так і після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного лікування у випадку звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із симптомами, прояви яких тривають, та патологією слизової оболонки після виконання ендоскопії (рис. 5.3.43., 5.3.44., 5.3.45.). Періостин є білком позаклітинного матриксу та клітинного матриксу, що здатний активувати клітини шляхом зв'язування молекул інтегрину із клітинними рецепторами, сприяючи ремоделюванню тканин.

Рисунок 5.3.40. Delphi: Чи обов'язково оцінювати еозинофілію крові у випадку у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги у пацієнта у пацієнтів з дуже сугестивними симптомами ХРС та аномальною ендоскопією?

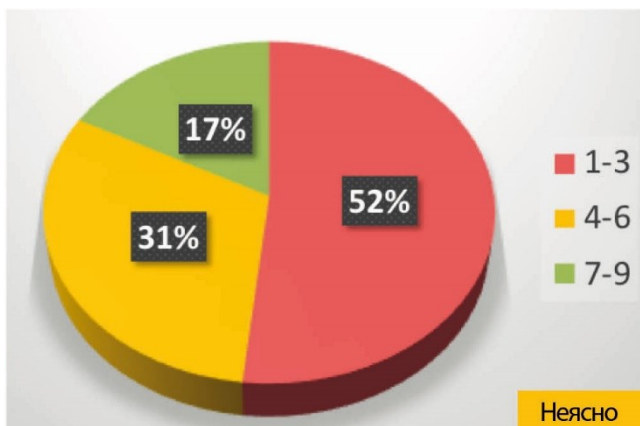


Рисунок 5.3.41. Delphi: Чи обов'язково оцінювати еозинофілію крові у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги у пацієнта з дуже сугестивними симптомами ХРС та нормальними результатами ендоскопії?

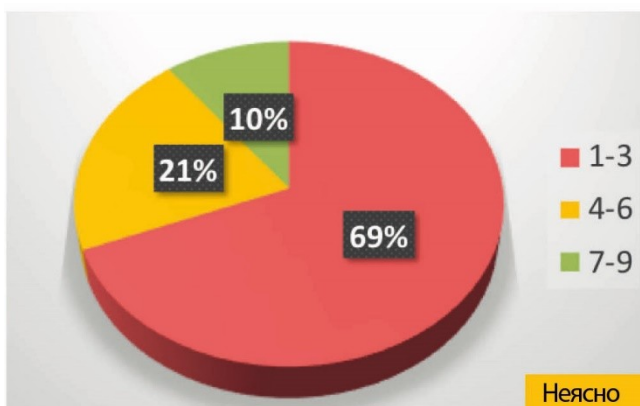
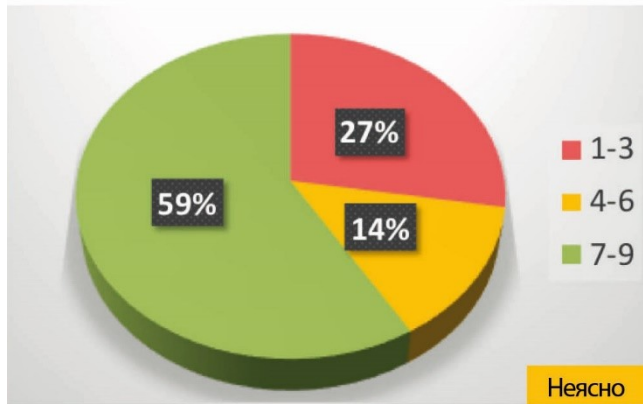


Рисунок 5.3.42. Delphi: чи обов'язково виконувати оцінювати еозинофілію крові у випадку ХРС після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного втручання у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги пацієнта зі стійкими симптомами і патологією слизової оболонки на ендоскопії?



Він може бути важливим біомаркером для імунітету 2-го типу і загострень алергічного запалення верхніх дихальних шляхів<sup>(729)</sup>. Було встановлено, що періостин є наступною молекулою інтерлейкіну (IL)-13, і що пацієнти з астмою з високим рівнем періостину у сироватці більш сприятливо реагують на антитіла проти (IL)-13 (лебрікізумаб) та антитіла проти IgE (омалізумаб)<sup>(730)</sup>. Матилпреднізолон та омалізумаб значно знижували рівні періостину у сироватці крові у пацієнтів з CRSwNP<sup>(731)</sup>.

Було виявлено, що сироваточний періостин є єдиним біомаркером серед тих, що були протестовані для виявлення наявності поліпів у носовій порожнині, і він значним чином корелював з оцінюванням за шкалою Лунда-Маккея пацієнтів з хронічним риносинуситом і астмою<sup>(732)</sup>. Середні рівні періостину у сироватці були помітно вищі у пацієнтів із ХРС в порівнянні з пацієнтами контрольної групи. Крім того, середні рівні періостину були значно вищі у пацієнтів із ХРС з поліпами у носовій порожнині порівняно з пацієнтами без них<sup>(728, 733)</sup>. У дослідженні Максфілда та ін. рівні періостину не корелювали зі статтю, історією куріння, N-ERD, прийомом стероїдів перорально протягом 1 місяці після операції, застосуванням локального стероїдного назальною спрею або кількістю попередніх операцій на біляносових пазухах<sup>(733)</sup>.

#### 5.3.5.8.2.2. Імуноглобулін

Незрозуміло, скільки імунологічних тестів слід провести ринологу до направлення до імунолога, і це рішення може демонструвати особисті знання та досвід ринолога. Для пацієнтів із ХРС, у яких існує підозра на наявність гуморального імунодефіциту через особливості їх прояву або реакції на лікування, ключовим дослідженням є вимірювання рівнів сироваточного імуноглобуліну (IgA та IgG). Найкращим підходом для підтвердження діагнозу порушення, пов'язаного із дефіцитом антитіл, є вимірювання титрів сироваточно-специфічних антитіл у відповідь на вакцинні антигени. До даного підходу входить імунізація пацієнта білковими антигенами (наприклад, правцевим анатоксином) та полісахаридними антигенами (наприклад, пневмококком) та оцінка рівнів антитіл до та після імунізації<sup>(734)</sup>. Якщо показники рівнів у нормі, але підозра на гуморальний імунодефіцит висока, оптимальним є направлення до клінічного імунолога. Подальші дослідження, такі як проточна цитометрія, можуть бути організовані спеціалістом з інтерпретації даних тестів.

Координаційна група EPOS2020 не вважала за необхідне проводити об'єктивний тест на імунодефіцит у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із дуже сугестивними симптомами ХРС незалежно від того, чи після виконання ендоскопії слизова оболонка була з патологією чи без.

Їхні відповіді були неясними стосовно того, чи був він необхідним після невдалого або відповідного медикаментозного або хірургічного лікування після звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної зі збереженням симптомів та аномальною слизовою оболонкою після ендоскопії (рис. 5.3.46., 5.3.47., 5.3.48.).

Рисунок 5.3.43. Delphi: чи обов'язково вимірювати загальний рівень IgE у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із дуже сугестивними симптомами ХРС та аномальною слизовою оболонкою після ендоскопії?

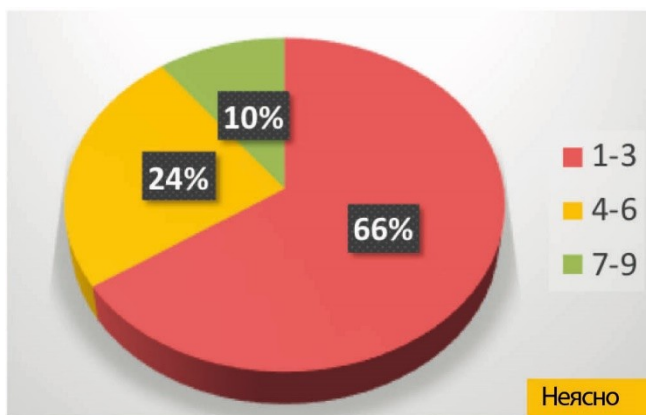


Рисунок 5.3.44. Delphi: чи обов'язково вимірювати загальний рівень IgE у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із дуже сугестивними симптомами ХРС та нормальними результатами ендоскопії?

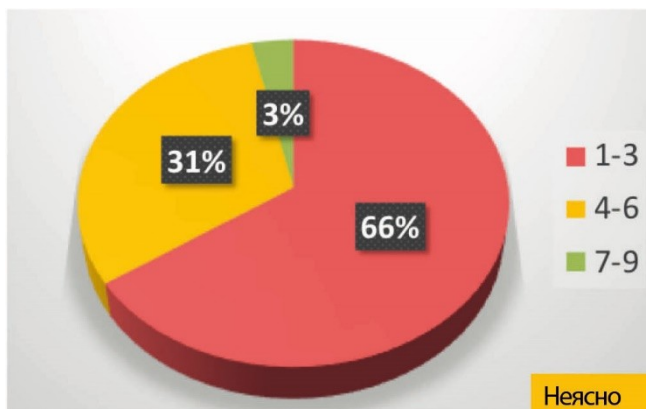
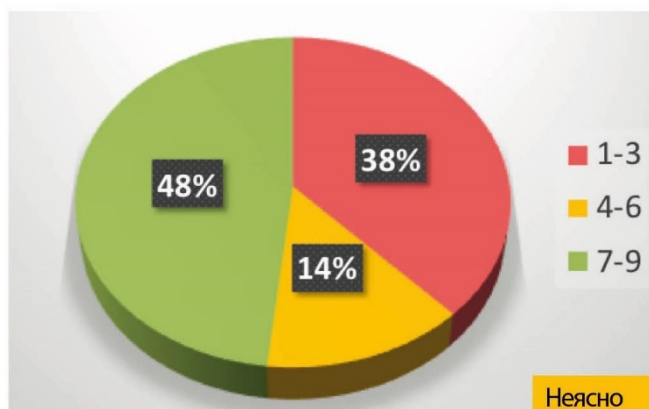


Рисунок 5.3.45. Delphi: чи обов'язково вимірювати загальний рівень IgE після невдалого або відповідного медикаментозного або хірургічного лікування після звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги зі збереженням симптомів та аномальною слизовою оболонкою після ендоскопії?



#### 5.3.5.8.2.3. Тестування на васкуліт

У васкуліт із синопназальними проявами зазвичай, але не завжди, залучені декілька органів. Риніт, синусит, перфорація тканин перегородки і носова кровотеча є найбільш розповсюдженими назальними проявами, пов'язаними із цими захворюваннями. Існує два відносно розповсюджених видів васкуліту у ділянці біляносових пазух:

Гранулематоз із поліангіїтом (GPA, раніше — гранулематоз Вегенера) та еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (EGPA, раніше — синдром Черджа-Стросса). Пацієнти із гранулематозом з поліангіїтом (GPA), який уражає ділянку біляносових пазух, зазвичай мають стійку кровотечу, утворення кірок та обструкцію, також у них може розвиватися перфорація перегородки. Іноді прояви цього виду васкуліту обмежуються ділянкою біляносових пазух. GPA тісно пов'язаний з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA), і чим більше розповсюдженим і важким буде прояв, тим більш ймовірно, що сироваточні ANCA будуть позитивними<sup>(735)</sup>. У випадках, обмежених ділянкою біляносових пазух, ANCA можуть бути негативними, що встановлення діагнозу. Встановити діагноз дозволяє поєднання клінічних ознак, позитивних результатів серології ANCA, некротичного васкуліту та гранулематозного запалення після біопсії<sup>(736)</sup>. Проте назальні біопсії часто не мають достатню кількість особливостей для даного стану, щоб підтвердити діагноз, тому може знадобитися біопсія інших уражених органів. Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (EGPA, раніше — синдром Черджа-Стросса) — це некротичний васкулід судин малого і середнього розміру. Серед широкого спектра нелегенових симптомів розповсюдженими є назальні та синопназальні особливості, які є частиною діагностичних показників для EGPA<sup>(737)</sup>. Даний стан зазвичай розвивається у пацієнтів з астмою, набутою у дорослому віці, а проявом ділянки біляносових пазух є хронічний риносинусит з еозинофільними поліпами у носовій порожнині. Багато таких пацієнтів страждають на захворювання середнього вуха<sup>(738)</sup>.

Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA) є групою аутоантитіл, в основному типу IgG, які діють проти антигенів у цитоплазмі нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів. Вони виявляються під час проведення аналізу крові у ряді аутоімунних захворювань, але особливо часто вони пов'язані із системними васкулітами, так званими ANCA-асоційованими васкулітами. ANCA пов'язані з васкулітами дрібних судин, у тому числі гранулематозом з поліангіїтом, мікроскопічним

поліангіїтом, первинним малоімунним некротичним серпоподібним гломерулонефритом (тип мікроскопічного поліангіїту, обмеженого нирковою функцією), еозинофільним гранулематозом з поліангіїтом і медикаментозними васкулітами. PR3-спрямований с-ANCA наявний у 80–90% випадків гранулематозу з поліангіїтом, у 20–40% випадків малоімунного некротичного серпоподібного гломерулонефриту та 35% випадків еозинофільного гранулематозу з поліангіїтом. с-ANCA (атипічний) наявний у 80% муковісцидозу (з ВРІ в якості антигена-мішені), а також у випадку запального захворювання кишечника, первинного склерозуючого холангіту та ревматоїдного артрити (з антитілами до багатьох антигенних мішеней). р-ANCA зі специфічністю МРО виявляється у 35% випадків еозинофільних гранулематозів з поліангіїтом.

Рисунок 5.3.46. Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивний тест на визначення імунодефіциту у випадку первинного надання вторинної медичної допомоги у пацієнтів з дуже сугестивними симптомами ХРС та патологією слизової оболонки після ендоскопії?

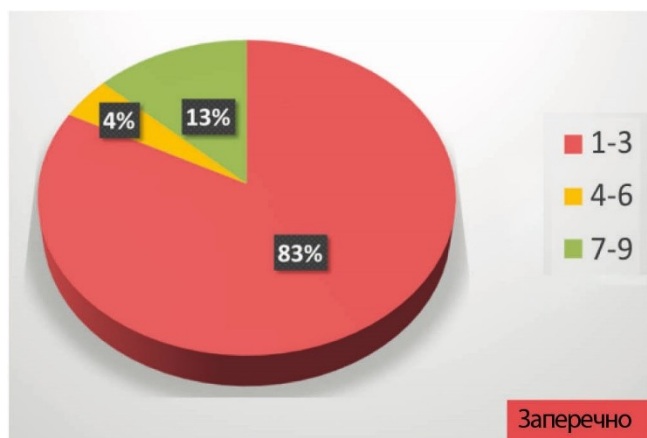


Рисунок 5.3.47. Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивний тест на визначення імунодефіциту у випадку первинного надання вторинної медичної допомоги у пацієнтів з дуже сугестивними симптомами ХРС та нормальними результатами ендоскопії?

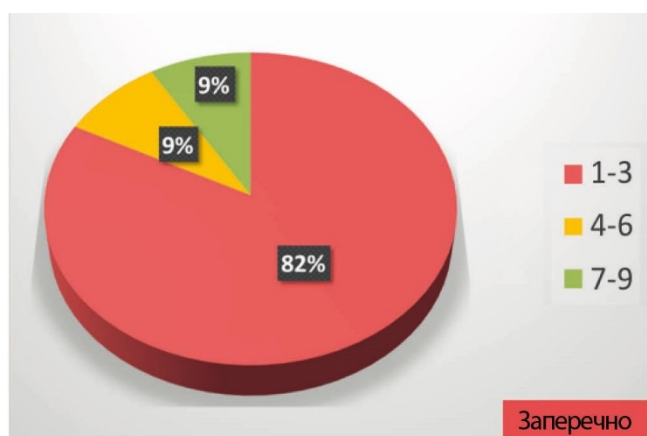
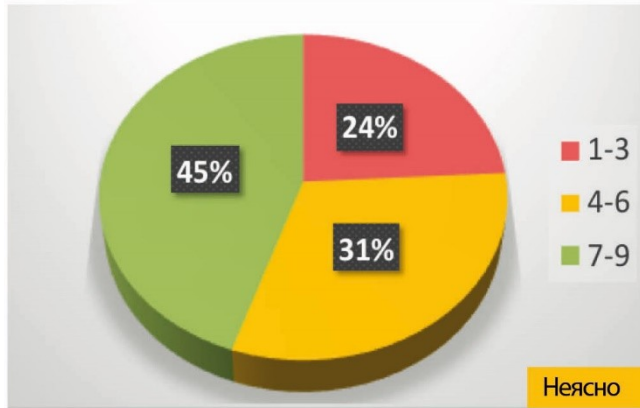




Рисунок 5.3.48. Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивний тест на визначення імунодефіциту після невдалого або відповідного медикаментозного або хірургічного лікування після звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги зі збереженням симптомів та аномальною слизовою оболонкою після ендоскопії?



p-ANCA зі специфічністю до інших антигенів асоціюється із запальним захворюванням кишечника, ревматоїдним артритом, медикаментозним васкулітом, аутоімунним захворюванням печінки і паразитарними інфекціями.

Бензоілекгонін та левамизол, який часто є домішкою бензоілекгоніну, можуть спричиняти ANCA-позитивний васкуліт<sup>(739-741)</sup>.

Координаційна група EPOS2020 не вважала за необхідне проводити об'єктивний тест на васкуліт у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із дуже сугестивними симптомами ХРС незалежно від того, чи була слизова оболонка аномальною чи нормальною після виконання ендоскопії, але їхні відповіді були незрозумілими щодо того, чи було це необхідно після невдалого або відповідного медикаментозного або хірургічного лікування після звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної зі збереженням симптомів та аномальною слизовою оболонкою після ендоскопії (рис. 5.3.49., 5.3.50., 5.3.51.).

#### 5.3.5.8.2.4. Тестування на саркоїдоз

Саркоїдоз — складне захворювання з багатьма клінічними проявами. Випадок із підозрою на саркоїдоз потребує клінічних, рентгенологічних та гістологічних доказів неказеозних гранульом. Рочинний у сироватці інтерлейкін-2 (sIL-2R), ангіотензин-перетворювальний фермент (АСЕ) та рівні лізоциму у сироватці крові стали корисними інструментами у діагностиці саркоїдозу, а також для оцінки активності захворювання в якості доповнення до фтордезоксиглюкозно-позитронно-емісійної томографії (FDG-PET). АСЕ у сироватці крові – найширше використовуваний лабораторний тест для дослідження саркоїдозу<sup>(742)</sup>. Підвищені рівні АСЕ, ІЛ-2R та лізоциму у сироватці зазвичай пов'язані із більш агресивним захворюванням і ураженням багатьох органів<sup>(743)</sup>.

#### 5.3.5.8.2.5. Тестування на N-ERD

Пероральний провокаційний тест з аспірином – найбільш розповсюджене дослідження, яке використовується для виявлення гіперчутливості до аспірину (див. 5.3.5.14). Детальнішу інформацію щодо способу виконання дивіться у нещодавно опублікованому погоджувальному документі EAACI: Діагностика і лікування НПЗП-загострення респіраторного захворювання (N-ERD) (Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease)<sup>(39)</sup>. Однак для пацієнтів з більш високим ризиком розвитку важких реакцій корисними інструментами для уточнення діагнозу, якщо вони

будуть доступними, можуть стати тестування активації базофілів за допомогою проточної цитометрії (FAST) та функціонально-ейкозанохдний тест (FET).

### 5.3.5.9. Мікробіологія

#### 5.3.5.9.1. Обґрунтування

Відбір мікробіологічних зразків з біляносових пазух – важливий етап під час діагностичної роботи з пацієнтами з риносинуситом. Важливість мікробів в етіології гострого бактеріального риносинуситу (ABRS) добре відома<sup>(553)</sup>, у той час як ситуація із ХР менш зрозуміла, але викликає все більший інтерес, чому сприяють вдосконалені методи ідентифікації<sup>(746, 747)</sup>.

Рисунок 5.3.49. Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивний тест на васкуліт у випадку первинного надання вторинної медичної допомоги у пацієнтів з дуже сугестивними симптомами ХРС та аномальними результатами ендоскопії?

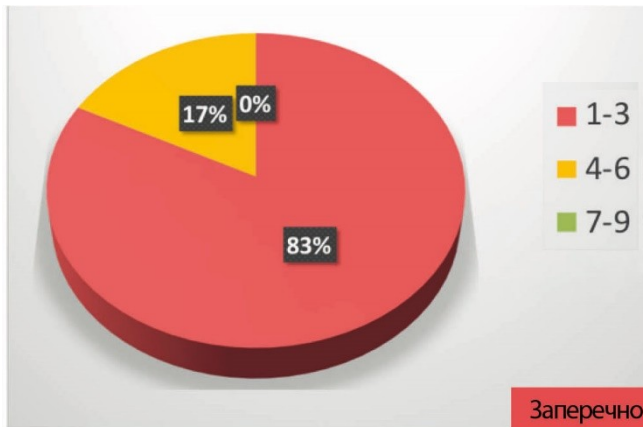


Рисунок 5.3.50. Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивний тест на васкуліт у випадку первинного надання вторинної медичної допомоги у пацієнтів з дуже сугестивними симптомами ХРС та аномальними результатами ендоскопії?

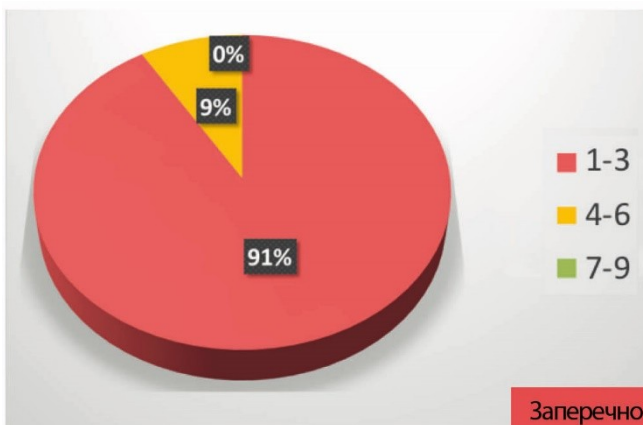
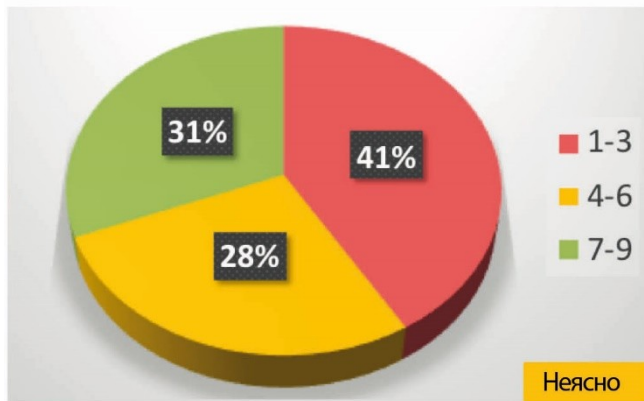


Рисунок 5.3.51. Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивний тест на вскуліт після невдалого або відповідного медикаментозного або хірургічного лікування після звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги зі збереженням симптомів та аномальною слизовою оболонкою після ендоскопії?



Таблиця 5.3.7. Бактеріологія риносинуситів. Кореляція середньої частини носового ходу та біляносової пазухи.

Автор, (джер.)	рік,	Кількість зразків	Тип риносинуситу	Метод	Конкордантність
Joniau 2005 <sup>(756)</sup>		26	АРС	Ендоскопічний мазок (ММ) порівняно з пункцією біляносової пазухи	88,5%
Casiano 2001 <sup>(755)</sup>		29	АРС (інтенсивна терапія)	Ендоскопічний посів тканини (ММ) порівняно з пункцією біляносової пазухи	60,0%
Talbot 2001 <sup>(840)</sup>		46	АРС	Ендоскопічний мазок (ММ) порівняно з пункцією біляносової пазухи	90,6%
Vogan 2000 <sup>(754)</sup>		16	АРС	Ендоскопічний мазок (ММ) порівняно з пункцією біляносової пазухи	93,0%
Gold and Tami 1997 <sup>(841)</sup>		21	ХРС	Ендоскопічна пункція (ММ) порівняно з максиллярною аспірацією під час ESS	85,7%
Klossek 1996 <sup>(757)</sup>		65	ХРС	Ендоскопічний мазок (ММ) порівняно з максиллярною аспірацією під час ESS	73,8%

### 5.3.5.9.2. Тести

#### 5.3.5.9.2.1. Методи на основі посіву

##### *Аспірати носової порожнини*

Ендоскопічний мазок (MST) історично був золотим стандартом у методах отримання культур із біляносових пазух шляхом надання типового зразка антрального вмісту з мінімальним назальним інфікуванням<sup>(748, 749)</sup>. Його можна виконати під місцевою анестезією через нижній носовий хід або іклову ямку, але він часто пов'язаний із дискомфортом, можливим очним пошкодженням, ушкодженням зубів і нервів та надає інформації лише про стан біляносової пазухи<sup>(748)</sup>.

Отримати аспірат для посіву можна напряму через клиноподібну пазуху<sup>(750)</sup>. Щоб отримати зразок, у минулому лобну пазуху також робили «проколювання» через передню стінку<sup>(751)</sup>, але це масштабніша процедура, для якої зазвичай необхідна загальна

анестезія, і яка зазвичай є частиною терапевтичної хірургічної процедури, а не суто діагностичної<sup>(752)</sup>.

### **Мазки з носа**

Мазки з носа – найбільш розповсюджений метод забору проб із носової порожнини, оскільки вони є простими у використанні, неінвазивними і зазвичай добре переносяться без потреби у місцевій анестезії. Проте присутня слабка кореляція між неспрямованими назальними/назофарингеальними та ендоскопічно спрямованими мазками для посіву із середньої меатальної частини (EDMM), в основному через забруднення із переддвер'я носа і носової порожнини. EDMM-мазки демонструють високу конкордантність із аспіратами і культурами біляносових пазух<sup>(753-758)</sup> і таким чином стали основою відбору мікробних зразків у пацієнтів з риносинуситом (таблиця 5.3.7.). мета-аналіз підтвердив, що EDMM є високочутливим і точним методом для посіву у випадку ABRS і може бути більш чутливим, ніж пункція біляносової пазухи (MST), враховуючи наявність патогенних бактерій, які не виявляються у випадку антрального промивання<sup>(759)</sup>. Щодо відомих патогенних бактерій для ABRS та порівняно з MST EDMM мав чутливість 80,9%, специфічність 90,5%, позитивну прогностичну цінність 82,6%, негативну прогностичну цінність 89,4% та загальну точність 87,0% (95% довірчий інтервал, 81,3% – 92,8%).

Більш нещодавній мета-аналіз Сміт та ін. показав, що бактеріальні патогени видобуваються за допомогою пункції біляносової пазухи або посіву EDMM у 53% пацієнтів з підозрою на ABRS на основі досліджень, які потребують, щоб пацієнти відповідали клінічним критеріям, при цьому для більшості досліджень також необхідне рентгенографічне та/або ендоскопічне підтвердження.

Наявна обмежена кількість досліджень стосовно репрезентативності мазків із середньої меатальної частини для біляносових пазух решти пацієнтів. Хоча воно і не є прямим порівняльним дослідженням, нещодавне ретроспективне дослідження Міллера та ін.<sup>(760)</sup> продемонструвало наявність різних патогенів у двох або більше мазках у 40%, які нещодавно перенесли відбір декількох культур із біляносових пазух. Хоча лише 5% пацієнтів у цьому дослідженні отримати клінічну користь від заміни антибіотика, це дозволяє припустити, що бактеріальні культури із середньої меатальної частини не можуть бути повністю репрезентативними для усіх досліджуваних носових пазух у всіх пацієнтів.

Мазки для посіву EDMM стали основою збирання мікробних зразків у пацієнтів з риносинуситом.

### **Видування секретів з носа**

Секрети з носа можуть бути з легкістю отримані методом видування в установах первинної медичної допомоги, особливо у педіатричних пацієнтів, оскільки цей метод дозволяє уникнути дискомфорту, пов'язаного із мазком з носа. У невеликій кількості порівняльних досліджень, в яких порівнюється виділений слиз і стандартні методи забору мазка з носа, висувається припущення щодо високого ступеня конкордантності (> 90%) для виявлення розповсюджених патогенів верхніх дихальних шляхів за наявності назальних виділень, але, як і слід було очікувати, цей показник знижується до менше ніж 50%, але за відсутності видимих виділень<sup>(710, 761)</sup>.

### **Промивання носа і біляносових пазух**

Назальне промивання не є точним методом для посіву вмісту біляносової пазухи через забруднення носовою флорою та мінімальне проникнення у біляносові пазухи неоперованого пацієнта. Ці перешкоди можна подолати шляхом прямого промивання мазухи через ендоскопічно встановлений катетер у біляносові пазухи. Дослідження, у

яких порівнювалося пряме промивання біляносових пазух із мазками EDMM, продемонстрували більший вихід бактерій та підвищене видобування анаеробних патогенів завдяки використанню першого методу<sup>(762, 763)</sup>, і цей метод збору зразків можна полегшити за допомогою технології надувних балонів, оскільки у багатьох приладів наявні вмонтовані катетери, які можна використовувати для промивання, дренажу та промивання антибіотиками. Клінічну значимість анаеробних організмів, спрямованого посіву і лікування пацієнтів з ізольованими інфікованими біляносовими пазухами це необхідно дослідити.

#### **5.3.5.9.2.2. Культурально-незалежні методи**

Стандартні підходи до культивування передбачають лише обмежений діапазон певних умов для мікробіологічного росту і, як наслідок, виключають таксони, для яких необхідні альтернативні умови, у тому числі організми, які ростуть більш повільно, яким не вистачає обмеженого діапазону джерел поживних речовин, або такі, що залежать від взаємодії для того, щоб вижити *in vivo* (наприклад, взаємозв'язок перехресного живлення). Розбіжності між ідентифікацією мікробів за допомогою культури та мікробів (життєздатних, але таких, які неможливо або важко культивувати), визначені молекулярними методами, названі «велика аномалія визначення кількості бактерій шляхом посіву», при цьому оцінка частини колонії бактерій, яку неможливо культивувати, становила від 25% до 99%<sup>(764, 765)</sup>.

#### **Секвенування нового покоління**

Методи секвенування нового покоління дозволили ідентифікувати мікроорганізми, які раніше неможливо було ідентифікувати у стандартних дослідженнях культур<sup>(450)</sup>. Зразки можна отримати з використанням захищених флокульованих мікробних мазків або шляхом біопсії тканини з високим ступенем конкордантності між ними (Bassiouni). ДНК видобувається із отриманих зразків і секвенується з використанням праймерів, специфічних для збережених генетичних ділянок всередині бактеріальних або грибкових мікроорганізмів. Складні біоінформаційні системи, які посилаються на відомі мікробні бібліотеки, потім дозволяють ідентифікувати й відносну кількість усіх наявних організмів. Спочатку така технологія була інструментом для дослідження, а сьогодні вона комерційно доступна для клінічного використання. Дослідження, у яких порівнюються прямий культуральний аналіз та секвенування наступного покоління показали значну дискордантність, при цьому посів біляносових пазух слабо прогнозує простійну мікробіоту<sup>(154)</sup>. Під час прямого порівняння результатів культивування і підходу секвенування, домінуючі бактерії, які були ідентифіковані у більшості пацієнтів шляхом секвенування, були ідентифіковані посівом лише приблизно у половині випадків. Із таксонів, які були наявні з відносною великою кількістю послідовностей 1%, лише приблизно 5% були також ідентифіковані під час культивування, що показує об'єм інформації про таксони з більш низькою чисельністю, пропущений під час стандартного клінічного культивування. Це може частково пояснити погану реакцію на лікування, незважаючи на антибактеріальну терапію, спрямовану на посів. Можливо, запровадження у клінічну практику сучасних методів, які не залежать від культивування, зможе покращити результати лікування, але необхідні подальші дослідження. До методів майбутнього, особливо у мікробіологічних дослідженнях запальних захворювань слизової оболонки, таких як ХРС, входять секвенування усїєї ДНК (метагеноміка) або усїєї транскрибованої РНК (метатранскриптоміка), або ідентифікації білків (метапротеоміка), або метаболітів (метаболоміка), що повинно надати більш глибоке розуміння сутності причин і взаємозв'язків їх істинної

різноманітності та структури, а також повний генетичний потенціал та активність *in-situ* мікробіоти, асоційованої зі слизовою оболонкою<sup>(746)</sup>.

### **Результати**

Жодних доказів стосовного того, що мікробіологічна оцінка зразків із носової порожнини чи біляносових пазух яким-небудь чином впливає на результати лікування риносинуситу, немає. У 80% осіб із ABRS зазвичай спостерігається покращення протягом двох тижнів без лікування<sup>(766)</sup>, і немає жодних доказів, які б свідчили про перевагу терапії антибіотиками на основі результатів культивування над емпіричною терапією цього стану. Незважаючи на те, що докази низького рівня свідчать про ймовірну роль терапії антибіотиками на основі результатів культивування у лікуванні виражених загострень ХРС, досліджень із даними високого рівня, в яких би підтверджувалося використання антибіотиків у випадку ХРС, немає. Крім того, доступна мала кількість документації, в якій порівнюються результати лікування на основі результатів культивування та емпіричного лікування антибіотиками для даного стану.

Збір мікробних зразків у випадку неускладненого ABRS зазвичай не рекомендується.

Немає жодних доказів стосовно того, що мікробіологічна оцінка назальних зразків або зразків із біляносових пазух яким-небудь чином впливає на результати лікування у випадку риносинуситу. Хоча антибіотики забезпечують невелике, але суттєве покращення клінічних результатів у дорослих і дітей з ABRS (див. 4.4.3.1. та 4.4.3.2.), більшість пацієнтів страждають на післявірусний ARS, а у цьому випадку антибіотики не допомагають (див. 4.4.3.3. та 4.4.3.4). Коім того, немає досліджень, які демонструють перевагу антибактеріальної терапії на основі результатів культивування над емпіричним лікуванням даного стану.

### **Рекомендації**

У випадку діагностики риносинуситу мікробіологічна оцінка зазвичай не рекомендується. У разі ABRS за відсутності реакції на емпіричне протимікробне лікування та топічні назальні стероїди рекомендується направлення до ЛОР-спеціаліста, де будуть виконані подальші діагностичні процедури, у тому числі мікробіологічні.

Роль взяття мікробіологічних проб залишається незрозумілою. Перш ніж надати обґрунтовані рекомендації, необхідні проспективні дослідження для вивчення актуальності стандартного мікробіологічного культивування та лікування антибіотиками пацієнтів із ХРС.

Можливо, впровадження у клінічну практику сучасних методів, які не залежать від посіву, зможе покращити результати лікування, але необхідні подальші дослідження. У координаційній групі EPOS2020 не було чіткого розуміння, чи необхідно проводити мікробіологічні дослідження у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із симптомами, які викликають достатню підозру щодо ХРС незалежно від того, чи була слизова оболонка аномальною чи нормальною після виконання ендоскопії (рис. 5.3.52., 5.3.53., 5.3.54.).

Проте координаційна група була не впевнена у тому, чи необхідно виконувати мікробіологічні дослідження у випадку ХРС після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного лікування у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із симптомами, прояви яких тривають, та патологією слизової оболонки після виконання ендоскопії (рис. 5.3.52., 5.3.53., 5.3.54.).

### 5.3.5.10. Тестування мукоциліарного кліренсу

#### 5.3.5.10.1. Обґрунтування

Завдяки своїм скоординованих рухам війки, які вистилають респіраторний епітелій, переносять шар слизу із захопленими під час вдиху часточками із носової порожнини у горланну частину глотки.

Рисунок 5.3.52. Delphi: чи обов'язково проводити мікробіологічне дослідження у випадку звернення до лікаря-отоларинголога щодо надання вторинної медичної допомоги пацієнтам з дуже сугестивними симптомами ХРС та патологією слизової оболонки після виконання ендоскопії?

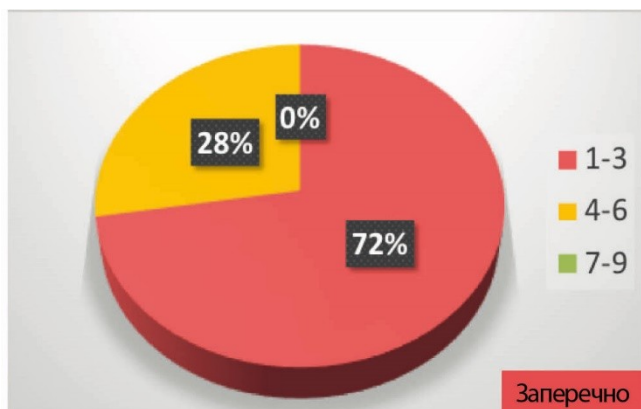


Рисунок 5.3.53. Delphi: чи обов'язково проводити мікробіологічне дослідження у випадку звернення до лікаря-отоларинголога щодо надання вторинної медичної допомоги пацієнтам з дуже сугестивними симптомами ХРС та нормальними результатами ендоскопії?

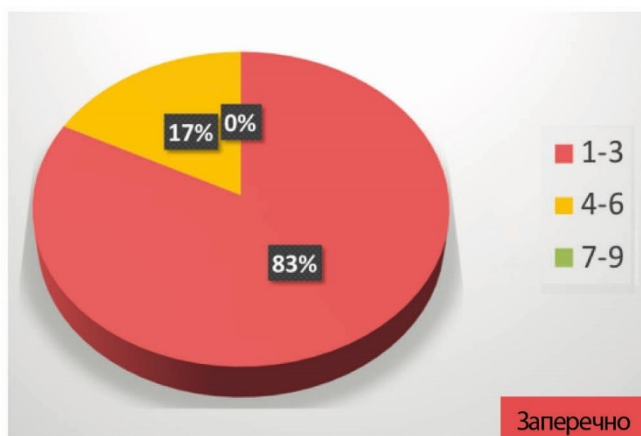
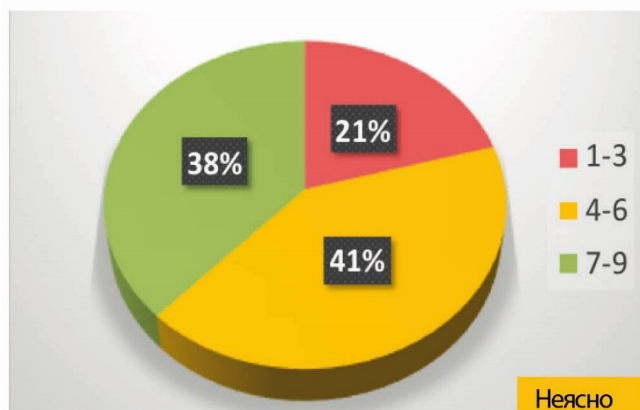


Рисунок 5.3.54. Delphi: чи обов'язково проводити мікробіологічне дослідження у випадку ХРС після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного втручання в рамках звернення до лікаря-отоларинголога щодо надання вторинної медичної допомоги пацієнтам зі стійкими симптомами і патологією слизової оболонки на ендоскопії?



Нормальне мукоциліарне транспортування (МСТ) необхідне для підтримання здоров'я біляносових пазух. У разі інфікування або вродженої дисфункції війок, як у випадку РСД, МСТ недостатній або відсутній. У випадку РСД недостатність МСТ може призвести до ХРС або бронхоектазу. Мукостаз, гіпоксія, продукти життєдіяльності мікроорганізмів і токсичні медіатори запалення у випадку ХРС можуть викликати вторинні циліарні зміни, наприклад, вторинну циліарну дискінезію (SCD) з подальшим недостатнім МСТ<sup>(450)</sup>.

Час мукоциліарного кліренсу (МСС) вважається нормальним, якщо він становить менше ніж 15 хвилин і не повинен перевищувати однієї години. Тест на сахарид оцінює час, необхідний для відчуття солодкого смаку після розміщення 1–2 міліметрової часточки сахарину на слизову оболонку нижньої носової раковини на відстані 1 см від переднього краю. Під час дослідження пацієнт повинен сидіти спокійно, нахиливши голову вперед, не втягуючи повітря через ніс, не чхаючи, не повинен пити або їсти. В якості альтернативи можна контролювати час, необхідний для пофарбування фарбником, наприклад, метиленового синього, який буде транспортуватися від слизової оболонки передньої третини носової порожнини у бік гортанної частини глотки. Також використовувалися інші речовини, у тому числі оксид заліза, помічений технецієм-99m.

Оскільки час МСС можна виміряти лише у пацієнтів, які беруть участь у дослідженні спільно, із вентильованими носовими порожнинами та за відсутності важкого захворювання слизової оболонки, воно має обмежену діагностичну цінність для деяких пацієнтів. Він також має низьку чутливість і специфічність, для нього необхідні значні витрати часу. У контексті клінічної значущості МСТ нещодавно було продемонстровано, що промивання носа, зазвичай рекомендоване лікування багатьох захворювань біляносових пазух, зменшує час на МСС<sup>(767)</sup>.

Координаційна група EPOS2020 не вважала за необхідне проведення об'єктивного тесту мукоциліарної функції у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із симптомами, які викликають достатню підозру щодо ХРС незалежно від того, чи була слизова оболонка аномальною чи нормальною після виконання ендоскопії, проте їхні відповіді були неясними щодо того, чи необхідно виконувати дане тестування після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного лікування у випадку первинного звернення до



лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги із симптомами, прояви яких тривають, та патологією слизової оболонки після виконання ендоскопії (рис. 5.3.55., 5.3.56., 5.3.57.).

### 5.3.5.11. Назальний оксид азоту

#### 5.3.5.11.1. Обґрунтування

Оксид азоту (NO) – це безбарвний газ без запаху, присутній у повітрі, яке видихається через рот або ніс. NO виробляється з аргініну та кисню синтазою оксиду азоту (NOS). Існують конститутивно експресовані нейрональні та ендотеліальні форми, а також індуквана форма – iNOS, яка ймовірно регулюється у дихальних шляхах в якості реакції на прозапальні сигнали. Рівні NO (eNO), що видихається, підвищуються у випадку еозинофільної астми, і вимірювання цих рівнів вже стало стандартизованим інструментом у діагностиці та лікуванні астми, але він ще не отримав широкого розповсюдження.

Рисунок 5.3.55. Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивне тестування мукоциліарної функції у випадку звернення до лікаря-отоларинголога щодо надання вторинної медичної допомоги пацієнтам з дуже сугестивними симптомами ХРС та патологією слизової оболонки після виконання ендоскопії?

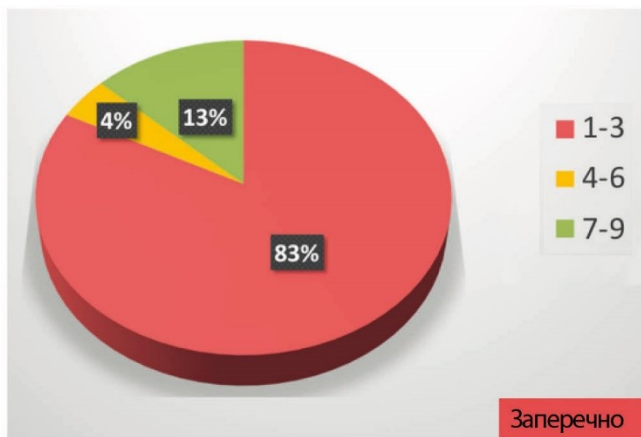


Рисунок 5.3.56. Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивне тестування мукоциліарної функції у випадку звернення до лікаря-отоларинголога щодо надання вторинної медичної допомоги пацієнтам з дуже сугестивними симптомами ХРС, але нормальними результатами ендоскопії?

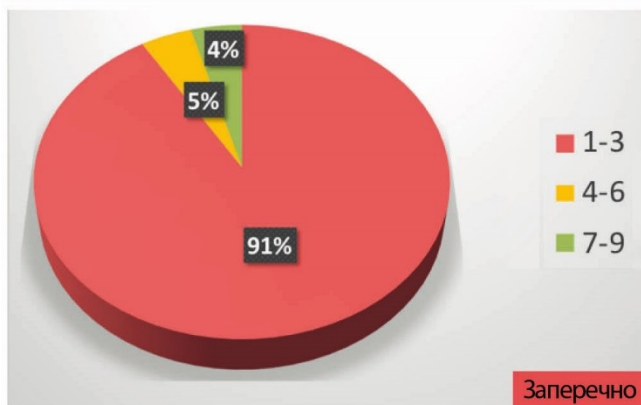
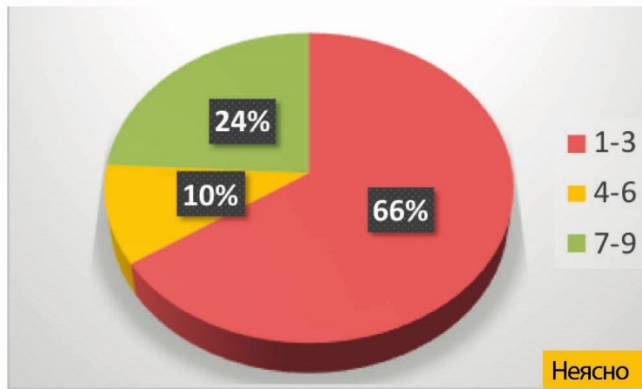


Рисунок 5.3.57 Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивне тестування мукоциліарної функції у випадку ХРС після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного втручання в рамках первинного звернення до лікаря-отоларинголога / щодо надання вторинної медичної допомоги пацієнтам зі стійкими симптомами і патологією слизової оболонки на ендоскопії?



Він потенційно може забезпечити швидке і маловитратне об'єктивне вимірювання запалення нижніх дихальних шляхів. Найбільше NO виробляється у біляносових пазухах, набагато менше у слизовій оболонці носа і нижніх дихальних шляхах<sup>(450)</sup>. NO та його метаболіти є токсичними для мікроорганізмів і, ймовірно, є частиною вродженого захисного механізму дихальних шляхів. NO також може стимулювати частоту частоти биття війок миготливого епітелію і регулювати тонус судин носа.

#### 5.3.5.11.2. Діагностична точність

Назальний NO (nNO) можна виміряти у будь-якій із двох ніздрів і не має циркадних змін. Вимірювання швидке, відтворюване, здійсненне і найкраще оцінюється при аспіраційному потоці 700 мл/хв. під час затримки дихання на 10 секунд<sup>(768)</sup>. Гудіння під час вимірювання nNO спочатку підсилює його рівні, особливо у здорових людей. Якщо значення отримано низькі, вимірювання nNO може підвищити специфічність вимірювання<sup>(768)</sup>. У здорових пацієнтів контрольної групи рівні nNO зазвичай вищі ніж 300 ppb<sup>(769)</sup>. Назальне тестування NO з використанням маніпуляцій закриття піднебіння має діагностичну точність, аналогічну до електронної мікроскопії та/або генетичного тестування для первинної циліарної дискінезії, якщо виключено муковісцидоз<sup>(770)</sup>. Значення назального NO нижче 77 ppb з дуже високою ймовірністю вказують на РСД, але зустрічаються і більш високі значення. Зазвичай низькі значення має також і CF (70–300 ppb), а наявність поліпів у носовій порожнині пов'язане зі значно більш низькими рівнями nNO, ніж у пацієнтів із CF без поліпів у носовій порожнині<sup>(771)</sup> через обструкцію біляносових пазух. Таким чином, у випадку наявності поліпів у носовій порожнині пацієнти можуть парадоксальним чином мати низький nNO або нормальний чи високий рівень eNO із грудної клітини.

Назальний NO – це чутливий і специфічний тест на РСД у пацієнтів, які беруть участь у дослідженні спільно (зазвичай у віці від п'яти років) з високою клінічною підозрою щодо даного захворювання. Меншою мірою він також може бути корисним доповненням у випадку потенційного діагнозу CF. Хоча він зазвичай не використовується в якості спеціального діагностичного інструмента у випадку ХРС, його можна використовувати для моніторингу реакції на лікування у даних умовах.

### 5.3.5.12. Інші тести для діагностування РСД

#### 5.3.5.12.1. Обґрунтування

Ідеального тесту для діагностування РСД у повсякденній практиці не існує<sup>(772)</sup>. У випадках підозри на РСД у пацієнта із ХРС від народження, сімейного анамнезу РСД та/або пов'язаних із нею ознак та/або пов'язаних з ним ознак синдрому Картагенера (situs inversus – транспозиції внутрішніх органів – і безпліддя), слід розглянути проведення діагностичних тестів циліарної функції шляхом оцінки вимірювання частоти биття війок миготливого епітелію (СВФ), оцінки електронною мікроскопією динеїнових ручок війок та/або оцінку стану війок після циліогенезу *in vitro*<sup>(450)</sup>. Зібрані епітеліальні клітини можна оцінити щодо частоти биття війок миготливого епітелію (СВФ) та детально проаналізувати форму хвилі за допомогою візуалізації цифровою високошвидкісною відеозйомкою. Оцінка СВФ, а також оцінювання їхнього скоординованого руху можуть виконуватися комп'ютерними програмами з використанням частотного аналізу Фур'є. Нормальні значення СВФ варіюються залежно від використовуваної методології, віку пацієнта і умов культивування.

Рисунок 5.3.58. Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивне тестування муковісцидозу у випадку звернення до лікаря-отоларинголога щодо надання вторинної медичної допомоги пацієнтам з дуже сугестивними симптомами ХРС та патологією слизової оболонки після виконання ендоскопії?

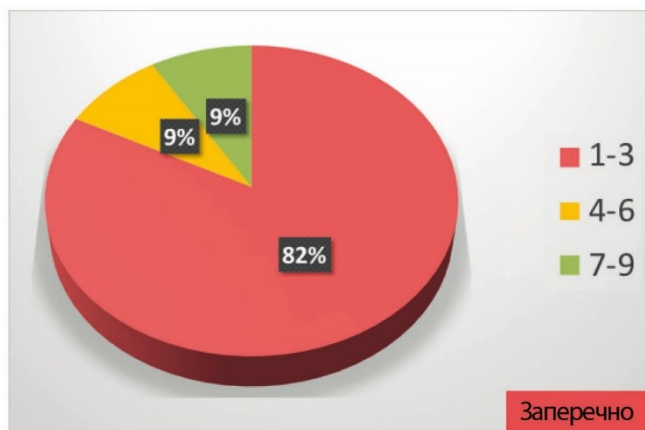


Рисунок 5.3.59. Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивне тестування муковісцидозу у випадку звернення до лікаря-отоларинголога щодо надання вторинної медичної допомоги пацієнтам з дуже сугестивними симптомами ХРС, але нормальними результатами після виконання ендоскопії?

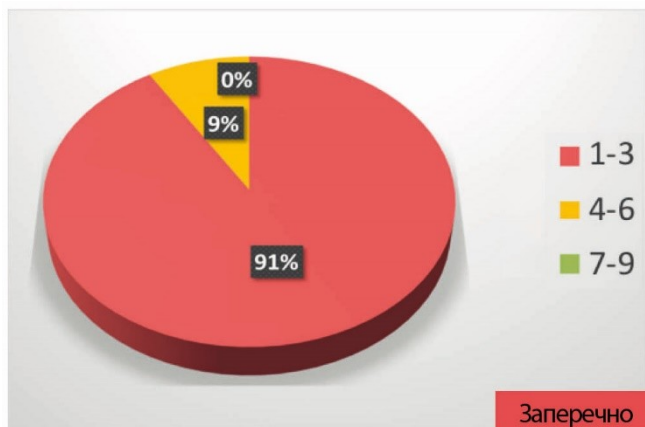
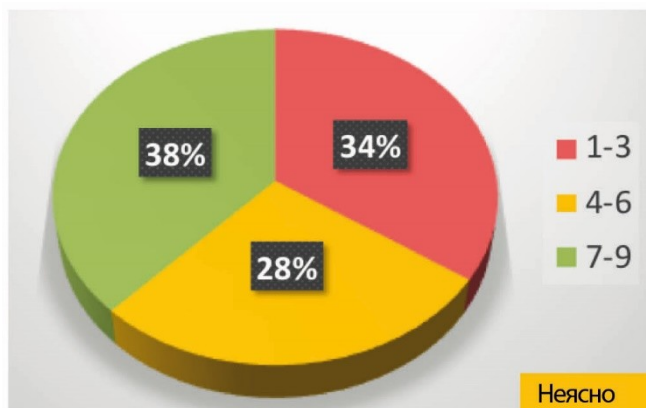


Рисунок 5.3.60 Delphi: чи обов'язково проводити об'єктивне тестування муковісцидозу у випадку ХРС після невдалого відповідного медикаментозного або хірургічного втручання в рамках первинного звернення до лікаря-отоларинголога / щодо надання вторинної медичної допомоги пацієнтам зі стійкими симптомами і патологією слизової оболонки на ендоскопії?



Демонстрація нормального СВФ та паттерну биття виключає діагноз РСД. Нещодавно було повідомлено про новий метод кількісного оцінювання СВФ, у якому використовуються зображення фазово-контрастної мікроскопії, які оцінюють рух війок за допомогою алгоритму оптичного потоку<sup>(773)</sup>. Після направлення на діагностику у спеціалізований медичний заклад у одній третині пацієнтів з підозрою на РСД зрештою було діагностовано це захворювання<sup>(774)</sup>.

Оскільки ці методи недоступні у щоденній ЛОР-практиці, слід покладатися на вимірювання рівнів nNO у випадку підозри на РСД; низькі рівні nNO пов'язані з РСД і тому є відмінним інструментом для скрінінгу (див. вище). Крім того, рекомендується скрінінг – для перевірки на наявність генетичних мутацій, які відомі як пов'язані з РСД, а також генетичне консультування<sup>(775)</sup>.

### 5.3.5.13. Аналіз поту

#### 5.3.5.13.1. Обґрунтування

Муковісцидоз (CF), спричинений мутаціями у гені регулятора трансмембранної провідності (CFTR), продовжує «кидати виклики» у діагностиці. Рекомендується, щоб діагнози, пов'язані із мутаціями CFTR у всіх осіб, від новонароджених до дорослих, встановлювалися шляхом оцінки CFTR за допомогою тесту на вміст хлориду натрію в потовій рідині<sup>(776)</sup>. Такий тест слід проводити згідно із затвердженими методичними вказівками, опублікованими у встановлених протоколах Int, таких як Вказівні рекомендації CLSI 2009 (CLSI 2009 Guidelines / <https://clsi.org>).

#### 5.3.5.13.2. Поради із Погоджених клінічних рекомендацій Фонду муковісцидозу

У новонароджених з позитивним результатом скрінінгу на CF для підвищення вірогідності отримання задовільного зразка поту, тест слід проводити з обох сторін, а також тоді, коли немовля важить >2 кг і віком як мінімум 36 тижнів коригованого гестаційного віку. Новонародженим віком від 36 тижнів і масою тіла >2 кг з позитивним результатом скрінінгу або позитивним пренатальним генетичним тестом слід проводити тест на вміст хлориду натрію в потовій рідині якомога швидше після 10-денного віку, ідеально — до кінця неонатального періоду (у віці чотири тижні).

У немовлят із підозрою на CF, виявленим за допомогою NBS, лікування не слід відкладати, поки не будуть зроблені спроби встановити діагноз CF. Аналіз на вміст

хлориду натрію в потовій рідині слід проводити протягом кількох годин після збирання поту. У осіб з позитивним результатом скрінінгу новонароджених клінічними ознаками, які відповідають CF або позитивним сімейним анамнезом, діагноз CF може бути встановлений, якщо показник вмісту хлориду натрію в потовій рідині становить  $\geq 60$  ммоль/л. У осіб з позитивним результатом скрінінгу новонароджених показник вмісту хлориду натрію в потовій рідині  $< 30$  ммоль/л вказує на малу ймовірність наявності CF.

Особи з клінічними ознаками, які можуть відповідати CF та у яких показник вмісту хлориду натрію в потовій рідині  $< 30$  ммоль/л вказує на те, що наявність CF малоймовірна. Проте це може бути розглянуто, якщо клінічні критерії та/або генотипування CFTR свідчать на користь CF, а не альтернативного діагнозу.

У осіб з позитивним результатом скрінінгу новонароджених, симптомами CF або позитивним сімейним анамнезом, а також показниками вмісту хлориду натрію в потовій рідині у проміжному діапазоні (30–59 ммоль/л) у двох окремих випадках може бути підтверджено CF. Їх слід розглядати для розширеного аналізу гена CFTR та/або функціонального аналізу CFTR. Особи з позитивним результатом скрінінгу та такі, що відповідають критеріям показників вмісту хлориду натрію в потовій рідині, повинні пройти генетичне тестування CFTR, якщо генотип CFTR не був доступний у процесі скрінінгу або є неповним<sup>(776)</sup>.

Координаційна група EPOS2020 не вважала за необхідне проводити об'єктивний тест на CF у випадку первинного звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної допомоги з дуже сугестивними симптомами ХРС незалежно від того, чи була слизова оболонка аномальною чи нормальною після ендоскопії, але їхні відповіді були незрозумілими щодо того, чи було це необхідно після невдалого або відповідного медикаментозного або хірургічного лікування після звернення до лікаря-отоларинголога / надання вторинної медичної зі збереженням симптомів та аномальною слизовою оболонкою після ендоскопії (рис. 5.3.58., 5.3.59. та 5.3.60.).

### 5.3.5.13.3. Критерії та можливості генетичного тестування

Генетичне тестування в основному використовується для CF, первинної дискінезії війок (PCD) та меншою мірою для хронічного риносинуситу (ХРС)<sup>(777)</sup>. CF є результатом мутацій муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності (CFTR), розташованого на довгому плечі хромосоми 7. Зазвичай mRNA розміром 6,5-kb кодує CFTR, який є інтегральним мембранним білком із 1 490 амінокислот. Це іонний канал, який відповідає за обмін хлоридів в епітеліальних клітинах. На сьогодні описано більш ніж 2 000 варіантів CFTR<sup>(778)</sup>. Скрінінги новонароджених проводяться у Новій Зеландії з 1979 року і виконуються серійними, дворівневими або – останнім часом – трирівневими/гібридними методами<sup>(778)</sup>. Скрінінги базуються на імунореактивному трипсогені (IRT). Існує три підходи для скрінінгів: 1) перший починається з вимірювання IRT, де вимірювання вище визначеного порогового значення супроводжуються генетичним аналізом для визначення специфічних мутацій гена CFTR (IRT/ДНК); 2) Після первинного вимірювання IRT з визначеними пороговими значеннями слід вимірювати IRT на другому зразку, взятому через два тижні IRT/IRT); 3) Білок, асоційований з панкреатитом, використовується після підвищеного IRT (метод IRT / протеїн, пов'язаний з панкреатитом). Використовуються двостадійні імунохімічні методи аналізу із моноклональними або поліклональними антитілами, які також можуть бути мультиплексовані. Перевага полягає у тому, щоб протестувати кілька зразків у пацієнта за відносно низькою ціною. Генетичний аналіз (крові або зіскоблювань слизової оболонки ротової порожнини) проводиться за допомогою секвенування по Сенгеру та кількісних методів. Сьогодні використовуються нові високопродуктивні

підходи, такі як секвенування наступного покоління, цільове глибоке секвенування (TDS) і технології Droplet Digital PCR<sup>(779)</sup>. Нещодавно Зеєві та ін.<sup>(789)</sup> запропонували новий метод, який називається алель-чутливим проліфераційним секвенуванням (ASP-SEQ), який більш чутливий, ніж цільове глибоке секвенування або цифрові методи PCR.

PCD – це генетично гетерогенна аутосомно-рецесивна лабільна цилиопатія, пов'язана із 32 генами. Клінічними проявами є situs inversus (транспозиції внутрішніх органів), неонатальний респіраторний дистрес, прогресуючий бронхоектаз і респіраторна недостатність у осіб на початку зрілого віку<sup>(781)</sup>. До тестів входять pNO, високошвидкісний відеомікроскопічний аналіз (HSVA), просвічувальну електронну мікроскопію (TEM), імунофлуоресцентні тести цилиарних білків та генетичне тестування. Структурні аномалії можуть бути підтверджені генетичним тестуванням двоалельних мутацій у відомому PCD<sup>(782)</sup>. Найбільш розповсюджені мутації зустрічаються у п'яти генах (DNAH5; DNAH11; DNAI1; CCDC39; CCDC40)<sup>(783)</sup>. Генетичні тести, в яких поєднуються варіації числа копій на рівні інтронів та екзонів (CNV) і повноекзомне секвенування, ймовірно, є найефективнішим підходом<sup>(781)</sup>.

Для геномного аналізу ХРС найбільш вивченими та аналізованими мішенями є рецептори гіркового смаку, особливо T2R38<sup>(784)</sup>, наприклад, полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією з 7900HT fast з використанням алель-специфічних зондів і праймерів<sup>(785)</sup> або однонуклеотидних поліморфізмів (SNP)<sup>(117)</sup>. Інші генетичні підходи націлені на генотипи однонуклеотидного поліморфізму в калієвих каналах (наприклад, Illumina Human-Hap550 BeadChip або Illumina Human610-Quad BeadChip)<sup>(786)</sup>. У нещодавньому повногеномному дослідженні асоціації досліджувалася роль ALOX15 у ХРС<sup>(436)</sup>. У більш цілеспрямованому аналізі, наприклад, для метилованих генів, таких як FZD5, які відіграють роль у випадку CRSwNP, можна виявити за допомогою метил-СрG-зв'язувальних білків (MBD-seq) та підтвердити за допомогою специфічної для метилування полімеразної ланцюгової реакції<sup>(787)</sup>.

Таким чином, багато потенційних генів, які впливають на ХРС, були досліджені, але для діагностики або підтвердження останнього генетичне тестування зазвичай проводилося лише для CF та PCD. Незважаючи на багатообіцяючі цілі для наступних досліджень, рецептори гіркового смаку сьогодні тестуються на фенотип пацієнтів як такі, що відчуються, відчуються на середньому рівні та не відчуються взагалі.

#### **5.3.5.14. Оцінка нижніх дихальних шляхів**

##### **5.3.5.14.1. Обґрунтування**

У значній кількості пацієнтів з риносинуситом участь нижніх дихальних шляхів визначено концепцією «об'єднаних дихальних шляхів». Самостійна оцінка пацієнтів їхніх симптомів з боку грудної клітини (хрипіння, задишка, здавленість у грудях і кашель) та їх важкості часто буває поганою або вони можуть навіть не підозрювати про ураження нижніх дихальних шляхів, тому необхідна об'єктивна оцінка<sup>(34)</sup>.

##### **5.3.5.14.2. Методи**

###### ***Пікова швидкість видиху***

Це простий тест, під час якого людина стоїть та дує з максимальною силою через одноразовий мундштук з фільтром у пневмотахометр. Береться одна із трьох найкращих спроб і порівнюється із таблицями нормативних даних для статі, віку і зросту. Якщо результат не потрапляє у рамки норми, його можна повторити через 15 хвилин після прийому бронхорозширювального засобу, такого як сальбутамол, для оцінки зворотності. Збільшення на 20% і абсолютне покращення на 60 л/хв. вказує на астму, хоча діагноз не можна встановити за допомогою одного тесту.

Таблиця 5.3.8. Порівняння пікової швидкості видиху та спірометрії для оцінювання ймовірної астми (Scadding and Lund 2004<sup>(842)</sup>).

	Клінічна база	Переваги	Недоліки
Спірометрія	Амбулаторні пацієнти	Найбільша надійність Відтворюваність Отримання результатів через 15–30 хвилин Виконання до та після прийому бронхорозширювального засобу	Результат у певний момент часу Витрати Досвідчені спеціалісти Комплаєнтність пацієнта
Пікова швидкість видиху	Амбулаторні пацієнти / Пацієнти, що лікуються вдома	Чутливість Простота Низька вартість	Менша надійність, ніж у FEV1 Комплаєнтність пацієнта Результат у певний момент часу або через певний проміжок часу — 4 тижні для оцінювання в домашніх умовах

В якості альтернативи тест з фізичним навантаженням, такий як біг протягом 10–15 хвилин з подальшим вимірюванням пікової швидкості видиху кожні 5 хвилин, який показує зниження на >10% або > 200 мл від початкового рівня FEV1 для дорослих або падіння PEF > 15% у дітей також вказує на астму<sup>(788–792)</sup>.

Пацієнтам може бути призначений пневмотахометр і надана діаграма, в яку вони зможуть вносити свої щоденні показники вимірювання, в ідеалі виконувани в один і той самий час вранці та ввечері. Їх можуть попросити вести записи протягом кількох тижнів і принести діаграму на наступний візит до лікаря. Середньодобова добова варіація розраховується як найвищий PEF за день мінус найнижчий PEF за день, поділений на середній PEF за день, а потім показник усереднюється протягом тижня. Варіабельність > 10% у дорослих і > 13% у дітей вказує на астму<sup>(792–794)</sup>.

### **Спірометрія**

За допомогою цього методу можна отримати додаткову інформацію в амбулаторних умовах (таблиця 5.3.8.). Пацієнта просять подути якомога сильніше у трубку через одноразовий мундштук з фільтром, і зусилля, що прикладається для видиху, триває якомога довше. Знову ж таки, краща із трьох спроб використовується для отримання наступних показників оцінки:

- Об'єм форсованого видиху за одну секунду (FEV1)
- Форсований життєва ємність легень (FVC)
- Співвідношення FEV1/FVC. Воно повинно становити > 70-80% у здорових дорослих і > 90% у здорових дітей<sup>(305, 788–791)</sup>.

Наявні порівняльні нормативні дані. Можна побачити різні патерни.

1) Обструкція: FEV1 низький, FVC нормальний та FEV1/FVC <70-80% або нижчий від нижньої межі норми (найнижчий показник — 5% у контрольної групи населення)<sup>(305, 789)</sup>.

Це характерно для астми і, ймовірно, є зворотним процесом у разі прийому бета-агоністів, наприклад, сальбутамолу, альбутеролу. Ймовірність хибно заперечного результату збільшується, якщо бета-агоніст короткої дії вводився в організм протягом 4 годин після тесту або якщо бета-агоніст тривалої дії вводився протягом 15 годин після тесту.

Підвищення FEV1 > 12% від вихідного рівня (у дорослих і дітей) або збільшення > 200 мл після прийому бронхорозширювального засобу короткої дії (у дорослих) вказує на значну зворотність.

Рекомендується з обережністю використовувати фіксоване співвідношення FEV1/FVC в якості точки завершення, оскільки це призводить до хибно позитивних діагнозів обструкції у людей похилого віку та потенційно хибно негативних діагнозів обструкції у молодих людей, враховуючи природне зниження FEV1 з віком<sup>(795, 796)</sup>.

2) Обмеження: FEV1 та FVC є низькими за нормального FEV1/FVC. Це характерно для фіброзу або гранулематозного процесу, такого як саркоїд, і незворотно за допомогою бронхорозширювального засобу. Для підтвердження обмеження необхідне вимірювання об'єму легень (загальна ємність легень, залишковий об'єм).

#### **Спірометрія після початку базисної терапії**

У дорослих, якщо після чотирьох днів протизапальної базисної терапії), такої як інгаляційний кортикостероїд або комбінації інгаляційного кортикостероїда та бета-агоніста тривалої дії), FEV1 покращився більш ніж на 12% і більше ніж на 200 мл (або PEF більше ніж на 20%), це також можна розглядати як підтвердження діагнозу астми у відповідному клінічному контексті<sup>(792)</sup>.

Якщо це не зроблено, наявність відхилень у вимірюваннях або сильної клінічної підозри повинні спонукати до звернення до лікаря-спеціаліста із захворювань грудної клітини. У їхньому розпорядженні також є інші дослідження, у тому числі бронхіальне провокаційне тестування з лікарськими засобами або без них та фракціями оксиду азоту у повітрі, що видихається, а також візуалізація грудної клітини. Доступність вимірювання оксиду азоту, що видихається, для ринологів та пульмонологів дозволила покращити діагностику і скоротила використання пікової швидкості видиху, оскільки це забезпечує негайне підтвердження запалення у нижніх (та верхніх) дихальних шляхах (див. 5.3.5.9; таблиці 5.3.8.; 5.3.9.).

### **5.3.5.15. Діагностування N-ERD**

#### **5.3.5.15.1. Обґрунтування**

Загострення респіраторного захворювання, викликаного НПЗП / NSAID (N-ERD) є хронічним еозинофільним запальним захворюванням дихальних шляхів, яке виникає у пацієнтів з астмою а/або хронічним риносинуситом з поліпами у носовій порожнині (CRSwNP), симптоми якого загострюються після прийому NSAID, у тому числі аспірину. Оскільки цей стан, ймовірно, недостатньо діагностований, а результати у цих пацієнтів гірші, важливо виявити гіперчутливість. Також важливо попередити уражених пацієнтів про необхідність уникати і у той же час дозволяти нечутливим пацієнтам використовувати терапевтичний аспірин і NSAID, дозволяючи розглянути варіант десенсибілізації аспірину у пацієнтів, у яких до нього наявна чутливість<sup>(797)</sup>.

Таблиця 5.3.9. Діагностичне дослідження нижніх дихальних шляхів (Брігам та ін. 2015<sup>(843)</sup>).

Історія різних респіраторних симптомів	
Підтвержене обмеження зниження поступання повітря під час видиху	
Основні методи вимірювання	Пікова швидкість видиху (повторюване вимірювання) Спірометрія (повторюване вимірювання)
Позитивний тест з фізичним навантаженням	
Оцінювання реакції на лікування	Спірометрія до та після застосування бронхорозширювального засобу Спірометрія після базисної терапії, наприклад, вдихання стероїда
Бронхіальна провокація	Нефармакологічні: вправи або евкапнічна довільна вентиляція легень



	Фармакологічні: гіпертонічний розчин, маннітол або метахолін
Інші додаткові тести	Тести на алергію Оксид азоту у повітрі, що видихається

### 5.3.5.15.2. Діагностування

Діагностування N-ERD в основному базується на анамнезі пацієнта з як мінімум однією задокументованою реакцією на аспірин або NSAIDs, хоча визнано, що використання лише анамнезу не завжди надійне, особливо тому, що пацієнтів з астмою часто попереджують, щоб вони уникали цих препаратів<sup>(798)</sup>. Таким чином, у випадку неясного анамнезу необхідні провокаційні тести на аспірин (рис. 5.3.61.).

### 5.3.5.15.3. Методи

Провокаційний тест може виконуватися пероральним, бронхіальним або назальним шляхом (таблиця 5.3.10.). Пероральний провокаційний тест з аспірином є найбільш розповсюдженим дослідженням, але воно пов'язане з потенційним ризиком. Пероральний або бронхіальний провокаційний тест починають із дуже низької дози препарату, зазвичай приблизно 30 мг аспірину, який потім вводиться з поступовим підвищенням дози<sup>(799)</sup>. Хоча виконання бронхіальної провокації може зайняти всього чотири години<sup>(800)</sup>, обидва ці методи можуть призвести до появи важких симптомів, і може знадобитися невідкладна допомога, госпіталізація та ретельний моніторинг. Оскільки реакція може бути відкладеною, лоя провокаційних тестів часто необхідно більш ніж 1 день і подальше залишення на ніч у медичному закладі.

Назальна провокація лізин-аспірином (LAS), достовірно розчинною формою аспірину, – це метод, який набув популярності, оскільки його можна застосовувати у пацієнтів з важкою формою астми через рідкісність системних реакцій. Він стандартизований, відтворюваний<sup>(801)</sup> і може проводитися в амбулаторних умовах, але все ж повинен виконуватися під медичним наглядом з доступним реанімаційним обладнанням. Реакція починається приблизно через 45 хвилин після введення у ніс і може зберігатися протягом багатьох годин. Якщо назальна провокація дає негативний результат, слід розглянути можливість виконання пероральної провокації. У групі із 150 пацієнтів з CRSwNP, які важко піддаються лікуванню, у 100 виявили позитивний результат під час назальної провокації, а 31 пацієнту з негативним результатом була виконана пероральна провокація LAS, і з цих пацієнтів у ще 14 виявили позитивні результати<sup>(802)</sup>.

Лікарські препарати, які слід відмінити перед провокаційним тестом:

- Пероральні та інтраназальні кортикостероїди (мінімум протягом семи днів);
- Атилейкотриєни (не менш ніж сім днів);
- Антигістамінні препарати (три дні);
- Атиконгестанти і кромони (один день).

Таблиця 5.3.10. Різні провокації для оцінки чутливості до аспірину (Нізанковська 2000<sup>(844)</sup>).

Анамнез	Провокація	
	Чутливість (%)	Специфічність (%)
Перорально	77	93
Бронхіально	77	93
Назально	73	94

Рисунок 5.3.61. Діагностування N-ERD (відкориговано із Ковальські, 2019).

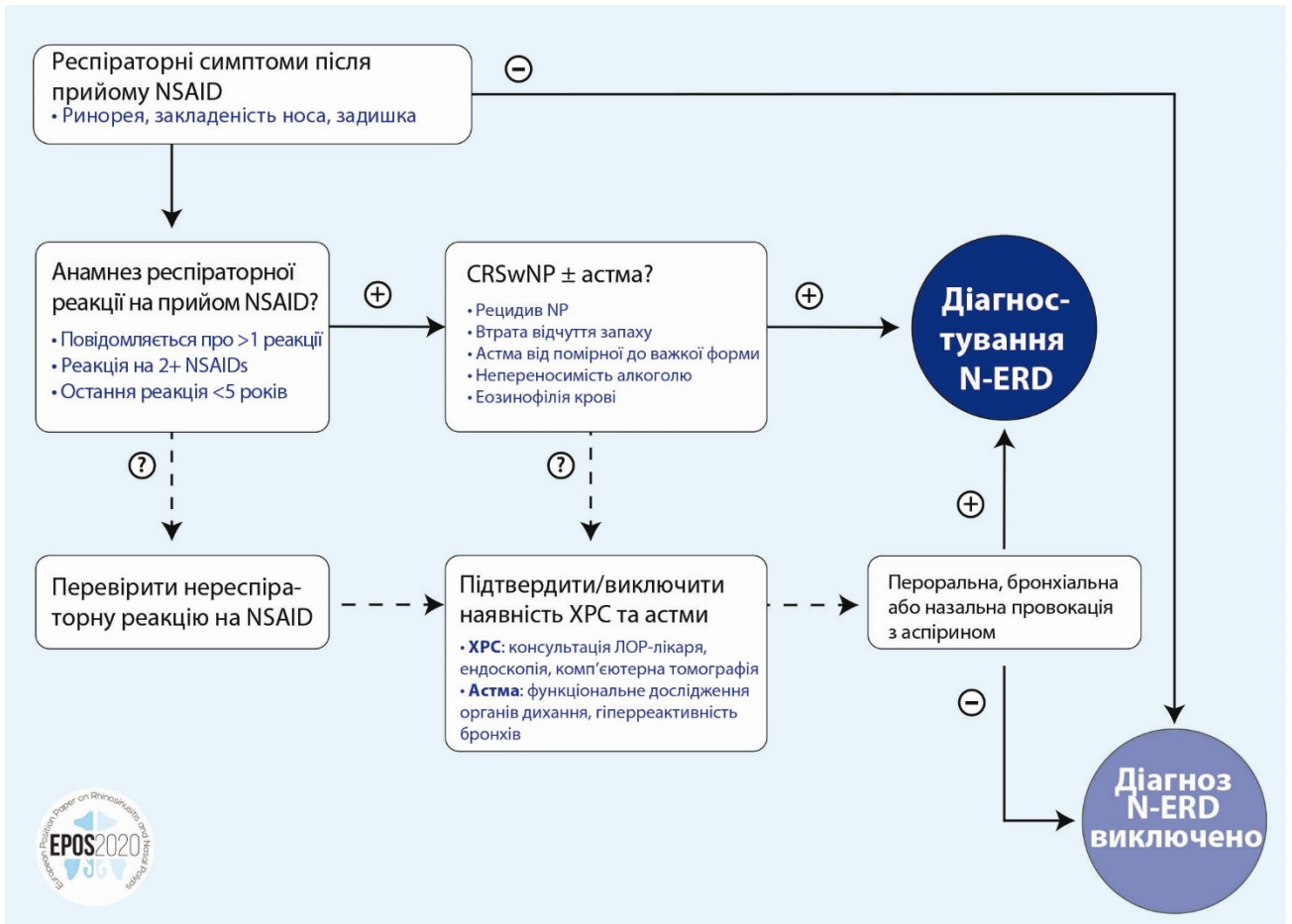


Рисунок 5.3.62. Delphi: Чи важливо проводити об'єктивний тест для діагностування респіраторного захворювання, загострення якого викликане аспірином, для встановлення діагнозу AERD у пацієнтів із ХРС?

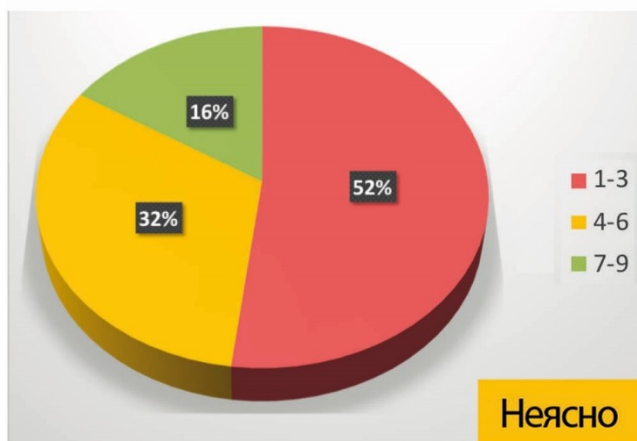


Рисунок 5.3.63. Delphi: Чи є клінічний анамнез двох епізодів респіраторної реакції на аспірин або NSAIDs необхідним для діагностування AERD у пацієнта з ХРС?

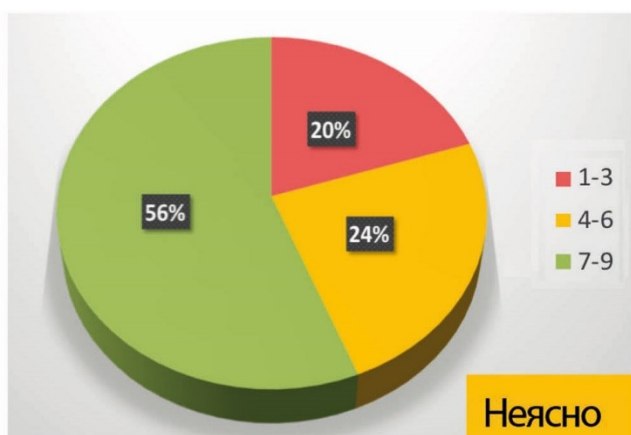
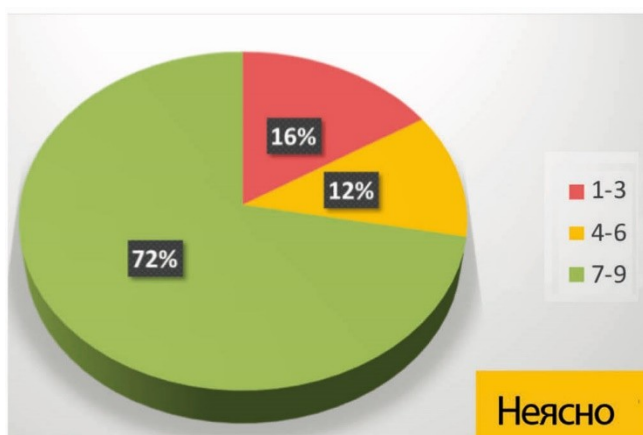


Рисунок 5.3.64. Delphi: Чи є клінічний анамнез одного епізоду респіраторної реакції на аспірин або NSAIDs необхідним для діагностування AERD у пацієнта з ХРС?



Розчини лізин-аспірину в концентрації 0,1, 1 і 2М закачують до 45 хвилин, у ніс з інтервалами, а їхні ефекти оцінюють за клінічними симптомами (VAS), об'єктивною оцінкою назальних дихальних шляхів (акустична ринометрія, передня риноманометрія) і функції легень. Позитивним результат приймається або у випадку зменшення носових дихальних шляхів на 25% або більше (що виражається зменшенням площі поперечного розтину: Амін або об'єму на 0–12 см) згідно з оцінкою акустичної ринометрії, або у випадку зменшення на 40% максимальної швидкості вдиху через ніс<sup>(799)</sup>. Проте моніторинг максимальної швидкості вдиху через ніс менш чутливий до обструкції, спричиненої аспірином, ніж акустична ринометрія<sup>(802)</sup>. Що стосується функції легень, зниження FEV1 на 20% вважається позитивним.

Якщо назальна провокація дає негативний результат, слід розглянути можливість виконання пероральної провокації.

Проте для пацієнтів з більш високим ризиком розвитку важких реакцій корисними інструментами для уточнення діагнозу, якщо вони будуть доступними, можуть стати тестування активації базофілів за допомогою проточної цитометрії (FAST) та функціонально-ейкозанохдний тест (FET)<sup>(744, 745)</sup>. Іншою альтернативою для провокації аспірином є тест на стимуляцію клітинного антигена (CAST), але дослідження показало, що хоча лейкоцити пацієнтів із N-ERD продукували підвищену кількість цистеїнілових лейкотрієнів, аналіз мав високу чутливість (25%), специфічність 92,3 %, позитивне

прогностичне значення 28,7% і негативне значення 90,7%, що обмежує його корисність<sup>(803)</sup>.

З відповідей координаційної групи EPOS2020 було незрозуміло, чи один або два епізоди респіраторної реакції на аспірин або NSAIDs був необхідним для діагностування AERD у пацієнта із ХРС і чи був об'єктивний тест необхідним для діагностування респіраторного захворювання, загострення якого викликане аспірином, для встановлення діагнозу AERD у пацієнтів із ХРС (рис. 5.3.62., 5.3.63. і 5.3.64.).

#### **5.3.5.15.4. Рекомендації**

В усіх пацієнтів із ХРС слід запитувати про реакції на аспірин та NSAIDs.

Як мінімум одна задокументована реакція на аспірин або NSAIDs необхідна для встановлення діагнозу N-ERD, хоча визнано, що використання лише анамнезу не завжди надійне. У випадку незрозумілого анамнезу необхідно виконувати провокаційні тести на аспірин.

Назальна провокація за допомогою лізин-аспірину є хорошою альтернативою пероральним та бронхіальним методам з точки зору безпеки, чутливості та специфічності.

#### **Список літератури:**

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EurPosition Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
2. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey 2009:1-157.
3. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology* 2012;50:129-38.
4. Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 2015;70:533-9.
5. Kim JH, Cho C, Lee EJ, Suh YS, Choi BI, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. *Rhinology* 2016;54:329-35.
6. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.
7. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PloS one* 2018;13:e0192330.
8. Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. *Rhinology* 2019;57:43-8.
9. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA(2) LEN study. *Allergy* 2011;66:556-61.
10. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.
11. Hirsch AG, Nordberg C, Bandeen-Roche K, et al. Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2019 Nov 11. doi: 10.1111/all.14106.
12. Liu CC, Lui J, Oddone Paolucci E, Rudmik L. Systematic review of the quality of economic evaluations in the otolaryngology literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:106-15.
13. Rudmik L, Xu Y, Kukec E, Liu M, Dean S, Quan H. A validated case definition for chronic rhinosinusitis in administrative data: a Canadian perspective. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1167-72.
14. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:320-3.

15. Xu Y, Quan H, Faris P, et al. Prevalence and Incidence of Diagnosed Chronic Rhinosinusitis in Alberta, Canada. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2016;142:1063.
16. Hoffmans R, Schermer T, van der Linde K, et al. Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study. *BMC Fam Pract* 2015;16:120.
17. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2002;122:179-82.
18. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:625-9.
19. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
20. Won HK, Kim YC, Kang MG, et al. Age related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:389-94.
21. Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic Rhinosinusitis, Race, and Ethnicity. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:110-6.
22. Brescia G, Barion U, Pedruzzi B, et al. Sinonasal polyposis in the elderly. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:153-6.
23. Cho SH, Hong SJ, Han B, et al. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 10.1016/j.jaci.2011.12.002.
24. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:93-103.
25. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019, 10.1002/alr.22454.
26. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018;19:129.
27. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2007;86:409-11.
28. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
29. Obaseki D, Potts J, Joos G, et al. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *Allergy* 2014;69:1205-14.
30. Chen YT, Chien CY, Tai SY, Huang CM, Lee CT. Asthma associated with chronic rhinosinusitis: a population-based study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:1284-93.
31. Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, et al. Clin epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergology Int.* 2011;60:491-6.
32. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005;60:233-7.
33. Tint D, Kubala S, Toskala E. Risk Factors and Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:16.
34. Phillips KM, Talat R, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Quality of life impairment due to chronic rhinosinusitis in asthmatics is mediated by asthma control. *Rhinology* 2019;57:430-5.
35. Milkowska-Dymanowska J, Bialas AJ, Zalewska-Janowska A, Gorski P, Piotrowski WJ. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1331-41.
36. Khan A, Vandeplass G, Huynh TMT, et al. The lobal Allergy and Asthma Eur Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large Eurcross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2019;57:32-42.
37. Chien C-Y, Tai S-Y, Wang L-F, Lee CT-C. Chronic obstructive pulmonary disease predicts chronic rhinosinusitis without nasal polyps: A population-based study. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e75-80.

*Повний список літератури за посиланням: <https://drive.google.com/file/d/17dnpqxq001c-sOwe7PTcQc7phkbZtfrM1/view>*

## 6. Лікування хронічного риносинуситу у дорослих

### 6.1. Медикаментозне лікування

#### 6.1.1. Короткочасне лікування пероральними антибіотиками хронічного риносинуситу (ХРС) та загострень ХРС

##### 6.1.1.1. Стислий огляд доказів

Пацієнтам з хронічним риносинуситом (ХРС) часто призначаються короткострокові курси антибіотиків спеціалістами закладів первинної та вторинної медичної допомоги<sup>(1, 2)</sup>. Є потреба у переконливих доказах щодо ролі антибіотиків у лікуванні ХРС. У цьому огляді короткочасне лікування антибіотиками визначається як тривалість лікування впродовж чотирьох тижнів або менше. На сьогодні опубліковано два рандомізовані клінічні випробування, в яких було використано плацебо-контроль у вивченні ефекту короткочасного застосування антибіотиків при лікуванні ХРС<sup>(3, 4)</sup>. Одноцентрове, плацебо-контрольоване випробування<sup>(3)</sup> за участю 32 пацієнтів із вираженим загостренням ХРС (Таблиця 6.1.1.1). Виражене загострення ХРС визначалося як гостре погіршення синопнальних симптомів протягом останніх чотирьох тижнів (виділення з носа, назальна обструкція/закладеність носа, втрата відчуття запахів та/або відчуття болю в ділянці обличчя) у пацієнтів із первинним ХРС. Пацієнти були рандомізовані для прийому препарату амоксицилін/клавуланат у порівнянні з плацебо протягом двох тижнів. Хоча в обох групах відзначалося значне полегшення симптомів виділень із носа та назальної обструкції, порівняно з вихідним рівнем, значних міжгрупових відмінностей в оцінці тяжкості симптомів за візуальною аналоговою шкалою не відзначалося [виділення з носа: різниця середніх (РС) -2 (-16,1; 12,1),  $p=0,44$ ; назальна обструкція: РС - 6,6(-10,6; 24),  $p = 0,78$ ].

Різниці між групами в оцінці назальної ендоскопії на 14-й день не спостерігалося (загальна оцінка ендоскопії,  $p=0,88$ ; назальні поліпи,  $p=0,58$ ; набряк,  $p=0,36$ ; виділення з носа,  $p=0,42$ ). Через три місяці покращення якості життя (Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа, SNOT-22) було подібним між групами [РС -2,7 (-20,36; 14),  $p=0,75$ ]. Бактеріальна ерадикація спостерігалася у 29% пацієнтів, які отримували амоксицилін/клавуланат у порівнянні з 9% пацієнтів групи плацебо, але статистично значущих відмінностей між групами не спостерігалося ( $p = 0,37$ ). Хоча про виникнення тяжких побічних явищ у жодній із груп не повідомлялося, двоє пацієнтів, які отримували амоксицилін/клавуланат, скаржилися на легкі кольки в животі та діарею.

Van Zele та співавт.<sup>(4)</sup> провели подвійне сліпе, плацебо-контрольоване рандомізоване контрольоване випробування (РКВ) ефекту доксицикліну при лікуванні ХРС із поліпами носової порожнини (ХРСзНП) за участю 28 пацієнтів. Лікування доксицикліном значно зменшувало показники вираженості симптому постназального затікання на тижні 2 ( $p=0,044$ ), показало тенденцію до зменшення вираженості ринореї на тижні 8 ( $p=0,058$ ) (без поправки на декілька тестувань). Доксициклін не чинив значного впливу на закладеність носа або втрату відчуття запахів протягом періоду дослідження, а також на постназальне затікання та ринорею в інші контрольні моменти часу. У групі застосування доксицикліну відзначалося невелике, але значуще зменшення розміру поліпів у носовій порожнині (0,5 за 8-бальною шкалою) протягом трьох місяців порівняно з плацебо ( $p = 0,015$ ). Значущих відмінностей у піковій швидкості носового інспіраторного потоку (PNIF) не спостерігалося.

Таблиця 6.1.1.1. Короткочасне застосування антибіотиків для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Sabino 2017 <sup>(3)</sup>	ДВРСТ	32 пацієнти (віком >18 років) із вираженим загостренням ХРС без НП (n=12) або ХРС з НП (n=20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксицилін-клавуланат у дозі 875 мг/125 мг перорально два рази на добу протягом 14 днів (n=21)</li> <li>Плацебо два рази на добу протягом 14 днів (n=11)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка тяжкості клінічних симптомів за візуальною аналоговою шкалою через 2 тижні</li> <li>Назальна ендоскопія через 2 тижні</li> <li>Мазок із середньої частини носового ходу через 2 тижні</li> <li>Оцінка ендоскопії за шкалою Лунд-Кеннеді через 2 тижні</li> <li>Оцінка за шкалою SNOT-22 через 2 тижні та 3 місяці</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Значущих відмінностей в оцінці симптомів, оцінці за шкалою SNOT-22, оцінці ендоскопії або бактеріальній ерадикації через 14 днів порівняно з вихідним рівнем у двох групах лікування не відзначалося</li> <li>Значущих відмінностей в оцінці за шкалою SNOT-22 через 3 місяці не відзначалося</li> </ul>
Van Zele 2010 <sup>(4)</sup>	ДВРСТ	47 пацієнтів із рецидивом росту двосторонніх поліпів носової порожнини після хірургічного втручання або масивними двосторонніми поліпами носової порожнини (стадія 3 або 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пероральний метилпреднізолон (32 мг/д у дні 1–5; 16 мг/д у дні 6–10; та 8 мг/д у дні 11–20) (n=19)</li> <li>Пероральний доксициклін (200 мг у день 1; 100 мг/д у дні 2–20) (n=14)</li> <li>Плацебо протягом 20 днів (n=14)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Назальні симптоми (передня ринорея, назальна обструкція, постназальне затікання та втрата відчуття запахів) через 1, 2, 4, 8 та 12 тижнів</li> <li>Загальна оцінка поліпів носової порожнини (0-8) через 1, 2, 4, 8 та 12 тижнів</li> <li>Пікова швидкість носового інспіраторного потоку через 1, 2, 4, 8 та 12 тижнів</li> <li>Кількість еозинофілів у сироватці крові та концентрація ЕКБ у сироватці крові</li> <li>Рівень IL-5, IgE, ММП-9, МПО та ЕКБ у зразку</li> </ul>	<p>Лікування доксицикліном порівняно з плацебо призвело до:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Значного зменшення показників вираженості симптому постназального затікання на тижні 2 (p=0,044)</li> <li>Тенденції зменшення вираженості ринореї через 8 тижнів (p=0,058)</li> <li>Значущих відмінностей у всіх інших симптомах та контрольних моментах часу не спостерігалось.</li> <li>Невеликого (0,5 за 8-бальною шкалою), але значного зменшення розміру поліпів у носовій порожнині після трьох місяців лікування порівняно з плацебо (p = 0,015).</li> <li>Значного збільшення РНІФ протягом усього періоду дослідження в групі лікування доксицикліном.</li> <li>Значного зменшення рівня МПО в секреті з носової порожнини протягом 2 місяців та МРР-9 протягом</li> </ul>



ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; ДВРСТ — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; ЕКБ — еозинофільний катіонний білок; ММП-9 — матриксна металопротеїназа-9; МПО — мієлопероксидаза; РNIF — пікова швидкість носового інспіраторного потоку; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа.

Хоча спостерігалось значне зниження рівнів IL-5Ra у сироватці крові через один місяць у групі лікування доксицикліном, порівняно з плацебо ( $p=0,01$ ), це зниження не зберігалось протягом усього періоду дослідження. Доксициклін не впливав на кількість еозинофілів у сироватці крові або рівні еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) у сироватці крові порівняно з плацебо. Значне зниження рівнів ЕКБ у зразках секрету з носової порожнини спостерігалось через один місяць у групах застосування доксицикліну ( $p=0,032$ ), але значущість цієї відмінності, ймовірно, була зумовлена збільшенням кількості медіатора в групі плацебо. Аналогічно, значно нижчий рівень імуноглобуліну Е (IgE) у зразках секрету з носової порожнини спостерігався в групах лікування доксицикліном через чотири тижні порівняно з плацебо ( $p=0.003$ ), водночас в групі плацебо спостерігалось збільшення кількості цього медіатора. Рівні IL-5 у зразках секрету з носової порожнини поступово збільшувалися протягом періоду лікування в групі доксицикліном (значущість змін порівняно з плацебо не повідомлялася). Лікування доксицикліном продемонструвало значне зниження рівня мієлопероксидази в зразках секрету з носової порожнини порівняно з плацебо протягом періоду дослідження (тиждень 8;  $p=0,022$ ), що свідчить про зниження активності нейтрофілів. Значне зниження рівнів матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) спостерігалось в групі застосування доксицикліну порівняно з плацебо на тижні 1 ( $p=0,025$ ) та тижні 2 ( $p=0,028$ ).

Було виявлено сім рандомізованих досліджень, у яких проводилося паралельне порівняння різних видів антибіотикотерапії (Таблиця 6.1.1.2). В одному багатоцентровому, подвійно сліпому, з подвійним засліпленням, плацебо-контрольованому дослідженні<sup>(5)</sup> оцінювали вплив короткочасного застосування ципрофлоксацину та комбінації амоксицилін/клавуланат при ХРС. ХРС визначали як одностороннє або двостороннє запалення без назальних поліпів тривалістю не менше трьох місяців. Загалом в обох групах відзначалися подібні показники клінічного одужання (58,6% порівняно з 51,2%) та очищення від бактерій (88,9% порівняно з 90,5%). Однак у пацієнтів із позитивним результатом аналізу культури, які отримували ципрофлоксацин, з більшою ймовірністю зберігався рівень очищення від бактерій через 40 днів після лікування (83,3% порівняно з 67,6%,  $p=0,043$ ). Ендоскопія наприкінці лікування показала очищення середньої частини носового ходу від гнійних виділень у більшій частці пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин ( $p=0,05$ ), тоді як запальна реакція зникла в більшій частці пацієнтів, які отримували комбінацію амоксицилін/клавуланат ( $p=0,04$ ). Ципрофлоксацин краще переносився протягом періоду дослідження; лише 12,4% пацієнтів повідомляли про виникнення принаймні одного побічного явища порівняно з 25% отримувачів комбінації амоксицилін/клавуланат ( $p=0,012$ ). Найпоширенішими скаргами були явища з боку ШКТ в обох групах лікування. Усі побічні явища зникли до закінчення лікування. Групи плацебо не було.

В одноцентровому клінічному випробуванні<sup>(6)</sup> 59 пацієнтів із ХРС були рандомізовані для отримання кларитроміцину порівняно з комбінацією амоксицилін/клавуланат. У дослідження були включені пацієнти, у яких спостерігалися клінічні симптоми хронічного риносинуситу [головний біль, ринорея, кашель, постназальне затікання (PND), відчуття тиску в зоні обличчя та закладеність носа протягом понад 12 тижнів], з результатами принаймні одного проведеного КТ дослідження (затемнення пазухи носа, визначення газорідних рівнів або потовщення шару слизу).

Таблиця 6.1.1.2. Порівняння короткочасних курсів застосування різних антибіотиків для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Fan 2014 <sup>(7)</sup>	Відкрите, рандомізоване, паралельних групах клінічне випробування	43 пацієнти (> 20 років) з ХРС без НП	• Кларитроміцин у дозі 250 мг один раз на добу протягом 14 днів (n=20) • Кларитроміцин у дозі 500 мг два рази на добу протягом 7 днів, потім 250 мг два рази на добу протягом 7 днів (n=23)	На тижні 2 та 4: • Оцінка назальних симптомів • Ендоскопічне дослідження (оцінка за шкалою Лунд-Кеннеді) • SNOT-20 Рівні інтерлейкіну-5 у секреті з носової порожнини • Рівні інтерлейкіну-8 у секреті з носової порожнини	• У групі застосування високої дози продемонстровано: • Значне покращення оцінки назальних симптомів, оцінки за шкалою Лунд-Кеннеді та SNOT-20 на тижні 2 та 4 порівняно з показниками вихідного рівня та групою застосування низької дози • Значне зниження рівнів IL-8 у секреті з носової порожнини на тижні 2 та 4 порівняно з показниками вихідного рівня та групою застосування низької дози • Значне зниження рівнів IL-5 на тижні 2 та 4 порівняно з показниками вихідного рівня та групою застосування низької дози
Amini <sup>(6)</sup> 2009	Рандомізоване, паралельних групах клінічне випробування	59 пацієнтів із ХРС	• Кларитроміцин у дозі 500 мг один раз на добу протягом 3 тижнів (n=30) • Амоксицилін-клавуланат у дозі 625 мг три рази на добу протягом 3 тижнів (n=29)	• Клінічна ефективність становить день 7, 17, 21, 28, 42 та 56 • Рентгенографічний статус на тижні 8 • Побічні ефекти	• Статистично значущої відмінності в клінічному полегшенні симптомів або побічних явищ між групами лікування не відзначалося
Jareoncharsri 2004 <sup>(12)</sup>	Відкрите, рандомізоване, паралельних групах	60 пацієнтів (>16 років) із гострим запаленням верхньощелеп	• Левофлоксацин у дозі 300 мг один раз на добу протягом 14 днів (n=34)	• Клінічна відповідь становить день 4 та 21 • Оцінка результатів оглядової	• Середня загальна оцінка симптомів становить день 21, позитивна динаміка на основі

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
	клінічне випробування	ної пазухи (N=48) вираженим заостренням ХРС (N=12)	• Амоксициліл та н-клавуланат у дозі 625 мг три рази на добу протягом 14 днів (n=26)	рентгенографії станом на день 14 • Бактеріологічна ефективність станом на день 14 • Побічні лікарські реакції станом на день 14 • Результати лабораторних аналізів станом на день 14 • Основні фізіологічні показники станом на день 14	рентгенографічних даних, бактеріальна ерадикація, результати лабораторних аналізів, основні фізіологічні показники та побічні явища станом через 14 днів порівняними між обома групами. • Аналіз хронічного синуситу в підгрупах не проводився
Namyslowski 2002 <sup>(9)</sup>	Відкрите, рандомізоване, паралельних груп клінічне випробування	231 пацієнт (>18 років) ХРС вираженим заостренням ХРС	• Амоксициліл та н-клавуланат у дозі 875/125 мг два рази на добу протягом 14 днів (n=115) • Цефуроксим у дозі 500 мг два рази на добу протягом 14 днів (n=116)	• Клінічна відповідь у період днів 3–5, 15–18, тижнів 2–4 • Дотримання режиму лікування у період днів 15–18 • Бактеріологічна відповідь у період днів 15–18 • Загальна тяжкість інфекції у період тижнів 2–4 • Побічні явища	• Значущої відмінності в показниках клінічного одужання або бактеріальної ерадикації між групами лікування комбінацією амоксицилін-клавуланат порівняно з групою лікування цефуроксимом у період днів 15–18 не відзначалося. • Значне полегшення симптомів інфекції у період днів 3–5 у групі лікування комбінацією амоксицилін-клавуланат порівняно з групою лікування цефуроксимом (81% порівняно з 56%; p=0,0137) • Стійкі, гнійні виділення з носа були значно інтенсивніші в групі застосування цефуроксиму у період днів 3–5 (3% порівняно з 12%; p=0,036). • Клінічний рецидив на 2–4 тижні був значно інтенсивніший у групі застосування цефуроксиму у клінічно оцінюваних пацієнтів (0% порівняно з 8%; p=0,0049) та в

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
					популяції призначеним лікуванням. • Побічні явища були подібні між 2 групами лікування. Діарея була найпоширенішим побічним явищем, що спостерігалось в обох групах лікування.
Namyslowski 1998 <sup>(8)</sup>	Рандомізована, паралельних груп клінічне випробування	115 пацієнтів (>18 років) із одностороннім або двостороннім ХРС	• Амоксицилін-клавуланат у дозі 875/125 мг два рази на добу протягом 14 днів (n=55) • Цефуроксим у дозі 500 мг два рази на добу протягом 14 днів (n=56)	• Клінічну ефективність оцінювали у період 2-4 тижнів • Бактеріологічні оцінювали у відповідь у період 2-4 тижнів • Побічні явища	• Значущої відмінності в частоті спостережуваних показників клінічного одужання або бактеріальної ерадикації в групі застосування комбінації амоксицилін-клавуланат порівняно з групою застосування цефуроксиму на тижнях 2-4 не відзначалося • Побічні явища (наприклад, діарея) були порівняними між 2 групами лікування.
Legent 1994 <sup>(5)</sup>	Подвійно сліпе, паралельних груп, подвійним засліпленням, плацебо-контрольоване, рандомізоване клінічне випробування	251 пацієнтів (>18 років) із одностороннім або двостороннім ХРС без НП	• Ципрофлоксацин у дозі 500 мг два рази на добу протягом 9 днів (n=122) • Амоксицилін-клавуланат у дозі 500 мг три рази на добу протягом 9 днів (n=129)	• Клінічна ефективність становила 10 та 40% • Бактеріальна ерадикація становила 10 та 40% • Клінічна переносимість становила 10% • Побічні явища	• Ципрофлоксацин та комбінація амоксицилін/клавуланат мали подібні показники клінічного одужання (58,6% порівняно з 51,2%) та очищення від бактерій (88,9% порівняно з 90,5%). • Ендоскопія становила на день 10 показала очищення середньої частини носового ходу від гнійних виділень у більшій частині пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин (p=0,05). • Запальна реакція при ендоскопії становила на день 10 зникла у більшій частині пацієнтів, які

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
					отримували лікування комбінацією амоксицилін-клавуланат (p=0,04). <ul style="list-style-type: none"> <li>У пацієнтів із позитивним результатом аналізу культури, які отримували ципрофлоксацин, з більшою ймовірністю зберігався рівень очищення від бактерій через 40 днів після лікування (83,3% порівняно з 67,6%, p=0,043).</li> <li>В отримувачів ципрофлоксацину відзначалася менша кількість побічних явищ (12,4% порівняно з 25%, p=0,012)</li> </ul>
Huck 1993 <sup>(11)</sup>	Рандомізоване, паралельних групах клінічне випробування	56 гострих риносинуситів, 25 рецидивуючих риносинуситів, 15 хронічних запалень верхньощелепної пазухи	• Цефаклор у дозі 500 мг два рази на добу протягом 10 днів (n=5) • Амоксицилін у дозі 500 мг три рази на добу протягом 10 днів (n=10)	• Клінічна оцінка станом на дні 2, 16–18 • Рентгенографія пазух носа • Побічні явища	• Значущих відмінностей між групами з точки зору ХРС не відзначалося

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; IL — інтерлейкін; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа.

По одному пацієнту в кожній досліджуваній групі припинили лікування через діарею.

У другому дослідженні, проведеному Namyslowski та співавт.<sup>(9)</sup>, 231 учасника з хронічним риносинуситом або вираженим загостренням ХРС було рандомізовано до прийому комбінації амоксицилін/клавуланат або цефуроксиму протягом 14 днів. ХРС визначали за наявністю принаймні одного вираженого симптому (зокрема постназального виділення, ринореї, кашлю) та системних симптомів (зокрема головного болю, відчуття болю в ділянці обличчя, зубного болю, халітозу, болю в горлі, болю у вухах, посиленних хрипів або лихоманки), а також патологічних результатів рентгенографії (зокрема затемнення синуса, визначення газорідних рівнів або набряк слизової оболонки понад 5 мм), що триває принаймні три місяці. Виражене загострення ХРС визначали як наявність запалених пазух при рентгенографії, пов'язаних з двома або більше симптомами (зокрема гнійними виділеннями з носа, головним болем, чутливістю моляра та лихоманкою) тривалістю  $\leq$  чотири тижні, а також принаймні два епізоди гострого риносинуситу в анамнезі, що потребували антибіотикотерапії, протягом 12 місяців до включення в дослідження. Незрозуміло, у якій кількості пацієнтів було виражене загострення. У всіх пацієнтів була проведена пункція верхньощелепної

пазухи, що підтверджувала наявність інфекції. Значущої відмінності в показниках клінічного одужання між групою лікування комбінацією амоксицилін/клавуланат порівняно з групою лікування цефуроксимом у клінічно оцінюваних пацієнтів (95% порівняно з 88%;  $p=0.07$ ; РС 95% ДІ = від 0,6% до 15%) або в популяціях з призначеним лікуванням (92% порівняно з 86%;  $p=0.15$ ; РС 95% ДІ = від -2% до 14%) не відзначалося.

Під час обстеження в період днів 3–5, у групі застосування комбінації амоксицилін/клавуланат спостерігалось полегшення симптомів інфекції, порівняно з групою застосування цефуроксиму (81% порівняно з 56%,  $p=0,0137$ ). Стійкі, гнійні виділення з носа були значно інтенсивніші в групі застосування цефуроксиму в період днів 15–18 (3% порівняно з 12%;  $p=0,036$ ).

Усі інші ознаки та симптоми, зокрема запалення пазух (6% порівняно з 6%), лихоманка (11% порівняно з 0%), головний біль (6% порівняно з 13%) та чутливість моляра (5% порівняно з 9%) значно не відрізнялися серед пацієнтів, які отримували лікування комбінацією амоксицилін/клавуланат та цефуроксимом. Показники бактеріальної ерадикації були подібні для груп застосування комбінації амоксицилін/клавуланат та цефуроксиму в бактеріологічно оцінюваній популяції (66% порівняно з 68%;  $p=0,85$ ; РС 95% ДІ= від -18% до 15%) та популяції з призначеним лікуванням (42% порівняно з 40%). Клінічний рецидив був значно інтенсивніший в групі застосування цефуроксиму у клінічно оцінюваних пацієнтів (0% порівняно з 8%;  $p=0,0049$ ) та в популяції з призначеним лікуванням (0,09% порівняно з 7%;  $p=0,03$ ). Побічні явища спостерігалися у 7% пацієнтів групи лікування комбінацією амоксицилін/клавуланат та 9,5% пацієнтів групи лікування цефуроксимом. Діарея була найпоширенішим побічним явищем, що спостерігалось в обох групах лікування. Сім пацієнтів припинили лікування через побічні явища, пов'язані з застосуванням комбінації амоксицилін/клавуланат, порівняно з чотирма пацієнтами групи лікування цефуроксимом. Було незрозуміло, чи відбувався повторний набір пацієнтів у друге дослідження, проведене Namyslowski та співавт.<sup>(9)</sup>, з першого дослідження, проведеного Namyslowski та співавт.<sup>(10)</sup>. З огляду на подібність двох досліджень та відсутність розуміння щодо набору пацієнтів, мета-аналіз результатів дослідження не проводився. Huck та співавт.<sup>(11)</sup> оцінювали застосування цефаклору порівняно з амоксициліном протягом 10 днів. У дослідження були включені пацієнти з: гострим риносинуситом (ГРС) ( $n=56$ ), що визначалися як пацієнти, які мали симптоми риносинуситу протягом щонайменше 14 днів без епізодів протягом попереднього року; рецидивуючим риносинуситом, що визначався понад одним епізодом на рік з покращенням стану між епізодами ( $n=25$ ); а ХРС визначали як хронічне захворювання пазух носа ( $n=15$ ). Попри те, що у 40% пацієнтів, які отримували амоксицилін, та у 20% пацієнтів, які отримували цефаклор, відзначалося покращення стану після терапії, ці показники були занадто малі для статистичного аналізу.

Jareoncharsri та співавт.<sup>(12)</sup> досліджували роль левофлоксацину та комбінації амоксицилін/клавуланат у пацієнтів із гострим запаленням верхньощелепної пазухи та вираженим загостренням ХРС. Пацієнтів із гострим риносинуситом визначали на основі наявності симптомів та ознак риносинуситу, зокрема обструкції, гнійних виділень з носа, постназального затікання, втрати відчуття запахів, неприємного запаху та головного болю, що тривали менше чотирьох тижнів, а виражене загострення ХРС визначали як погіршення хронічних симптомів тривалістю менше чотирьох тижнів.

Автори продемонстрували порівнянне полегшення симптомів (68,7% порівняно з 69,8%), радіологічно підтвержене поліпшення (61,8% порівняно з 61,5%), бактеріальну ерадикацію (78,5% порівняно з 70,0%,  $p>0,05$ ) та наявність побічних явищ (8,6%

порівняно з 7,7%) у отримувачів левофлоксацину порівняно з комбінацією амоксицилін/клавуланат серед пацієнтів із гострим запаленням верхньощелепної пазухи та вираженим загостренням ХРС. Однак обсяг вибірки у підгрупі пацієнтів із вираженим загостренням ХРС (n=12) був невеликим.

*Отже, незрозуміло, чи впливає застосування антибіотиків коротким курсом на результати лікування в дорослих із ХРС порівняно з плацебо.*

#### **6.1.1.2. Висновок**

Координаційна група EPOS2020, внаслідок дуже низької якості доказів, не впевнена, чи може застосування антибіотиків коротким курсом впливати на результати лікування в дорослих із вираженими загостреннями ХРС порівняно з плацебо. Крім того, внаслідок дуже низької якості доказів, невідомо, чи може застосування антибіотиків коротким курсом впливати на результати лікування в дорослих із ХРС порівняно з плацебо. Часто повідомлялося про виникнення побічних явищ із боку шлунково-кишкового тракту (діарея та анорексія). Необхідно провести більш великі високоякісні випробування, особливо, щоб оцінити застосування антибіотиків коротким курсом при виражених загостреннях ХРС.

### **6.1.2. Довгострокове застосування антибіотиків**

#### **6.1.2.1. Довгострокове лікування системними макролідними антибіотиками порівняно з плацебо при ХРС**

Для цього систематичного огляду довгострокове лікування антибіотиками визначалося як тривалість лікування, що перевищує чотири тижні. Хоча лікування антибіотиками є поширеною практикою в лікуванні гострого риносинуситу, плацебо-контрольованих досліджень щодо ефектів такої практики проводилося небагато. Проведено два таких дослідження, в яких оцінювали результати після довгострокового лікування макролідними антибіотиками<sup>(13, 14)</sup>.

Було проведено кілька відкритих досліджень, в яких оцінювали вплив довгостроково застосування макролідних антибіотиків, які мали обнадійливі результати зі зменшенням рівнів маркерів запалення, зміною консистенції слизу або за системами оцінки ендоскопічних та радіографічних даних<sup>(15-21)</sup>. Вважається, що макролідні антибіотики в низьких дозах виявляють імуномодулюючий ефект і їхнє застосування було включено до стандартного лікування кістозного фіброзу (КФ)<sup>(22-24)</sup>. Однак є дослідження, в яких порівнюється застосування назальних стероїдних спреїв з макролідними антибіотиками без ознак поліпшення в групі застосування макролідів порівняно із застосуванням назального стероїдного спрею<sup>(25, 26)</sup>. Нещодавно були опубліковані два мета-аналізи, що містять дані досліджень із китайської літератури, проте автори зазначили, що жодне з досліджених, які розглядалися, не було подвійним сліпим, плацебо-контрольованим випробуванням (ДВРСТ)<sup>(21, 27)</sup>.

У двох дослідженнях<sup>(13, 14)</sup> (6.1.2.1.) завершено плацебо-контрольовані випробування впливу довгострокової терапії макролідами на ознаки, симптоми та показники якості життя за оцінками пацієнтів. В обох дослідженнях оцінювали 12-тижневе лікування, проте Wallwork та співавт. оцінювали застосування рокситроміцину в дозі 150 мг один раз на добу, а Videler та співавт. оцінювали застосування азитроміцину (АЗМ) у дозі 500 мг на тиждень. Wallwork та колеги показали значне покращення оцінок за шкалою SNOT-20, часу проходження сахарину та назальної ендоскопії. Після розподілу пацієнтів на групи з низьким та високим рівнем IgE (<200мкг/л порівняно з > 200мкг/л), у групі з низьким рівнем IgE відзначалося значне покращення часу проходження сахарину, ендоскопії та промивання носа з точки зору концентрації IL-8<sup>2</sup>. Однак Videler та співавт. не продемонстрували покращення

результатів, рівень IgE не вимірювали, а тому проведення аналізу в підгрупах було неможливе. Наприкінці досліджень Videler та колеги відзначили покращення у 51% пацієнтів при застосуванні АЗМ та у 35% пацієнтів групи плацебо без значущості даних. Цікаво, що під час повторної оцінки телефоном через 12 тижнів після завершення застосування антибіотиків, 50% пацієнтів групи АЗМ повідомляли про «поліпшення/одужання» порівняно з 9% пацієнтів групи плацебо. Ці дані були статистично значущі ( $p=0,017$ ). Wallwork та колеги відзначали частоту відповіді в групі рокситроміцину на рівні 67% порівняно з 22% у групі плацебо.

Хоча в цих дослідженнях був подібний обсяг вибірки (60 порівняно з 64), їхні критерії включення відрізнялися. Wallwork та співавт. включали тільки пацієнтів без назальних поліпів, тоді як Videler та співавт. включали пацієнтів як з назальними поліпами, так і без. Як зазначено вище, у дослідженні Wallwork та співавт. проводився субаналіз пацієнтів на основі низьких та високих рівнів IgE. У групі з високим рівнем IgE відзначалася значно більша кількість пацієнтів, які не відповіли на лікування. Можливо, що аналіз в підгрупах дослідження Videler показав би високу частку пацієнтів з підвищеним рівнем IgE. Ці два дослідження підкреслюють важливість належного підбору пацієнтів при застосуванні терапії макролідами.

Рисунок 6.1.2.1. Лісова діаграма впливу макролідів порівняно з плацебо на оцінки пацієнтів із ХРС, що дали відповідь на лікування.

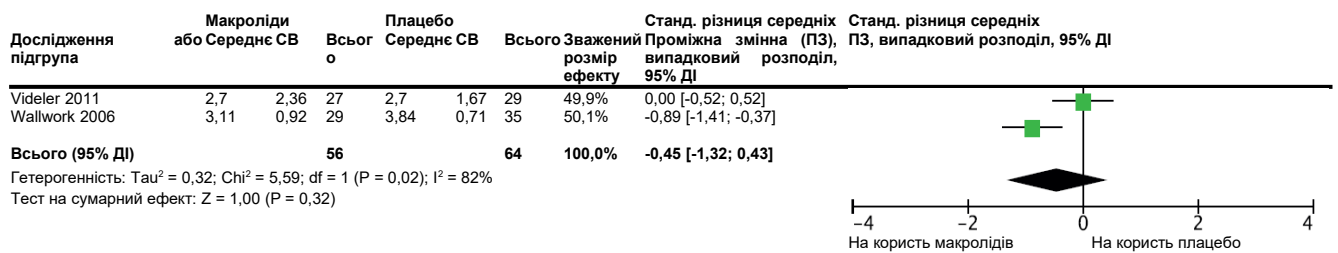
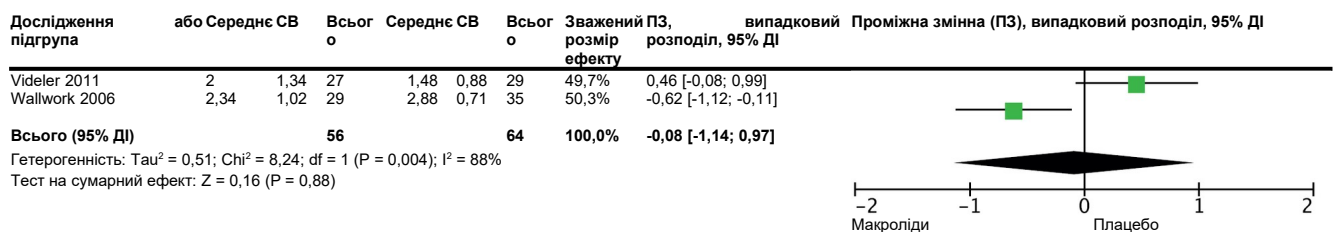


Рисунок 6.1.2.2. Лісова діаграма впливу макролідів порівняно з плацебо на оцінки за шкалою SNOT у пацієнтів із ХРС.



Крім того, режим дозування один раз на тиждень, що застосовується Videler та співавт., можливо, поставив під загрозу дослідження порівняно з низькою дозою один раз на добу в дослідженні Wallwork та співавт. Подальші дослідження ефективності терапії макролідами оцінювали різні біохімічні маркери у пацієнтів, які дали відповідь та не дали відповідь на терапію макролідами, водночас у деяких із них визначалося, що більш низькі рівні IgE значною мірою пов'язані з відповіддю на макроліди<sup>(28)</sup>, хоча в інших пацієнтів цієї прямої кореляції не спостерігалось. Сукупний аналіз даних оцінок пацієнтів, що дали відповідь на лікування (Таблиця 6.1.2.1.; Рисунок 6.1.2.1.) та оцінок за шкалою SNOT (Рисунок 6.1.2.2), не показав будь-якої значної переваги у групі макролідів [оцінка пацієнтів, що дали відповідь на лікування: 0,45 (-1,32; 0,43),  $p=0,32$ , два випробування, 120 пацієнтів], [оцінка за шкалою SNOT: стандартна різниця середніх



(CPC) 0,08(-1,14; 0,97),  $p=0,88$ , два випробування, 120 пацієнтів]. Обидва аналізи показали значущу гетерогенність.

#### **6.1.2.2. Довгострокове застосування антибіотиків при ХРС порівняно з топічними кортикостероїдами**

Два подвійних сліпих дослідження<sup>(29, 30)</sup> оцінювали довгострокове застосування антибіотиків у порівнянні з топічними кортикостероїдами у пацієнтів із назальними поліпами та без них (Таблиця 6.1.2.2.)

Нахел та співавт. оцінювали застосування еритроміцину в поєднанні з флутиказону фууроатом у пацієнтів із ХРС з НП або без них. Усі пацієнти отримували лікування після хірургічного втручання. Значного покращення в оцінці за шкалою SNOT-20, відчуття запахів, часу проходження сахарину, ендоскопії або здоров'я носової порожнини між групами не відзначалося<sup>(29)</sup>. Аналіз у підгрупах виявив тенденцію серед пацієнтів із ХРСбезНП до значущого покращення в групі еритроміцину, однак значущими були тільки показники для ендоскопії. Амали та співавт.<sup>(30)</sup> оцінювали застосування азитроміцину в поєднанні з флутиказоном порівняно з флутиказоном у пацієнтів із назальними поліпами та без них. Відзначалося значне покращення оцінок за шкалою SNOT-22 у групі застосування азитроміцину порівняно з флутиказоном.

Сукупний аналіз даних оцінок за шкалою SNOT не показав значної переваги макролідів над топічними кортикостероїдами [CPC 0,21(-1,28; 2,09),  $p=0,83$ , два випробування, 118 пацієнтів]. Значення  $I^2$  становило 96%, що вказує на невелику гетерогенність ( $X^2=22,94$ ,  $df=1$ ,  $p<0,01$ ). У цьому аналізі для оцінки були взяті показники за шкалою SNOT-20 та SNOT-22 (тобто оцінки за шкалою SNOT-22 були розділені на 22, а оцінки за шкалою SNOT-20 — на 20) (Рисунок 6.1.2.3).

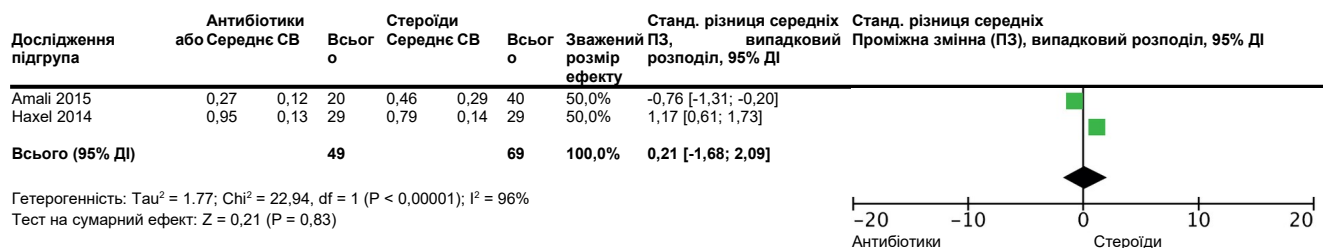
#### **6.1.2.3. Довгострокове застосування антибіотиків при ХРС порівняно з хірургічним втручанням**

У двох дослідженнях<sup>(31-33)</sup> оцінювали лікування довгостроковим застосуванням антибіотиків порівняно з хірургічним втручанням у пацієнтів із назальними поліпами та без них. В одному дослідженні<sup>(32, 33)</sup> оцінювали пацієнтів із назальними поліпами та без них, водночас в іншому дослідженні<sup>(31)</sup> оцінювали тільки пацієнтів із поліпами (Таблиця 6.1.2.3.) Дослідження не можна було об'єднати в мета-аналіз через відмінності в дизайні.

Ragab та співавт. повідомили дані щодо тієї самої групи пацієнтів із ХРС із поліпами та без них<sup>19,20</sup>. Пацієнти групи довгострокового застосування антибіотиків отримували еритроміцин протягом 12 тижнів у поєднанні з промиванням носа сольовим розчином та застосуванням інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС). Пацієнтам хірургічної групи після хірургічного втручання короткочасно застосовували антибіотики після операції (еритроміцин), проводили промивання носа сольовим розчином, застосовували декса риноспрей (ДРС) протягом двох тижнів після ІНКС. Обстеження пацієнтів проводили через 3, 6 та 12 місяців. У кожній групі спостерігалось значне покращення показників за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), SNOT-20, коротким опитувальником для оцінки якості життя на 36 запитань (SF36), часом виведення сахарину та оксиду азоту (NO) без значущих відмінностей між двома групами. Показники оцінки ендоскопії збільшувалися через 6 та 12 місяців від вихідного рівня без значущих відмінностей між двома групами. Аналіз у підгрупах не виявив значущих відмінностей між пацієнтами з поліпами та без них, окрім загального назального обсягу. У пацієнтів із ХРСбезНП не відзначалося значущого покращення назального обсягу в хірургічній групі ( $\% \Delta$ ;  $57,3 \pm 37,6$  порівняно з  $41,8 \pm 42,8$ ;  $p<0,01$ ).

В одному дослідженні<sup>(31)</sup> порівнювали застосування кларитроміцину в поєднанні з ендоскопічною хірургією навколonoсових пазух (після восьми тижнів застосування антибіотиків) з тільки ендоскопічною хірургією навколonoсових пазух у пацієнтів із ХРСЗНП. Стан пацієнтів оцінювали після завершення антибіотикотерапії, а також через 6 та 12 місяців після хірургічного втручання за оцінками ендоскопії та вираженості назальних симптомів. В обох групах відзначалося значне зменшення показників оцінок вираженості назальних симптомів після проведеного лікування (антибіотики порівняно з хірургічним втручанням).

Рисунок 6.1.2.3. Лісова діаграма впливу макролідів порівняно з назальними кортикостероїдами на оцінки за шкалою SNOT у пацієнтів із ХРС.



Таблиця 6.1.2.1. Довгострокове застосування антибіотиків для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Результати лікування	Результати дослідження
Videler 2011 <sup>(13)</sup>	ДВРСТ	60 ХРСЗНП та ХРСбезНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Азитроміцин у дозі 500 мг один раз на тиждень протягом 12 тижнів (n=29)</li> <li>Плацебо один раз на тиждень протягом 12 тижнів (n=31)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Усі обстеження проводили на тижнях 6, 12, 14</li> <li>Шкала оцінки відповіді пацієнтів (1–5, 1: сильне погіршення; 4: одужання)</li> <li>SNOT-22</li> <li>ВАШ (назальна обструкція, ринорея, постназальне затікання (PND), відчуття болю в ділянці обличчя, погіршення відчуття запахів, загальний стан здоров'я, головний біль, зубний біль, сльозотеча, кашель, носова кровотеча, утворення кірки, підвищена стомлюваність, нудота, блювання/діарея)</li> <li>SF36</li> <li>Показники ендоскопії</li> <li>PNIF</li> <li>Відчуття запахів</li> <li>Культури</li> </ul>	Без значущого впливу
Wallwork 2006 <sup>(14)</sup>	ДВРСТ	64 ХРСбезНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рокситроміцин у дозі 150 мг один раз на добу протягом 12 тижнів (n=29)</li> <li>Плацебо один раз на добу протягом 12 тижнів (n=35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Усі на тижні 12</li> <li>Шкала оцінки відповіді пацієнтів (1–6, 1: повністю покращилося; 6: значно погіршилося)</li> <li>SNOT-20</li> </ul>	Значущий вплив на оцінку за шкалою SNOT-20, ендоскопію, час

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Результати лікування	Результати дослідження
			тижнів (n=35)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PNIF</li> <li>• Час проходження сахарину</li> <li>• Відчуття запахів</li> <li>• Ендоскопія</li> <li>• IL8, фукоза, альфа-2-макроглобулін</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>проходження сахарину.</li> <li>Аналіз у підгрупах з низькими порівняно з високими рівнями IgE виявив покращення на 93% у групі низького рівня</li> </ul>

ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; DBPCT — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; IL — інтерлейкін; IgE — імуноглобулін E; PND — постназальне затікання; PNIF — пікова швидкість носового інспіраторного потоку; SF-36 — короткий опитувальник для оцінки якості життя на 36 запитань; SNOT — тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; ВАШ — візуальна аналогова шкала.

Таблиця 6.1.2.2. Довгострокове застосування антибіотиків порівняно з топічними кортикостероїдами для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Результати лікування	Результати дослідження
Amali 2017 <sup>(30)</sup>	DBPCT	66 ХРСзНП та ХРСбезНП (60 проаналізовано)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Азитроміцин у дозі 250 мг один раз на добу протягом 12 тижнів (n=20)</li> <li>• Плацебо один раз на добу протягом 12 тижнів (n=40)</li> </ul> Усі пацієнти отримували флутиказону пропіонат у дозі 100 мкг два рази на добу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-22 на тижні 22</li> </ul>	Значне покращення оцінок за шкалою SNOT 22 у групі застосування азитроміцину порівняно з флутиказоном
Nahe1 2015 <sup>(29)</sup>	DBPCT	58 ХРСбезНП та ХРСзНП після операції	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Еритроміцин у дозі 250 мг один раз на добу протягом 12 тижнів (n=29)</li> <li>• Плацебо у дозі 250 мг один раз на добу протягом 12 тижнів (n=29)</li> </ul> Усі пацієнти отримували флутиказону пропіонат у дозі 27,5 мкг один раз на добу	Обстеження на тижнях 12 та 24 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЕКБ</li> <li>• МПО</li> <li>• SNOT-20</li> <li>• Відчуття запахів</li> <li>• Час проходження сахарину</li> <li>• Оцінка назальної ендоскопії</li> <li>• Самооцінка здоров'я носової порожнини</li> </ul>	Значного покращення в оцінках за шкалою SNOT20, відчуття запахів, STT, ендоскопії або здоров'я носової порожнини не відзначалося. Відзначалася тенденція до покращення в підгрупі з ХРСбезНП при застосуванні еритроміцину, але значущою була лише за показником ендоскопії.

ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; ДВРСТ — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; ЕКБ — еозинофільний катіонний білок; МПО — мієлопероксидаза; SNOT — тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; STT — час проходження сахарину.

В обох групах також відзначалося збільшення показника оцінки назальних симптомів у період з 6 по 12 місяць після хірургічного втручання, але воно не було значущим між двома групами. У пацієнтів групи застосування кларитроміцину в поєднанні з хірургічним втручанням відзначалося значне покращення показників ендоскопії після антибіотикотерапії та післяопераційного лікування. У групі пацієнтів із хірургічним втручанням також відзначалося значне покращення показників ендоскопії. В обох групах не було пацієнтів із рецидивом поліпів через 6 та 12 місяців. Цей показник був значно вищим у групі застосування лише хірургічного втручання через шість (27,5% порівняно з 50%;  $p=0,034$ ) та 12 місяців (35% порівняно з 62,5%;  $p=0,029$ ).

#### 6.1.2.4. Довгострокове застосування антибіотиків порівняно з китайським лікарським засобом рослинного походження

В одному дослідженні<sup>(34)</sup> порівнювали вплив китайського лікарського засобу рослинного походження (СНМ), особливо гранул екстракту Тсан-Ерг-Сань (Tsang-Erh-San) та порошку екстракту Гуттуїнії (Houttuynia), з еритроміцином у дозі 250 мг два рази на добу протягом восьми тижнів у пацієнтів із ХРСбезНП. Групи оцінювали за тайванською шкалою SNOT-20 (TWSNOT-20), показниками ендоскопії, часом проходження сахарину та бактеріальною культурою. В обох групах спостерігалось значне зниження показника за шкалою TWSNOT20 без значних відмінностей між групами (Таблиця 6.1.2.4.). В обох групах також відзначалося зменшення показників ендоскопії, однак це зменшення не набуло значущості. Мукоциліарний кліренс значно покращився в групі СНМ, ніж у групі еритроміцину з покращенням часу проходження сахарину.

Таблиця 6.1.2.3. Довгострокове застосування антибіотиків порівняно з хірургічним втручанням для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Результати лікування	Результати дослідження
Peric, 2014 <sup>(31)</sup>	РКВ	80 ХРСзНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кларитроміцин у дозі 500 мг один раз на добу х 8 тижнів після хірургічного втручання (n=40)</li> <li>Тільки хірургічне втручання (n=40)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обстеження через 2 тижні, 6 місяців та 12 місяців після хірургічного втручання</li> <li>Розмір назальних поліпів</li> <li>Показник оцінки назальних симптомів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Значне покращення за шкалою NSS та показником ендоскопії.</li> <li>У пацієнтів хірургічної групи відзначався вищий рецидивів поліпів у післяопераційний період.</li> </ul>
Ragab 2004, 2010 <sup>(32, 33)</sup>	РКВ	90 ХРСзНП та ХРСбезНП (89 оцінено)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Еритроміцин у дозі 500 мг два рази на добу х 2 тижнів, а потім у дозі 250 мг два рази на добу + лужне промивання інтраназальний кортикостероїд х 10 тижнів (n=45)</li> <li>Хірургічне втручання + еритроміцин у дозі 250 мг два рази на</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обстеження через 6 та 12 місяців</li> <li>ВАШ (закладеність носа, виділення з носа, відчуття запахів, відчуття болю в ділянці обличчя, головний біль, загальний дискомфорт)</li> <li>SNOT-20</li> <li>SF-36</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Значний вплив на оцінки за шкалами SNOT-20, SF36, SCT та NO в обох групах.</li> <li>Без різниці між групами</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Результати лікування	Результати дослідження
			добу x 2 тижнів + лужне промивання інтраназальний кортикостероїд (через 2 тижні) (n=44)	• NO • STT • Акустична риноманометрія • Ендоскопія	

РКВ — рандомізоване контрольоване випробування; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; NO — оксид азоту; NSS — шкала оцінки назальних та синусових симптомів; SCT — час виведення сахарину; SF-36 — короткий опитувальник для оцінки якості життя на 36 запитань; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа.

#### 6.1.2.5. Порівняння довгострокового застосування антибіотиків при ХРС

В одному дослідженні<sup>(35)</sup> порівнювали застосування одного макролідного антибіотика з іншим у простому сліпому дослідженні. У групі застосування кларитроміцину показники ефективності виявилися кращими порівняно з групою застосування еритроміцину (Таблиця 6.1.2.5.).

#### 6.1.2.6. Ризики з боку серцево-судинної системи при застосуванні макролідних антибіотиків

Як і низка інших груп препаратів, макроліди, як відомо, подовжують інтервал QT, потенційно підвищуючи короткостроковий ризик виникнення аритмії<sup>(36, 37)</sup>. З часу дослідження CLARICOR<sup>(38)</sup>, було проведено низку досліджень, в яких вивчали виникнення серцево-судинних явищ, пов'язаних із макролідами, зокрема кларитроміцином, в деяких з яких виявлено підвищений ризик серцево-судинних явищ у період аж до року після застосування антибіотика<sup>(39-41)</sup>. Водночас цього не було продемонстровано в низці великих спостережних досліджень<sup>(42-46)</sup>, хоча в деяких знайдено докази короткострокового збільшення ризику<sup>(43-46)</sup>. Мета-аналіз, опублікований Wong et al.<sup>(47)</sup>, продемонстрував, що короткочасний ризик серцево-судинних наслідків, пов'язаних з макролідами у спостережних дослідженнях, перевищував норму 1,79 випадків інфаркту міокарда на 1000 пацієнтів (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,88–3,20). Цей ризик не спостерігався в РКВ, але ці випробування, ймовірно, були недостатньо потужними для його виявлення. Довгострокових ризиків із боку серцево-судинної системи (від 30 днів до трьох років), пов'язаних із застосуванням макролідів, не спостерігалось. Williamson та співавт.<sup>(46)</sup> у спостережній когорті 66 331 дорослих пацієнтів із ХРС, які отримали 320 798 призначень макролідів або пеніциліну, порівнювали призначення макролідних антибіотиків із пеніциліном. Наслідками були: смертність від усіх причин, серцева смерть, інфаркт міокарда, інсульт, діагностування захворювання периферичних судин та серцева аритмія. Протягом перших 30 днів після призначення макролідів спостерігалася статистично незначуща тенденція до підвищення ризику виникнення інфаркту міокарда. Статистично значущих короткострокових або довгострокових ризиків не спостерігалось ні для призначення макролідів, ні для кларитроміцину зокрема, на відміну від даних роботи Svanstrom та співавт.<sup>(48)</sup>.

Очевидні розбіжності між цим та іншими дослідженнями<sup>(38, 40, 41, 43, 48)</sup> можуть бути зумовлені тим, що в них переважно вивчалися асоціації в загальних популяціях із потенційно більшою поширеністю вже наявних серцевих патологій та інших ускладнень, на відміну від популяції пацієнтів із ХРС. Кларитроміцин не слід призначати пацієнтам із подовженням інтервалу QT (вроджене або підтвержене лабораторно-інструментальними методами набуде подовження інтервалу QT) або серцевою аритмією в анамнезі, зокрема шлуночковою тахікардією типу «пірует» або гіпокаліємією (ризик подовження інтервалу QT).

Однчасне застосування кларитроміцину та астемізолу, пімозиду та/або терфенадіну протипоказане, оскільки це може призвести до подовження інтервалу QT та серцевих аритмій, зокрема шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків та шлуночкової тахікардії типу «пірует». Також протипоказано однчасне застосування кларитроміцину та ерготаміну, оскільки це може призвести до ерготизму. Однчасне застосування з тикагрелором або ранолазином протипоказане. Крім того, кларитроміцин не слід застосовувати однчасно з інгібіторами ГМГ КоА-редуктази (статидами), які інтенсивно метаболізуються цитохромом СYP3A4 (ловастатин або симвастатин), через підвищений ризик розвитку міопатії, зокрема рабдоміолізу. Як і з іншими потужними інгібіторами СYP3A4, кларитроміцин не слід застосовувати у пацієнтів, що приймають колхіцин. Кларитроміцин не слід застосовувати у пацієнтів, які страждають тяжкою печінковою недостатністю в поєднанні з нирковою недостатністю.

*«Як завжди, слід враховувати повний клінічний та лікарський анамнез, щоб охопити ці аспекти і можливі лікарські взаємодії».*

#### 6.1.2.7. Резюме

Проведено два плацебо-контрольованих дослідження з застосуванням макролідних антибіотиків. В одному дослідженні<sup>(13)</sup> не було виявлено значного покращення в змішаній групі пацієнтів (з назальними поліпами та без них).

Таблиця 6.1.2.4. Довгострокове застосування антибіотиків порівняно з китайським лікарським засобом рослинного походження для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Результати	Результати
Jiang <sup>(34)</sup>	РКВ	83 (53 оцінено) ХРСбезНП	Еритроміцин у дозі 250 мг два рази на добу x 8 тижнів (n=26) Китайський лікарський засіб рослинного походження (n=27)	Обстеження на Тайванська шкала SNOT-20 Назальна ендоскопія Мазок носа Часпроходження сахарину	Значне покращення часу проходження сахарину було більшим у групі застосування китайського лікарського засобу рослинного походження, ніж у групі еритроміцину. Для всіх інших вимірювань суттєвої різниці між групами не відзначалося.

Cessna — хронічний риносинусит без назальних поліпів; РКВ — рандомізоване контрольоване випробування; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа.

Таблиця 6.1.2.5. Довгострокове застосування кларитроміцину порівняно з еритроміцином для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Препарат	Результати	Результати
Nashiba 1997 <sup>(35)</sup>	Просте сліпе	59 ХРС	Кларитроміцин у дозі 400 мг два рази на добу порівняно з еритроміцином у дозі 600 мг три рази на добу протягом 8–12 тижнів	Ефективність оцінювалася (симптоми та ендоскопічні ознаки) через 2, 4, 8 та 12 тижнів.	Кларитроміцин був значно ефективніший при порівнянні з еритроміцином

ХРС — хронічний риносинусит.

В іншому дослідженні<sup>(14)</sup> відзначалося покращення показників за шкалою SNOT-20, назальної ендоскопії та часу проходження сахарину у пацієнтів із ХРСбезНП, які отримували лікування макролідами. У пацієнтів із низьким рівнем IgE відзначалося

більш значне покращення при лікуванні макролідами. Мета-аналіз не показав більш значний вплив макролідів при порівнянні з плацебо для оцінки стану пацієнтами та за шкалою SNOT. Хоча в обох дослідженнях використовувалися макроліди, в них використовувалися різні дози і схеми, що могло вплинути на результати. Ці два дослідження не розглядали одні і ті ж підтипи ХРС. Окрім додаткових мікробіологічних досліджень, які враховують різницю в назальному мікробіомі ХРСбезНП та ХРСбезНП, необхідні більші плацебо-контрольовані випробування, які зараз проводяться в декількох європейських країнах<sup>(49)</sup>. В обох дослідженнях, які оцінюють ефективність антибіотиків порівняно з топічними кортикостероїдами, використовувалися макролідні антибіотики в популяції пацієнтів із ХРСбезНП та ХРСбезНП<sup>(29, 30)</sup>. У мета-аналізі макролідні антибіотики не мали значної переваги над топічними стероїдами згідно з оцінками за шкалою SNOT. Були б корисні подальші дослідження окремих підтипів ХРС, щоб визначити пацієнтів, які отримують користь від довгострокового застосування антибіотиків і, зокрема, макролідних антибіотиків.

*Координаційна група EPOS2020, внаслідок низької якості доказів, не впевнена, чи може довгострокове застосування антибіотиків впливати на результати лікування в дорослих із ХРС, особливо з урахуванням потенційно підвищеного ризику виникнення серцево-судинних явищ. Є потреба в більш великих та якісних випробуваннях, які зараз проводяться в Європі.*

В обох дослідженнях<sup>(31-33)</sup>, в яких порівнювали довгострокове лікування антибіотиками порівняно з хірургічним лікуванням, відзначалося подібне покращення. Однак у роботі Regis та співавт. повідомлялося про більш тривалий контроль поліпів після хірургічного втручання в пацієнтів, які до операції отримували антибіотики протягом тривалого часу. У двох звітах про одне й те саме дослідження<sup>(32, 33)</sup> повідомлялося про подібну користь від застосування довгострокової терапії макролідами порівняно з хірургічним лікуванням.

Альтернативні медикаментозні засоби лікування зазвичай використовуються в східній культурі та все частіше використовуються в західній. У невеликому дослідженні порівняння еритроміцину та китайського лікарського засобу рослинного походження значної різниці не відзначалося<sup>(34)</sup>.

Наявні ознаки того, що застосування макролідів підвищувало ризику виникнення серцево-судинних явищ впродовж року після застосування антибіотиків, хоча цього не спостерігалося в пацієнтів із ХРС<sup>(46)</sup>.

#### **6.1.2.8. Висновок**

Потенціал довгострокових макролідів при лікуванні ХРС оцінювали у невеликій кількості рандомізованих (плацебо) контрольованих випробуваннях. Значних відмінностей не було виявлено ні порівняно з плацебо, ні порівняно з іншими доведеними ефективними методами лікування, як-от кортикостероїдами або хірургічним втручанням. Є деякі дані того, що макроліди можуть бути ефективнішими у пацієнтів із низьким рівнем IgE. Встановлено, що макроліди мають деякі серйозні побічні ефекти при нормальному повному дозуванні, тому слід враховувати ризик таких побічних ефектів та, особливо, кардіотоксичність, при призначенні цих препаратів. Координаційна група EPOS2020, внаслідок низької якості доказів, не впевнена, чи може довгострокове застосування антибіотиків впливати на результати лікування в дорослих із ХРС, особливо з урахуванням потенційно підвищеного ризику виникнення серцево-судинних явищ. Є потреба в більш великих та якісних випробуваннях, які зараз проводяться в Європі.

### 6.1.3. Топічні антибіотики

#### 6.1.3.1. Стислий огляд доказів

В обґрунтуванні лікування пацієнтів із тяжким риносинуситом, що важко піддається лікуванню, місцевими антибіотиками, потенційну роль відіграє біоплівка. Ці пацієнти мають широко відкриті пазухи, які забезпечують ідеальний доступ для місцевого лікування, але, незважаючи на полоскання фізіологічним розчином, протизапальне лікування кортикостероїдами та/або системними антибіотиками, запалення слизової оболонки пазух носа залишається. *Staphylococcus aureus* або *Pseudomonas aeruginosa* (що формують біоплівку) часто культивують з цих пазух<sup>(50)</sup>, але більш нові молекулярні дослідження мікробіому вказують на можливе залучення різних інших мікроорганізмів<sup>(51)</sup>. Залежні від культури дослідження мають бути ретельно інтерпретовані, оскільки мікроорганізми, як-от *S. aureus* та *P. aeruginosa*, можуть легко проростати в культуральних планшетах<sup>(52)</sup>.

Таблиця 6.1.3.1. Топічні антибіотики для лікування пацієнтів із ХРС, що важко піддається лікуванню.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Результати	Результати
Sykes 1986 <sup>(53)</sup>	DBRCT	ХРСбезНП визначали як хронічну слизово-гнійну ринорею (50), 20) закладеність носа (28/50) та/або відчуття болю в ділянці обличчя (15/50), відхилення від норми знімках радіографії пазух (25/50), відхилення від норми при назендоскопії (28/50)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Назальний спрей дексаметазон-трамазолін-неоміцин по 1 впорскуванню в кожну ніздрю 4 рази на день протягом 2 тижнів (n = 20)</li> <li>Назальний спрей дексаметазон-трамазолін по 1 впорскуванню в кожну ніздрю 4 рази на день протягом 2 тижнів (n = 20)</li> <li>Спрей плацебо по 1 впорскуванню в кожну ніздрю 4 рази на день протягом 2 тижнів (n = 10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Щоденник пацієнта для запису щоденних симптомів пазух</li> <li>Рентгенографія пазух</li> <li>Мукоциліарний кліренс носа, вимірний модифікованим методом визначення сахарину</li> <li>Опір носових дихальних шляхів, визначений за допомогою передньої риноманометрії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Значного впливу на симптоми, рентгенографію пазух, мукоциліарний кліренс носа не відзначалося</li> </ul>
Desrosiers 2001 <sup>(55)</sup>	DBRCT	20 пацієнтів із риносинуситом, що не піддається лікуванню, та без імунодефіциту стану, у яких максимальне хірургічне втручання та медикаментозні методи лікування виявилися неефективним	<ul style="list-style-type: none"> <li>3-х разове щоденне застосування 4 мл розчину тобраміцину у розчині натрію хлориду з концентрацією 20 мг/мл аерозольної терапії з великими частками розпилювання (n=10?)</li> <li>3-х разове щоденне застосування фізіологічного розчину 4-тижневим курсом аерозольної терапії з великими частками розпилювання (n=10?)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симптоми болю, закладеність, PND (ВАШ) через 0, 2, 4 та 8 тижнів після початку лікування</li> <li>Якість життя (RQLQ)</li> <li>Набряк і секрецію слизової оболонки оцінювали за допомогою назальної ендоскопії через 0, 2, 4 та 8 тижнів після початку лікування (0–3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Користі додання тобраміцину з зору якості життя та/або набряку й секреції слизової оболонки не спостерігалось</li> </ul>



Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Результати	Результати
Videler 2008 <sup>(56)</sup>	DBPC, перехресне дослідження	14 пацієнтів із рецидивуючим ХРСбезНП [поновлення симптоматики та позитивного результату тесту на ріст культури <i>Staph. aureus</i> , попри 2 попередні спроби лікування захворювання відповідними антибіотиками (щонайменше впродовж 2 тижнів) та промивання носа розчином натрію хлориду]	8 мл розчину бацитрацину/коліміцину (830/640 мкг/мл) два рази на добу протягом 8 тижнів 8 мл розчину плацебо (n=14)	Степінь тяжкості симптомів (ринорея, постназальне затікання, утворення кірки, головний біль, відчуття болю в ділянці обличчя, порушення запахів, біль у носі, носові кровотечі, лихоманка, загального нездужання, підвищена втомлюваність) вимірювалася за допомогою ВАШ • Оцінка симптомів, характерних для захворювання • Опитувальник SF-36 • Результати назальної ендоскопії	Різниця між визначених за шкалою ВАШ, оцінкою симптомів, характерних для захворювання, опитувальником SF-36 або результатами назальної ендоскопії не відзначалося
Jervis Bardy 2012 <sup>(57)</sup>	DBRCT	25 пацієнтів із ХРСзНП позитивним результатом тесту на ріст культури <i>Staph. aureus</i> , але без виражених поліпів момент проведення дослідження з постійними ознаками та симптомами ХРС, попри проведену ендоскопічну хірургію навколоносових пазух (ESS)	125 мг мупіроцину в 200 мл запатентованої забуферених солей (група MUP) + 3dd таблетки плацебо протягом 28 днів (n=9) 200 мл запатентованої забуферених солей та 3dd 625 аугментину (n=13) протягом 28 днів	Зміна від вихідного рівня за шкалою SNOT-20 (28 днів) Зміна від вихідного рівня за шкалою ВАШ (підсумовування окремих балів за симптомами загальний бал оцінки симптоматики, 0–60) (28 днів) Зміна від вихідного рівня в оцінці за шкалою ВАШ за шкалою окремих балів за симптомами загальний бал оцінки симптоматики, 0–60) (28 днів) Зміна від вихідного рівня в оцінці ендоскопії за шкалою Лунд-Кеннеді (28 днів) Бактеріологічна культура через 28 днів	Зміна від вихідного рівня за шкалою SNOT-20, але не значуща (0,06) Зміна від вихідного рівня за шкалою ВАШ: не значуща Відзначався значно кращий показник за шкалою LK у групі застосування мупіроцину, що становив -4,0 (від -7,0 до -1,3), ніж аугментину, що становив 3,0 (від -1,0 до 4,0). Значно краща бактеріальна ерадикація
Shikani 2013 <sup>(58)</sup>	DBRCT	35 дорослих пацієнтів із ХРС, що піддається лікуванню (ХРСзНП та ХРСбезНП), які попередньо лікувалися місцевим антибіотиком	Пацієнти групи лікування ХРСзНП здійснювали розпилення антибіотиків, спрямованих проти культур	Оцінка симптомів за шкалою Лунд-Кеннеді Оцінка зовнішнього вигляду при ендоскопії за шкалою Лунд-	Жодних порівнянь між групами лікування не проводиться, але в групі пацієнтів ХРСбезНП різниця між

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Результати	Результати
		перенесли ендоскопічну хірургію навколоносових пазух	ванкомицин, левофлоксацин), мометазон з комерційного небулайзера протягом 6 тижнів (n=25, 13 з ХРСзНП та 12 з ХРСбезНП) • У групі перорального режиму лікування застосовували пероральні антибіотики, спрямовані проти культур, та доступний на ринку спрей мометазону протягом 6 тижнів n=10, (5 з ХРСзНП, 5 з ХРСбезНП)	Кеннеді та • Гістологічна відповідь лікування	різними видами лікування не відзначено. У пацієнтів із ХРСзНП, місцеве лікування значно зменшувало як оцінку симптомів за шкалою ЛК, так і оцінку зовнішнього вигляду при ендоскопії за шкалою ЛК, а пероральне лікування — ні • Покращення гістологічної оцінки (запалення, набряк, витончення епітелію, гіперплазія епітелію, плоскоклітинна метаплазія, фіброз та гіперплазія келихоподібних клітин) було значне для групи пацієнтів із ХРСзНП, які отримували місцеву терапію, на відміну від пацієнтів із ХРСбезНП. Порівняння між групами лікування не проводилося
Bonfils 2015 <sup>(59)</sup>	ДВРСТ	72 дорослих пацієнти з ХРСзНП після хірургічного втручання (55 оцінених)	Розчин 150 мг тобраміцину для інгаляції застосовували шляхом розпилення разової дози 3 мл середовища (150 мг/3 мл) за допомогою небулайзера «Ізіноуз» (Easynose) <sup>®</sup> (n= 32 оцінених) два рази на добу протягом 7 днів • Те саме лікування з використанням сольового розчину (n= 23 оцінених)	Бактеріальна ерадикація • Закладеність, передня або задня ринорея, чхання, відчуття болю в ділянці обличчя або порушення нюху (за шкалою ВАШ) • Дострокове припинення участі в дослідженні • Побічні ефекти	Значно краща бактеріальна ерадикація при лікуванні активним препаратом • Значного впливу на симптоми не спостерігалось

ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; ДВРСТ — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; ЛК — Лунд-Кеннеді;

PND — постназальне затікання; ВАШ — візуальна аналогова шкала; Короткий опитувальник для оцінки якості життя на 36 питань; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа.

У цьому систематичному огляді ми виявили сім рандомізованих досліджень<sup>(53-59)</sup> застосування топічних антибіотиків у пацієнтів із ХРС, що важко піддається лікуванню, серед яких чотири дослідження контролювали за допомогою плацебо (або сольового розчину)<sup>(53, 55, 56, 59)</sup> (Таблиця 6.1.3.1.) Дизайн та параметри результатів досліджень були занадто різними для мета-аналізу.

У чотирьох плацебо-контрольованих дослідженнях (n=141) не було показано значного полегшення симптомів при застосуванні топічних антибіотиків (з використанням небулайзера або спрею) порівняно з лікуванням без антибіотиків<sup>(53, 55, 56, 59)</sup>. Sykes та співавт. порівнювали застосування дексаметазону, неоміцину та трамазоліну з дексаметазоном без неоміцину та групою застосування плацебо у 50 пацієнтів із ХРСбезНП з застосуванням плацебо в монотерапії та показали значний вплив дексаметазону/трамазоліну порівняно з плацебо, але без ефекту взаємодоповнення для неоміцину<sup>(53)</sup>.

Desrosiers та співавт. вивчали 20 пацієнтів із рецидивуючим ХРС (ХРСбезНП та ХРСзНП) у рандомізованому, подвійно сліпому дослідженні застосування тобраміцину у розчині натрію хлориду або розчині натрію хлориду з хініном як контрольної групи; препарати застосовували три рази на добу за допомогою небулайзерів протягом чотирьох тижнів із подальшим чотири-тижневим періодом спостереження. В обох групах пацієнтів відзначалося поліпшення ознак та симптомів захворювання, але додавання тобраміцину користі не дало<sup>(55)</sup>. Маскувальний гіркий хінін, що використовувався для плацебо в цьому дослідженні, зараз застосовується терапевтично для стимуляції смакових рецепторів та, потенційно, для знищення грам-негативних бактерій<sup>(60)</sup>.

Videler та співавт. досліджували вплив промивання носа розчином бацитрацину/коліміцину або плацебо через два тижні застосування левофлоксацину 500 мг два рази на добу протягом двох тижнів у рандомізованому, подвійно сліпому, перехресному дослідженні за участю 14 пацієнтів із рецидивуючим ХРС, незважаючи на хірургічне втручання при позитивній культурі *S.aureus*. В обох групах відзначалося покращення та не було різниці показників за шкалою SF-36 та зовнішнього вигляду при ендоскопії<sup>(56)</sup>.

Bonfils та співавт. показали, що у 59 пацієнтів із ХРСзНП із симптоматичними проявами після операції, інгаляція небулайзером розчину тобраміцину в дозі 150 мг два рази на добу протягом семи днів забезпечувала ерадикацію бактерій, за даними значного покращення щодо наявної культури після лікування порівняно з плацебо. Бактеріологічний аналіз проводили у день 0 та день 10; Day та співавт.<sup>(61)</sup> вивчали наявність патогенних штамів у культурі та їхню чутливість до антибіотиків за допомогою цитологічного аналізу на наявність та концентрацію лейкоцитів (D0 та D10). Порівнювали бактеріальні ізоляти до лікування та через 10 днів лікування. Також оцінювали наявність лейкоцитів та чутливість до протимікробних препаратів. Однак, значного впливу на симптоми не спостерігалось<sup>(59)</sup>.

З неконтрольованих плацебо клінічних досліджень (КД) Jervis-Bardy та співавт.<sup>(57)</sup> оцінювали вплив 125 мг мупіроцину у 200 мл запатентованої суміші забуферених солей (група MUP) + 3dd таблеток плацебо протягом 28 днів (n=9) з аугментином у 200 мл запатентованої суміші забуферених солей та 3dd 625 аугментину (n=13) протягом 28 днів у 25 пацієнтів із ХРСзНП, але без виражених поліпів на момент проведення

дослідження з постійними ознаками та симптомами ХРС, попри проведену ендоскопічну хірургію навколоносових пазух (ESS).

Лікування за допомогою МУП призводило до більш ефективної ерадикації *S. aureus*, ніж аугментином через один місяць, а у п'яти пацієнтів залишався негативний результат на наявність *S. aureus* протягом двох місяців після лікування, на основі результатів мазка із середньої частини носового ходу на наявність культур. Зміна оцінки ендоскопії за шкалою Лунд-Кеннеді (ЛК) від вихідного рівня була значно кращою в групі лікування МУП та становила -4,0 [від -7,0 до -1,3] порівняно з 3,0 [від -1,0 до 4,0] після лікування аугментином. Зміна від вихідного рівня в оцінках за шкалою SNOT-20 наблизилася до значущих значень (МУП -7,0 [від -10,0 до -1,0] порівняно з аугментином -1,0 [від -4,5 до 3,0],  $P = 0,06$ ), водночас оцінки за шкалою ВАШ суттєво не відрізнялися.

Нарешті, Shikani 2013<sup>(58)</sup> провели рандомізоване дослідження за участю 35 пацієнтів із хронічним риносинуситом, що не піддається лікуванню (ХРСЗНП та ХРСбезНП), які попередньо перенесли ендоскопічну хірургію навколоносових пазух. Двадцять п'ять пацієнтів (13 з ХРСЗНП, 12 з ХРСбезНП) щоденно самостійно здійснювали місцеве розпилення антибіотиків, спрямованих проти культур (тобраміцин, ванкоміцин, мупіроцин та левофлоксацин), та мометазон з використанням комерційного небулайзера протягом шести тижнів. Контрольна група з 10 пацієнтів (п'ять ХРСЗНП, п'ять з ХРСбезНП) отримувала пероральні антибіотики, спрямовані проти культур, та доступний на ринку спрей мометазону протягом шести тижнів. Жодних порівнянь між групами лікування не проводиться, але в групі пацієнтів із ХРСбезНП різниці між різними видами лікування не відзначено. У пацієнтів із ХРСЗНП, місцеве лікування значно зменшувало як оцінку симптомів за шкалою ЛК, так і оцінку зовнішнього вигляду при ендоскопії за шкалою ЛК, а пероральне лікування – ні.

Покращення гістологічної оцінки (запалення, набряк, витончення епітелію, гіперплазія епітелію, плоскоклітинна метаплазія, фіброз та гіперплазія келихоподібних клітин) було значне для групи пацієнтів із ХРСЗНП, які отримували місцеву терапію, на відміну від пацієнтів із ХРСбезНП. Порівняння між групами лікування не проводилося.

*Місцева антибактеріальна терапія не є більш ефективною, ніж плацебо, в полегшенні симптомів у пацієнтів із ХРС. Однак, це лікування може забезпечувати клінічно незначуще полегшення симптомів, оцінок ендоскопії за шкалами SNOT-22 та ЛК порівняно з пероральними антибіотиками.*

### **6.1.3.2. Висновок**

Проводилося шість РКД, у яких оцінювали ефективність місцевої антибактеріальної терапії при рецидивуючому ХРС. У чотирьох плацебо-контрольованих дослідженнях ( $n=141,3$  у ХРСбезНП, 1 у ХРСЗНП) не було показано значного полегшення симптомів порівняно з лікуванням без антибіотиків<sup>(53, 55, 56, 59)</sup>.

Вважається, що промивання мупіроцином у великих об'ємах здатне до ерадикації *S. aureus* значно краще, ніж пероральний аугментин, а оцінки ендоскопії за шкалою ЛК та SNOT-22 показали (майже) значне покращення порівняно з застосуванням аугментину<sup>(57)</sup>. Місцеве розпилення антибіотиків, спрямованих проти культур, також вважається ефективнішим, ніж пероральне лікування, особливо в пацієнтів із ХРСЗНП<sup>(58)</sup>. В останніх двох дослідженнях немає групи плацебо та наявні інші важливі методичні проблеми, що знижують достовірність результатів.

Місцева антибактеріальна терапія не є більш ефективною, ніж плацебо, в полегшенні симптомів у пацієнтів із ХРС.

Однак, це лікування може забезпечувати клінічно незначуще полегшення симптомів, оцінок ендоскопії за шкалами SNOT-22 та ЛК порівняно з пероральними

антибіотиками. Координаційна група EPOS2020, внаслідок наявності доказів дуже низької якості, не впевнена, чи може місцева антибактеріальна терапія впливати на результати лікування в дорослих із ХРС порівняно з плацебо.

#### **6.1.4. Внутрішньовенні антибіотики**

Рандомізованих досліджень, які б оцінювали ефективність внутрішньовенних (в/в) антибіотиків при ХРС, немає.

Проводилося одне неконтрольоване дослідження серії випадків за участю 45 пацієнтів, у яких відзначалося значне полегшення симптомів серед осіб, які отримували в/в антибіотики вдома, коли попереднє пероральне лікування антибіотиками та/або хірургічне втручання виявилися неефективними<sup>(62)</sup>.

##### **6.1.4.1. Висновки**

Внаслідок наявності доказів дуже низької якості, немає впевненості у тому, чи може терапія внутрішньовенними антибіотиками впливати на результати лікування в дорослих із хронічним риносинуситом порівняно з плацебо.

#### **6.1.5. Назальні кортикостероїди**

##### **6.1.5.1. Стислий огляд доказів**

У цей аналіз включені ВРСТ випробування після 1990 р., у яких оцінювали ефекти назальних кортикостероїдів у пацієнтів із хронічним риносинуситом як із поліпами, так і без них. Діагностичні критерії для ХРС повинні відповідати поточним критеріям EPOS для хронічного риносинуситу<sup>(63)</sup>. Пацієнти з алергічним грибковим риносинуситом, муковісцидозом, імунodefіцитом, первинною цилиарною дискінезією, грибними «шарами», гранулематозом із поліангіітом виключені з аналізу. Включені кортикостероїди, що доставляються до носа та навколоносових пазух за допомогою будь-яких методів доставки, загальнодоступних у клінічній практиці. Виключені випробування, в яких вводили кортикостероїди через катетер<sup>(64, 65)</sup> та ін'єкції в поліпи<sup>(66)</sup>. Результати, дослідженні в цьому аналізі, включають симптоми, якість життя, розмір поліпів при ендоскопії, рецидив поліпів та побічні явища.

Серед 42 досліджень, включених у цей огляд (43 статті), 40 досліджень були плацебо-контрольованими дослідженнями, у яких оцінювали ефекти назальних кортикостероїдів (Таблиця 6.1.5.1.). У чотирьох дослідженнях порівнювали різні методи доставки назальних кортикостероїдів (Таблиця 6.1.5.2.)<sup>(67-70)</sup>. В одній статті<sup>(71)</sup> включені дані попередньої опублікованої статті<sup>(72)</sup> для проведення повторного аналізу. У тридцяти двох дослідженнях оцінювали пацієнтів із ХРСзНП, у п'яти дослідженнях пацієнтів із ХРСбезНП, а в інших п'яти дослідженнях вивчали змішану популяцію. У 24 дослідженнях більшість пацієнтів раніше перенесли хірургію навколоносових пазух, а в 14 дослідженнях більшості пацієнтів хірургічне втручання не проводилося. У чотирьох дослідженнях статус хірургії навколоносових пазух у пацієнтів не зазначався. Були використані різні назальні кортикостероїди, як-от триамцинолон, мометазону фураат, гідрокортизон, будесонід, флутиказону пропіонат (ФП) та дексаметазон. Для доставки кортикостероїдів використовували назальний спрей у 26 дослідженнях, назальні краплі у семи дослідженнях, небулайзер у двох дослідженнях, аерозолі у трьох дослідженнях, промивання носа у 4 дослідженнях, а турбухалер у двох дослідженнях. У чотирьох дослідженнях використовували двонаправлений пристрій видиху, який створював потік повітря в носі після видихання пацієнтами через пристрій. У 13 дослідженнях застосовували назальні кортикостероїди після операції. У 29 дослідженнях ендоскопічну хірургію навколоносових пазух не проводили.

Таблиця 6.1.5.1. Назальні кортикостероїди для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати	
Leopold 2019 <sup>(73)</sup>	DBPCR СТ	323 із ХРСзНП, 27% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	із системи доставки за допомогою виходу у дозі 93 мкг два рази на добу протягом 16 тижнів (n=81) • ФП із використанням системи доставки за допомогою виходу у дозі 372 мкг два рази на добу протягом 16 тижнів (n=82) • Плацебо протягом 16 тижнів (n=80)	із системи доставки за допомогою виходу у дозі 16, 24 мкг два рази на добу протягом 16 тижнів (n=81) • ФП із використанням системи доставки за допомогою виходу у дозі 186 мкг два рази на добу протягом 16 тижнів (n=80) • ФП із використанням системи доставки за допомогою виходу у дозі 372 мкг два рази на добу протягом 16 тижнів (n=82) • Плацебо протягом 16 тижнів (n=80)	Якість життя, пов'язана захворюванням (SNOT-22) на тижнях 16, 24 • Частка пацієнтів із відповіддю на лікування на тижні 16 • Покращення оцінки симптомів (0–3) на тижнях 3, 4 (симптоми) через 4 тижні • Оцінка зменшення поліпів (0–3) на тижнях 4, 8, 12, 16, 24 • Побічні явища	Через 16 тижнів, з більша кількість пацієнтів із відповіддю на лікування з поліпшенням симптомів та оцінкою зменшення поліпів, віддавали значну перевагу ФП із порівняно з плацебо • Оцінка за шкалою SNOT-22, симптомів, поліпів значно покращилася в кожній групі застосування ФП через 8, 12, 16 тижнів • Не було відмінностей між групами застосування активного препарату/плацебо щодо внутрішньоочного тиску та катаракти • Про виникнення серйозних ПЯ повідомлялося в 1 пацієнта, який отримував плацебо (менінгіт та синусит), та 1 пацієнта, який отримував ФП у дозі 372 мг (позиційне запаморочення) • Локальні побічні явища виникали частіше при застосуванні ФП (носова кровотеча та виразка носової перегородки)
Kobayashi 2018 <sup>(74)</sup>	DBPCR СТ	ХРСзНП, 35% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	• Аерозольний дозувальний інгалятор на основі беклометазону дипропіонату; вдихання через рот після видихання через ніс протягом 4 тижнів (n=11) • Плацебо протягом 4 тижнів (n=12)	• Якість життя, пов'язана захворюванням (SNOT-22), через 4 тижні • Частка пацієнтів із відповіддю на лікування на тижні 4 • Оцінка зменшення поліпів (0–4) через 4 тижні	Через 4 тижні більша кількість пацієнтів із відповіддю на лікування з оцінкою зменшення поліпів, віддавали значну перевагу беклометазону дипропіонату порівняно з плацебо • Через 4 тижні оцінки за шкалою SNOT-22 значно покращилися в групі беклометазону дипропіонату • Через 4 тижні застосування беклометазону дипропіонату значно зменшувало розмір поліпів	
Tait 2018 <sup>(81)</sup>	DBPCR СТ	74 із ХРС (25% ХРСзНП), 28% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух (61 проаналізовано)	• Промивання будесонідом у дозі 1000 мкг один раз на добу у флаконах по 240 мл протягом 4 тижнів (n=29) • Промивання розчином натрію хлориду з плацебо (лактоза) протягом 4 тижнів (n=32)	• Якість життя (SNOT-22) (0–110) через 4 тижні • Симптоми (покращення за шкалою Лікерата 1–7) через 4 тижні • Оцінка ендоскопії (LKES) (0–20) через 4 тижні • Побічні явища	• Оцінки за шкалою SNOT-22 через 4 тижні не відрізнялися між 2 групами • Симптоми через 4 тижні не відрізнялися за шкалою LKES не відрізнялася. Пов'язаних з лікуванням побічних явищ не було.	
Venkatesan 2016 <sup>(107)</sup>	DBPCR СТ	22 із ХРСзНП, без	• Назальний спрей на основі	• Покращення оцінки симптомів (0–	• Через 12 тижнів покращення завдяки	

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
		хірургії навколоносових пазух	флутиказону фуроат один раз на добу протягом 12 тижнів (n=18) • Назальний спрей плацебо протягом 12 тижнів (n=2)	3, 5 симптомів) через 12 тижнів • Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 12 тижнів	лікуванню кортикостероїдами порівняно з плацебо щодо оцінки симптомів та поліпів не було значущим
Zhou 2016 <sup>(106)</sup>	DBPCR СТ	748 із ХРСзНП, 24% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	із • Назальний спрей на основі флутиказону фуроат (MFNS) 200мкг два рази на добу протягом 16 тижнів (n=375) • Спрей плацебо протягом 16 тижнів (n=373)	• Частка пацієнтів відповідно лікування на тижні 16 оцінки симптомів (0–3, 4 симптоми) через 4, 8, 12, 16 тижнів • Покращення оцінки симптомів (0–3) через 4, 8, 12, 16 тижнів	• Через 16 тижнів із більша кількість пацієнтів із відповіддю на лікування була значущою для MFNS порівняно з плацебо • MFNS був значно ефективніший у полегшенні симптомів порівняно з плацебо. Поліпшення назальної обструкції, передньої ринореї, відчуття запахів було значущим через 4, 8, 12, 16 тижнів. Поліпшення було значущим для постназального затікання через 8, 12 тижнів. • Зміна від вихідного рівня в загальній оцінці розміру поліпів була значно більшою для MFNS порівняно з плацебо через 4, 8, 12, 16 тижнів
Dixon 2015 <sup>(75)</sup>	DBPCR СТ	388 із ХРСбезНП (237 дорослих та 151 дитина) без хірургії навколоносових пазух	із • MFNS 200 мкг/добу протягом 24 тижнів (n=189) • Плацебо протягом 24 тижнів (n=199)	• Якість життя, пов'язана з захворюванням (SNOT-22), через 24 тижні • Покращення оцінки симптомів (1–60) через 24 тижні	• Через 24 тижні застосуванням кортикостероїду та плацебо за шкалою SNOT-22 не спостерігалось • Через 24 тижні різниці між групами лікування в поліпшенні симптомів не спостерігалось
Wang 2015 <sup>(85)</sup>	DBPCR СТ	57 хірургії навколоносових пазух	із • Трансназална небулізація будесоніду у дозі 1000 мкг два рази на добу протягом 14 днів (n=29) • Небулізація плацебо протягом 14 днів (n=28)	• Поліпшення симптомів (4 симптоми) через 2 тижні • Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 2 тижні • Побічні явища	• Через 2 тижні (4 трансназальна небулізація будесоніду значно покращувала оцінку загальних назальних симптомів та окремих симптомів) • Через 2 тижні трансназальна небулізація будесоніду значно зменшувала розмір поліпів порівняно з плацебо • Ранковий рівень кортизолу в плазмі крові не показав суттєвої різниці між початковою та кінцевою стадіями лікування. Симптомів пригнічення функції надниркових залоз у жодного з учасників не спостерігалось.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
					<ul style="list-style-type: none"> <li>Про виникнення серйозних побічних явищ не повідомлялося</li> </ul>
Rawal 2015 <sup>(82)</sup>	SBPCRC T	50 ХРСзНП, після проведення операції (42 проаналізовано)	із • Промивання будесонідом у дозі 500 мкг флаконах (42 240 мл. 60 мл/ніздрю два рази на добу протягом 24 тижнів (n=24) • Промивання тільки розчином натрію хлориду протягом 24 тижнів (n=18)	• Якість життя у (SNOT-22 (0–110), RSOM-31 (0–155), RSDI (0–120) через 2 тижні, 3, 6 місяців)	• Оцінки за шкалами SNOT-22, RSOM31 та RSDI не відрізнялися між 2 групами в усі 3 моменти часу (через 2 тижні, 3, 6 місяців)
Nordin 2013 <sup>(76)</sup>	DBPCR CT	60 ХРСзНП, після проведення операції	із • Періопераційне застосування назальних крапель флутиказону пропіонат (FPND) 400 мкг два рази на добу протягом 14 тижнів (n=26) • Періопераційне застосування плацебо два рази на добу протягом 14 тижнів (n=34)	• Загальна якість життя Опитувальником оцінки загального благополуччя (0–110, 14 запитань з 6-бальною шкалою та 4 запитання з 11-бальною шкалою) на тижнях 4 та 5	• Через 5 тижнів в обох групах відзначалося підвищення оцінки загальної якості життя до подібного рівня без відмінностей
Vento 2012 <sup>(105)</sup>	DBPCR CT	ХРСзНП, після проведення операції	• Післяопераційне застосування назального аерозолу на основі триамцинолону ацетоніду 220 мкг/добу по 2 впорскування 55 мкг протягом 9 місяців (n=30) • Післяопераційне застосування спрею плацебо протягом 9 місяців (n=30)	• Покращення оцінки симптомів (0–3, 10 симптоми) через 3, 6, 9 місяців • Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 3, 6, 9 місяців • Рецидив поліпів через 9 місяців • Побічні явища	• Різниця в полегшенні симптомів не відзначалося • Через 3 місяці застосування триамцинолону ацетонід зменшував розмір поліпів та значно запобігав повторному росту назальних поліпів у пацієнтів зі стійкістю до ацетилсаліцилової кислоти, але таке запобігання було незначним через 6 та 9 місяців. Ці результати не були значущими у пацієнтів зі стійкістю до ацетилсаліцилової кислоти • Про виникнення серйозних побічних явищ не повідомлялося. Різниця у крові щодо виділень із носа не було.
Mosges 2011 <sup>(90)</sup>	DBPCR CT	59 ХРСбезНП, без хірургії навколоносових пазух	із • Назальний спреї на основі флутиказону фуроат (MFNS) 200 мкг два рази на добу протягом 16 тижнів (n=29) • Плацебо протягом 16 тижнів	• Частка пацієнтів відповідно лікування на тижні 16 • Покращення оцінки симптомів (0–3, 5 симптоми) через 1, 4, 8, 12, 16 тижнів • Оцінка	• Через 16 тижнів із більша кількість пацієнтів відповідно на лікування віддала перевагу MFNS порівняно з плацебо • Через 16 тижнів оцінка симптомів значно покращилася за допомогою MF



Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
			(n=30)	ендоскопії за шкалою ЛК через 1, 4, 8, 12, 16 тижнів	Через 16 тижнів оцінка ендоскопії за шкалою ЛК показала значну різницю між групою застосування MFNS та групою плацебо
				Побічні явища	Про виникнення серйозних побічних явищ не повідомлялося. Різниці між групами у неспецифічних скаргах не відзначалося
Rotenberg 2011 <sup>(83)</sup>	DBPCR СТ	64 із ХРСзНП (N-ERD) після проведення операції (60 проаналізовано)	Промивання будесонідом у дозі 500 мкг по 60 мл/ніздрю два рази на добу (всього 1000 мкг) протягом 52 тижнів (n=20)	Якість життя (SNOT-21) через 6, 12 місяців	Результати оцінок за шкалами SNOT-21, LKES та ЛМ обох груп лікування не відрізнялися від групи плацебо через 6 та 12 місяців (рівень значущості визначався при $p < .0167$ )
			Промивання розчином натрію хлориду по 60 мл/ніздрю та застосування спрею на основі будесоніду 64 мкг/ніздрю два рази на добу (всього 256 мкг) протягом 52 тижнів (n=19)	Оцінка КТ (Оцінка LM (0-24) через 6, 12 місяців)	Рівні ІОР та АКТГ через 6 та 12 місяців не змінилися
			Промивання тільки розчином натрію хлориду протягом 52 тижнів (n=21)	Явища з боку органу зору (внутрішньоочний тиск (ІОР) через 6, 12 місяців)	
			Промивання тільки розчином натрію хлориду протягом 52 тижнів (n=19)	ГГН вісь (адренокортикотропний гормон (АКТГ) (норма/відхилення від норми) через 6, 12 місяців)	
Hansen 2010 <sup>(78)</sup>	DBPCR СТ	20 із ХРСбезНП, усі пацієнти раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	FPNS у дозі 400 мкг два рази на добу з використанням двонаправленого пристрою видиху протягом 12 тижнів (n=10)	Частка пацієнтів з відповіддю лікування на тижні 12	Через 12 тижнів значно більша кількість пацієнтів із відповіддю на лікування повідомили про полегшення симптомів у групі застосування FP, ніж у групі плацебо.
			Плацебо два рази на добу з використанням двонаправленого пристрою видиху протягом 12 тижнів (n=10)	Полегшення симптомів через 4, 8, 12 тижнів	Комбінована оцінка з симптомів значно покращувалася при застосуванні FP порівняно з плацебо через 8, 12 тижнів
				Якість життя, пов'язана з захворюванням (RSOM-31) через 4, 8, 12 тижнів	Загальна оцінка за шкалою RSOM-31 та назальною підшкалою не відрізнялися через 12 тижнів, але оцінка за назальною підшкалою значно покращилася при застосуванні ФП порівняно з плацебо через 4, 8 тижнів
				Оцінка ендоскопії за шкалою ЛК через 4, 8, 12 тижнів	Оцінка ендоскопії показала значне покращення при застосуванні ФП щодо набряку через 4, 8, 12 тижнів,

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
					але різниці щодо виділень з носа не спостерігалось.
Olsson 2010 <sup>(77)</sup>	DBPCR СТ	68 ХРСзНП, після проведення операції	із • Післяопераційне застосування FPND у дозі 400мкг два рази на добу протягом 10 тижнів (n=30) • Післяопераційне застосування плацебо два рази на добу протягом 10 тижнів (n=38)	• Якість життя, пов'язана зі здоров'ям (SF-36, 0–100, 8 значень оцінки здоров'я), на тижні 5 після хірургії навколоносових пазух	• Через 5 тижнів після хірургії навколоносових пазух впливу на загальну оцінку за шкалою SF36 не спостерігалось, але значне покращення показника психічного здоров'я в групі застосування FPND та 3 значень (рольове функціонування, життєва активність, соціальне функціонування).
Ehnhage 2009 <sup>(95)</sup>	DBPCR СТ	68 ХРСзНП, після проведення операції	із • Періопераційне застосування FPND 400 мкг два рази на добу протягом 10 тижнів (n=100) • Періопераційне застосування плацебо два рази на добу протягом 10 тижнів (n=47)	• Покращення оцінки симптомів (3 симптоми, оцінка для кожного 0–3) через 10, 17 тижнів • Оцінка зменшення назальних поліпів (0–3) через 4, 6, 10, 17 тижнів • Побічні явища	• Різниці між застосуванням ФП та плацебо в полегшенні симптомів та оцінці зменшення назальних поліпів на тижнях 10 та 17 не відзначалось • Різниці між виникненням побічних явищ не спостерігалось
Jankowski 2009 <sup>(99)</sup>	DBPCR СТ	245 ХРСзНП, без хірургії навколоносових пазух	із • Назальний спрей на основі флутиказону дипропіонат у дозі 200 мкг два рази на добу протягом 8 місяців (n=81) • Назальний спрей на основі ФП у дозі 200 мкг два рази на добу протягом 1 місяця з подальшим застосуванням назального спрею ФП у дозі 200 мкг протягом 7 місяців (n=83) • Спрей плацебо протягом 2 місяців з подальшим застосуванням назального спрею ФП у дозі 200 мкг два рази на добу протягом 6 місяців (n=81)	• Покращення оцінки симптомів (0–3, 3 симптоми) за шкалою ВАШ через 4 тижні • Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 4 тижні	Через 4 тижні застосування назального спрею ФП у дозі 400 мкг/добу було значно ефективніше, ніж плацебо у зменшенні інтенсивності трьох симптомів • зменшення поліпів
Jorissen 2009 <sup>(93)</sup>	DBPCR СТ	91 (45% ХРСзНП), після проведення операції	із ХРС • Післяопераційне застосування назального спрею на основі мометазону фураат у дозі 200 мкг два рази на добу протягом 6 місяців (n=81)	• Покращення оцінки симптомів та загальний дискомфорт, 0–10 за шкалою ВАШ) через 4 тижні	• Через 6 місяців застосування плацебо за симптомів не спостерігалось • Через 6 місяців

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
				рази на добу 1, 2, 4, 6 місяців протягом 6 місяців (n=46) • Післяопераційне застосування плацебо два рази на добу протягом 6 місяців (n=45)	оцінки ендоскопії зменшувалися в обох групах без відмінностей • Серйозні побічні явища виникали рідко, без різниці між групами MFNS та плацебо
Stjarne 2009 <sup>(114)</sup>	DBPCR СТ	162 ХРСзНП після проведення операції	із • Післяопераційне застосування назального спрею на основі мометазону фуроат у дозі 200 мкг один раз на добу протягом 8 місяців (n=80) • Післяопераційне застосування плацебо протягом 8 тижнів (n=82)	• Час до рецидиву повторного виникнення через 24 тижні • Побічні явища	• Після 24 тижнів спостереження встановлено, що післяопераційне застосування мометазону фуроат у дозі 200 мкг один раз на добу забезпечувало статистично достовірне подовження часу до рецидиву назальних поліпів, ніж застосування плацебо • Частота виникнення ПЯ при застосуванні мометазону та плацебо була порівняною.
Vlckova 2009 <sup>(72)</sup> Djupesland 2010 <sup>(71)</sup>	DBPCR СТ	109 ХРСзНП (65% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух)	із • ФП у дозі 400 мкг два рази на добу використанням двонаправленого пристрою видиху протягом 12 тижнів (n=54) • Плацебо два рази на добу протягом 12 тижнів (n=55)	• Частка пацієнтів з відповіддю лікування через 4, 8, 12 тижнів • Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 4, 8, 12 тижнів • Побічні явища	• Через 4, 8, 12 тижнів із більша кількість пацієнтів із відповіддю на лікування була значущою для ФП порівняно з плацебо. • Через 4, 8, 12 тижнів при застосуванні ФП спостерігалось значно більше зменшення оцінки поліпів • Про виникнення серйозних побічних явищ не повідомлялося. Носова кровотеча спостерігалася в 11% пацієнтів, які отримували лікування ФП, та не спостерігалася в групі застосування плацебо. Ранкові концентрації кортизолу в плазмі крові не змінилися.
Stjarne 2006a <sup>(104)</sup>	DBPCR СТ	274 ХРСзНП, щодо проведення хірургії навколоносових пазух у пацієнтів не зазначалося	із • Назальний спрей на основі флутиказону фуроат (MFNS) 200 мкг один раз на добу протягом 16 тижнів (n=94) • Назальний спрей на основі флутиказону фуроат (MFNS) 200 мкг два рази на добу протягом 16 тижнів (n=93) • Плацебо протягом 16 тижнів (n=87)	• Покращення оцінки симптомів (0–3, 4 симптоми) через 1, 2, 3, 4 місяці • Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 1, 2, 3, 4 місяці • Побічні явища	• Через 4 місяці дозування МФ один раз на добу та два рази на добу значно покращувало оцінку назальної обструкції та передньої ринореї порівняно з плацебо. Через 4 тижні лише дозування два рази на добу значно полегшувало постназальне затікання. • Через 4 місяці застосування МФ відзначалося значне зменшення оцінки вираженості двосторонніх поліпів порівняно з плацебо • Більшість побічних явищ були легкої або середньої тяжкості без різниці між 3 групами.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Stjerne 2006b <sup>(80)</sup>	DBPCR СТ	298 із ХРСзНП (26% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух)	із • MFNS 200 мкг один раз на добу протягом 16 тижнів (n=153) • Плацебо протягом 16 тижнів (n=145)	• Частка пацієнтів відповідно лікування на тижні 16 • Оцінка симптомів (0–3, 3 симптоми) через 12, 16 тижнів • Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 12, 16 тижнів • Якість життя (4 запитання, 1–3 для 2 запитань та 0–3 для 16 тижнів) • Побічні явища	• Через 16 тижнів у більшій частці групи пацієнтів, які отримували MFNS, порівняно з плацебо, відзначалося значне полегшення 3 симптомів: назальної обструкції, ринореї та відчуття запахів • Через 16 тижнів зменшення розміру поліпів значно мірою свідчило на користь застосування MFNS. • Через 16 тижнів застосування MFNS значно покращувало якість життя з огляду на дихання носом, повсякденну діяльність, порушення сну. Це не мало значного впливу на відчуття смаку та запахів. • Більшість побічних явищ були легкої або середньої тяжкості без різниці між групами.
Aukema 2005 <sup>(110)</sup>	DBPCR СТ	54 із ХРСзНП (83% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух)	• FPND у дозі 400 мкг/добу протягом 12 тижнів (n=27) • Назальні краплі плацебо протягом 12 тижнів (n=27)	• Частка пацієнтів відповідно лікування на тижні 12 • Оцінка поліпів (ВАШ 0–10) через 2, 6, 12 тижнів • Обсяг поліпів, оцінений за допомогою ендоскопії використанням ВАШ, через 2, 6, 12 тижнів	• Через 12 тижнів із кількості пацієнтів із відповідно на лікування, які не потребували проведення хірургічного втручання, було значно більше при застосуванні FPNS порівняно з плацебо • Оцінки закладеності носа були значно нижче при застосуванні FPNS через 6, 12 тижнів • Обсяг поліпів був значно зменшений у групі застосування FPNS через 12 тижнів
Rowe-Jones 2005 <sup>(92)</sup>	DBPCR СТ	109 із ХРС (71% ХРСзНП), після проведення операції	• Післяопераційне застосування FPNS 200 мкг два рази на добу протягом 6 тижнів (n=55) • Післяопераційне застосування спрею плацебо протягом 6 тижнів (n=54)	• Полегшення симптомів (ВАШ, 6 симптомів) через 1, 2, 3, 4, 5 років • Оцінка зменшення поліпів (0–2) через 6 тижнів та 1, 2, 3, 4, 5 років • Оцінка ендоскопії за шкалою ЛК через 6 тижнів та 1, 2, 3, 4, 5 років	• Через 5 років оцінка за шкалою ВАШ «Загального відчуття» віддавала значну перевагу FPNS, але загальний результат за шкалою ВАШ не відрізнявся. • Через 1 рік покращення оцінки поліпів було значно більше при застосуванні FPNS, але не відрізнялося через 5 років • Різниці в ендоскопічній оцінці набряку та оцінці виділень через 1 та 5 років.
Small 2005 <sup>(103)</sup>	DBPCR СТ	354 ХРСзНП, щодо проведення хірургії	із • MFNS 200 мкг один раз на добу протягом 16 тижнів (n=115) • MFNS	• Покращення оцінки симптомів (0–3, 4 симптоми) через 8 днів та 1, 2, 3, 4 місяці	• Через 1, 2, 3, 4 місяці застосування МФ значно зменшувало вираженість назальної обструкції, втрати відчуття запахів, передньої

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
		нарконосових пазух у пацієнтів не зазначалося	200 мкг два рази на добу протягом 16 тижнів (n=122) • Плацебо протягом 16 тижнів (n=117)	• Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 8 днів та 1, 2, 3, 4 місяці • Побічні явища	ринореї та постназального затікання • Через 4 місяці покращення оцінки поліпів було значно більшим при застосуванні МФ • Більшість побічних явищ були легкої або середньої тяжкості без різниці між 3 групами. Рівень вільного кортизолу в добовій сечі між групами не відрізнявся
Dijkstra 2004 <sup>(111)</sup>	DBPCRC T	162 із ХРС (42% ХРСзНП) після проведення операції	• Ційне застосування FPNS 400 мкг два рази на добу протягом 1 року (n=53) • Післяопераційне застосування FPNS 800 мкг два рази на добу протягом 1 року (n=53) • Післяопераційне застосування плацебо два рази на добу протягом 1 року (n=56)	• Кількість пацієнтів рецидивом через 1 рік • Побічні явища	• Різниця у відсотковій частці рецидиву захворювання між групами не спостерігалася • Частота виникнення носової кровотечі була подібною між групами застосування FP ANS та плацебо
Lund 2004 <sup>(112)</sup>	DBPCRC T	167 із ХРСбезНП, без хірургії нарколоносових пазух	• Назальний спреї на основі будесоніду у дозі 128 мкг два рази на добу протягом 20 тижнів (n=81) • Плацебо протягом 20 тижнів (n=86)	• Частка пацієнтів відповідно лікування на тижні 20 • Якість життя, порівняно з пов'язана захворюванням (CSS), через 20 тижнів • Покращення оцінки симптомів (0–3, 4 симптомів) через 20 тижнів • Побічні явища	• Через 20 тижнів із більша кількість пацієнтів на відповідно лікування перевагу будесоніду • Через 20 тижнів різниці між групами лікування за результатами CSS не спостерігалася • Через 20 тижнів застосування БУД значно покращило комбіновану оцінку симптомів порівняно з плацебо. • Про виникнення серйозних побічних явищ не повідомлялося. Незначні ефекти між групами не відрізнялися.
Gulati 2001 <sup>(859)</sup>	DBPCRC T	63 ХРСзНП, після проведення операції	• Післяопераційне застосування назального спрею на основі будесоніду в дозі 400 мкг/добу протягом 12 тижнів (n=38) • Післяопераційне застосування спрею на основі розчину натрію	• Частка пацієнтів відповідно лікування на тижні 12 • Поліпшення симптомів (4 симптоми) через 12 тижнів • Рецидив поліпів через 12 тижнів	• Через 12 тижнів із відзначалася більша кількість пацієнтів із відповідно лікування з полегшенням симптомів у групі (4 застосування будесоніду, ніж плацебо, стосовно ринореї та чхання. • Через 12 тижнів серед пацієнтів, які отримували будесонідом, відзначалася менша частота

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати	
			хлориду протягом 12 тижнів (n=25)		рецидиву поліпів.	
Jankowski 2001 <sup>(98)</sup>	DBPCRC T	183 ХРСзНП, пацієнти раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	із усіх спрей будесоніду в дозі 128 мкг один раз на добу протягом 8 тижнів (n=48) • Назальний спрей на основі будесоніду в дозі 128 мкг два рази на добу протягом 8 тижнів (n=48) • Назальний спрей на основі будесоніду в дозі 256 мкг один раз на добу протягом 8 тижнів (n=42) • Спрей плацебо протягом 8 тижнів (n=45)	• Назальний спрей на основі будесоніду в дозі 4, 4 симптоми через 4, 8 тижнів • Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 4, 8 тижнів • Побічні явища	• Комбіновані оцінки симптомів значно покращилися в усіх групах лікування будесонідом через 4, 8 тижнів. • Застосування назального спрею на основі будесоніду (в усіх схемах дозування) значно зменшувало розмір поліпів через 4, 8 тижнів. • Назальний спрей на основі будесоніду добре переносився. Побічними явищами, про виникнення яких частіше повідомлялося під час лікування назальним спреєм на основі будесоніду, були виділення з носа з кров'ю.	
Parikh 2001 <sup>(91)</sup>	DBPCRC T	22 (18% ХРСзНП), >50% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	із ХРС (18% ХРСзНП), >50% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	• FPNS 200 мкг два рази на добу протягом 8 тижнів (n=9) • Плацебо протягом 8 тижнів (n=13)	• Покращення оцінки симптомів (ВАШ, 9 симпомів) через 8 тижнів • Оцінка ендоскопії за шкалою ЛК через 8 тижнів	• Різниця в оцінці симптомів та ендоскопії при застосуванні ФП та плацебо не відзначалася.
Filiaci 2000 <sup>(96)</sup>	DBPCRC T	157 ХРСзНП, 41% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	із ХРС (41% ХРСзНП), раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	• Будесонід турбухалер у дозі 140 мкг два рази на добу протягом 8 тижнів (n=39) • Будесонід турбухалер у дозі 280 мкг один раз на добу протягом 8 тижнів (n=40) • Будесонід турбухалер у дозі 140 мкг один раз на добу протягом 8 тижнів (n=41) • Плацебо протягом 8 тижнів (n=37)	• Частка пацієнтів відповідно лікування на тижні 8 оцінки симптомів (3 симптоми, оцінка для кожного 0–3) через 8 тижнів • Оцінка зменшення поліпів (0–40) через 8 тижні • Побічні явища	• Через 8 тижнів із суттєвий контроль симптомів на був значно більшим у пацієнтів, які отримували будесонід (70%), ніж плацебо (45%) • Через 8 тижнів середнє зменшення загальної оцінки поліпів було значно більшим у групі застосування будесоніду в дозі 140 мкг два рази на добу, ніж у групі застосування плацебо. • Будесонід добре переносився, а частка пацієнтів, які повідомляли про виникнення побічних явищ, була подібною в чотирьох групах лікування.
Keith 2000 <sup>(100)</sup>	DBPCRC T	104 ХРСзНП, 69% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	із ХРС (69% ХРСзНП), раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	• FPNS 400 мкг один раз на добу протягом 12 тижнів (n=52) • Плацебо протягом 12 тижнів (n=52)	• Частка пацієнтів відповідно лікування на тижні 12 оцінки симптомів (0–3, закладеність носа, загальний риніт, відчуття запахів) через 4, 8, 12 тижнів	• Через 12 тижнів із більша кількість пацієнтів із відповідно на лікування віддала перевагу назальному спрею на основі ФП порівняно з плацебо стосовно зменшення закладеності носа, зменшення закладеності носа, зменшення вираженості симптомів

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка зменшення поліпів (0-3) через 12 тижнів</li> <li>Побічні явища</li> </ul>	<p>свідчила про значну перевагу назального спрею на основі ФП стосовно закладеності носа та загального риніту, але оцінка відчуття запахів не була значною</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Через 12 тижнів кількість пацієнтів із відповіддю на лікування не була статистично значущою стосовно зменшення розміру поліпів</li> <li>Серйозних побічних явищ не виникало. Про виникнення носової кровотечі повідомляла більша кількість пацієнтів групи застосування FPNS (19%), ніж групи плацебо (4%). У жодної особи рівень кортизолу в сироватці крові не падав нижче нижчого граничного значення.</li> </ul>
Pentilla 2000 <sup>(102)</sup>	DBPCRC T	142 ХРСзНП, 71% раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	із • дозі 400 мкг один раз протягом 12 тижнів (n=48) • дозі 400 мкг два рази протягом 12 тижнів (n=47) • Плацебо протягом 12 тижнів (n=47)	FPNS у • частка один пацієнтів відповіддю лікування на тижні 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 12 тижнів із більша кількість пацієнтів із відповіддю на лікування віддала перевагу FPNS порівняно з плацебо</li> <li>Через 12 тижнів відзначалося значне полегшення закладеності носа при обох дозах ФП порівняно з плацебо, але значне полегшення загального риніту відзначалося лише для дози FPNS 400 мкг один раз на добу.</li> <li>Через 4, 8, 12 тижнів розмір поліпів значно зменшився завдяки застосуванню назального спрею на основі ФП у дозі 400 мкг два рази на добу порівняно з плацебо</li> <li>Серйозних побічних явищ не виникало. Різниці в побічних ефектах між групами не спостерігалося.</li> </ul>
Holmstrom 1999 <sup>(97)</sup>	DBPCRC T	100 ХРСзНП хірургії навколоносових пазух	із • дозі 400 мкг/добу протягом 12 тижнів (n=49) • Спрей плацебо протягом 12 тижнів (n=51)	FPNS у • частка один пацієнтів відповіддю лікування на тижні 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 26 тижнів із більша кількість пацієнтів із відповіддю на лікування оцінили зменшення поліпів при застосуванні ФП порівняно з плацебо</li> <li>Про виникнення серйозних побічних явищ не повідомлялося</li> </ul>
Lund 1998 <sup>(79)</sup>	DBPCRC T	29 ХРСзНП, 66% раніше перенесли	із • дозі 200 мкг два рази на добу протягом 12 тижнів (n=10)	FPNS • покращення оцінки симптомів (0-4, 4 симптомів) через 12 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 12 тижнів загальна оцінка симптомів була нижче в обох групах лікування; вона не досягла</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
		хірургію навколоносових пазух	із • Беклометазону дипропіонат у дозі 200 мкг два рази на добу протягом 12 тижнів (n=10) • Плацебо протягом 12 тижнів (n=9)	• Оцінка зменшення поліпів (0-3) через 12 тижнів • Побічні явища	статистичної значущості порівняно з плацебо • Через 12 тижнів оцінка зменшення поліпів була значущою в групі лікування FP ANS, але не значущою в групі лікування беклометазоном • Серйозних побічних явищ не виникало Побічних явищ, пов'язаних із застосуванням препаратів, не виникало.
Tos 1998 <sup>(69)</sup>	DBPCRC T	138 ХРСзНП, усі пацієнти раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	із • Водний спрей на основі будесоніду у дозі 128 мкг два рази на добу протягом 6 тижнів (n=46) • Будесонід турбухалер у дозі 200 мкг два рази на добу протягом 6 тижнів (n=45) • Водний спрей плацебо протягом 6 тижнів (n=24) • Плацебо турбухалер протягом 6 тижнів (n=23)	• Частка пацієнтів із відповіддю на лікування на тижні 6 • Покращення оцінки симптомів (0-3, 3 симптомів) через 6 тижнів • Оцінка зменшення поліпів (0-3) через 6 тижні • Побічні явища	• Частка пацієнтів із відповіддю на лікування через 6 тижнів лікування значно не відрізнялася між групами застосування водного спрею та турбухалера • 6 тижнів застосування водного спрею на основі будесоніду показало більшу ефективність ніж застосування турбухалера стосовно закладеності носа, ринореї та чхання • Через 6 тижнів статистичної різниці між застосуванням водного спрею та турбухалера стосовно зменшення розміру поліпів не спостерігалось • Серйозних побічних явищ не виникало
Holmberg 1997 <sup>(109)</sup>	DBPCRC T	55 ХРСзНП, усі пацієнти раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	із • FPNS у дозі 400 мкг/добу протягом 26 тижнів (n=15) • Водний назальний спрей на основі беклометазону дипропіонат протягом 26 тижнів (n=16) • Назальний спрей плацебо протягом 26 тижнів (n=11)	• Частка пацієнтів із відповіддю лікування на тижні 26 • Полегшення симптомів (0-3, 5 симптомів) через 4, 8, 26, 38 тижнів • Оцінка зменшення поліпів (0-4) через 4, 8, 26, 28 тижнів • Побічні явища	• Через 26 тижнів відзначалася більша кількість пацієнтів із відповіддю на лікування в групі застосування кортикостероїдів, ніж плацебо, але цей показник був значущий лише для беклометазону • Через 26 тижнів покращення оцінки симптомів була значно більше лише для беклометазону порівняно з плацебо • Зменшення розміру поліпів через 26 тижнів було статистично значущим для беклометазону • Побічним явищем, пов'язаним із застосуванням препаратів, була носова кровотеча. Серйозних побічних явищ не виникало.
Lildholdt 1995 <sup>(101)</sup>	DBPCRC T	126 ХРСзНП, щодо	із • Будесонід турбухалер у дозі 200 мкг два рази на	• Частка пацієнтів із відповіддю	• Через 4 тижні більша кількість пацієнтів із відповіддю на лікування



Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
		проведення хірургії навколоносових пазух у пацієнтів зазначалося	добу протягом 4 тижнів • Будесонід у дозі 400 мкг два рази на добу протягом 4 тижнів • Плацебо протягом 4 тижнів	4 лікування на тижні 4 • Покращення оцінки симптомів (0–3, 3 симптомів) через 4 тижнів • Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 4 тижні • Побічні явища	віддала перевагу будесоніду порівняно з плацебо • Через 4 тижні відзначалося значне покращення в оцінці симптомів та поліпів у групі застосування БУД • Про виникнення серйозних побічних явищ не повідомлялося.
Johansen 1993 <sup>(70)</sup>	DBPCRC T	86 ХРСзНП, щодо проведення хірургії навколоносових пазух у пацієнтів зазначалося	із • Назальний спрей на основі будесоніду в дозі 100 мкг два рази на добу протягом 3 місяців • Аерозоль на основі будесоніду в дозі 100 мкг два рази на добу протягом 3 місяців • Плацебо протягом 3 місяців	• Щотижневе покращення оцінки симптомів (0–3, 3 симптоми) за період до 12 тижнів • Оцінка зменшення поліпів (0–3) через 4, 8, 12 тижнів • Побічні явища	• Через 4 тижні застосування як спрею на основі БУД, так і аерозолу, було значно ефективнішим у пацієнтів із симптоматичними проявами поліпів невеликого та середнього розмірів • Через 4, 8, 12 тижнів застосування БУД значно зменшувало розмір поліпів • Повідомлялося про виникнення декількох побічних ефектів без різниці між групами.
Qvarnberg 1992 <sup>(868)</sup>	DBPCRC T	40 ХРСбезНП, усі пацієнти раніше перенесли хірургію навколоносових пазух	із • Аерозоль на основі будесоніду в дозі 200 мкг два рази на добу протягом 12 тижнів (n=20) • Плацебо протягом 12 тижнів (n=20)	• Частка пацієнтів відповідно до лікування на тижні 12 • Покращення оцінки симптомів (0–3, 4 симптоми) через 1, 2, 12 тижнів	• Через 12 тижнів із кількості пацієнтів із відповіддю на лікування не відрізнялася • Через 12 тижнів відчуття болю в ділянці обличчя та чутливість значно зменшувалися при застосуванні будесоніду, окрім закладеності носа, виділень з носа та постназального затікання.
Ruhno 1990 <sup>(113)</sup>	DBPCRC T	36 ХРСзНП, щодо проведення хірургії навколоносових пазух чіткої інформації немає	із • Спрей на основі будесоніду в дозі 400 мкг два рази на добу протягом 4 тижнів (n=18) • спреї плацебо протягом 4 тижнів (n=18)	• Покращення оцінки симптомів (0–4, 6 симптомів) через 4 тижні • Побічні явища	• Через 4 тижні вплив на середню оцінку симптомів був незначним. Лише полегшення закладеності вказувало на значну перевагу БУД • Про виникнення серйозних побічних явищ не повідомлялося.

АКТГ — адренкортикотропний гормон; ПЯ — побічне явище; БУД — будесонід; CSS — опитувальник щодо перебігу хронічного синуситу; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; DBPCRC T — подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване випробування; FPND — назальні краплі на основі флутиказону пропіонат; FPNS — назальний спрей на основі флутиказону пропіонат; ГГН — гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова; ІОР — внутрішньоочний тиск; ЛК — Лунд-Кеннеді; LKES — оцінка ендоскопії за шкалою Лунд-Кеннеді; ЛМ — шкала Лунд-Макей; MFNS — назальний спрей на основі мометазону фураат; N-ERD — захворювання органів дихальної системи, спричинене застосуванням НПЗП; RSOM-31 — шкала оцінки результатів лікування риносинуситу 3; RSDI — індекс порушення життєдіяльності внаслідок риносинуситу; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа.

### 6.1.5.2. Вплив назальних кортикостероїдів на якість життя (ЯЖ) у пацієнтів із ХРС

Розглядалося дванадцять досліджень, в яких оцінювалася якість життя (ЯЖ)<sup>(73-80)(67, 81)(82, 83)</sup>. З 12 досліджень у 10 оцінювали якість життя, пов'язану з захворюванням,<sup>(73-75, 78-80)</sup> а в двох дослідженнях оцінювали якість життя, пов'язану з загальним станом здоров'я<sup>(76, 77)</sup>. Використані такі опитувальники якості життя, пов'язаного з захворюванням: Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа на 22 запитання (SNOT-22)<sup>(73-75)(67, 81)(82, 83)</sup>, Шкала оцінки результатів лікування риносинуситу (RSOM-31)<sup>(78)(82)</sup>, Опитувальник щодо перебігу хронічного синуситу (CSS)<sup>(79)</sup>, Індекс порушення життєдіяльності внаслідок риносинуситу<sup>(82)</sup> та опитувальник, розроблений дослідниками<sup>(80)</sup>.

*Назальні кортикостероїди мають позитивний вплив на ЯЖ, пов'язану з захворюванням, та ЗЯЖ у пацієнтів із ХРС.*

Дослідження, в яких оцінювали Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа на 22 запитання, були об'єднані в мета-аналіз, хоча оцінюваний час лікування був достатньо різним (від чотирьох до<sup>(74)</sup> 24 тижнів<sup>(73)</sup>). Мета-аналіз віддавав перевагу назальним кортикостероїдам порівняно з плацебо в покращенні якості життя, пов'язаної з захворюванням (РС --5,46, 95% ДІ від -8,08 до -2,84,  $p < 0,001$ ; 6 РКД,  $n = 715$ ; Рисунок 6.1.5.1). Хоча статистично значущий, розмір ефекту 5,46 при 95% ДІ від -8,08 до -2,84 менший, ніж MCID (мінімально клінічно значуща різниця) 8,9 і може не бути клінічно значущим<sup>(84)</sup>.

При визначенні ЯЖ за допомогою SF-36, назальні кортикостероїди значно покращували показники підшкали психічного здоров'я, але не підшкали психічного здоров'я через п'ять тижнів<sup>(77)</sup>. Однак при визначенні психологічного самопочуття за Опитувальником оцінки загального благополуччя, покращення загальної ЯЖ не відрізнялося між назальними кортикостероїдами та плацебо<sup>(76)</sup>.

### 6.1.5.3. Вплив назальних кортикостероїдів на симптоми у пацієнтів із ХРС

Вісімнадцять досліджень, у яких оцінювали симптоми, можуть бути об'єднані в мета-аналіз (Рисунки 6.1.5.2–6.1.5.3). У мета-аналізі віддавали перевагу назальним кортикостероїдам, порівняно з плацебо, у полегшенні симптомів з огляду на оцінку симптомів [SMD -0,63, 95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,89 до -0,37,  $p < 0,01$ ; 12 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД),  $n = 1690$ ; Рисунок 6.1.5.2] та частку пацієнтів із відповіддю на лікування (Відносний ризик (ВР) 0,66; 95% ДІ від 0,59 до 0,73;  $p < 0,01$ ; 12 РКД,  $n = 1646$ ; Рисунок 6.1.5.3).

Під час проведення аналізу в підгрупах за підтипом ХРС, значення позитивного впливу назальних кортикостероїдів у покращенні оцінки симптомів було значно більше ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів із поліпами (SMD -0,93; 95% ДІ від -1,43 до -0,44;  $p < 0,01$ ; 6 РКД,  $n = 1096$ ), ніж у пацієнтів без назальних поліпів (SMD -0,30; 95% ДІ від -0,46 до -0,14;  $p < 0,01$ ; 6 РКД,  $n = 594$ ; Рисунок 6.1.5.4), але частка пацієнтів із відповіддю на лікування була подібною (Рисунок 6.1.5.5).

У пацієнтів, які раніше перенесли хірургію навколоносових пазух, відзначалися подібні зміни в оцінці симптомів та частці пацієнтів із відповіддю на лікування, ніж у пацієнтів, яким хірургія навколоносових пазух не проводилася (ВР 0,63; 95% ДІ від 0,47 до 0,84,  $p < 0,01$ ; 5 РКД,  $n = 298$  порівняно з ВР 0,67; 95% ДІ від 0,59 до 0,77,  $p < 0,01$ ; 6 РКД,  $n = 1264$ ; Рисунок 6.1.5.6).

### 6.1.5.4. Режими лікування в різних дослідженнях відрізнялися

Під час оцінки впливу типу кортикостероїдів на симптоми, була встановлена користь стосовно покращення симптомів в усіх типах без відмінностей. Позитивний

вплив на зменшення оцінки симптомів вказував на значну користь флутиказону пропіонат (SMD -0,50; 95% ДІ [-0,76; -0,23]), будесоніду (SMD -1,35; 95% ДІ [-2,60; -0,11]) та мометазону фуруат (SMD -0,37; 95% ДІ [-0,53; -0,22]), порівняно з плацебо, без відмінностей між типами кортикостероїдів ( $p=0,24$ ) (Рисунок 6.1.5.7).

Дози кортикостероїдів у різних дослідженнях відрізнялися. Загалом, назальні кортикостероїди застосовувалися в дозах, що не перевищували подвійні дози при лікуванні риніту. Проте були дослідження з застосуванням більших доз (наприклад, флутиказону пропіонат >400 мкг на добу; будесонід >512 мкг на добу; мометазону фуруат >400 мкг на добу)<sup>(72, 73, 78, 85)</sup>. Під час оцінки впливу різних доз назальних стероїдів, порівняно з плацебо, на симптоми у пацієнтів із ХРС, тенденцій щодо більшої величини ефектів у підгрупі дослідження із застосуванням більших доз (SMD -1,20; 95% ДІ [-2,06; -0,33]), ніж звичайних доз (SMD -0,35; 95% ДІ [-0,50; -0,20]), не відзначалося. Однак ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p=0,06$ ) (Рисунок 6.1.5.8).

*Тривале лікування назальними кортикостероїдами ефективне та безпечне у пацієнтів із ХРС.*

Тривалість лікування відрізнялася в дослідженнях і становила від чотирьох до 52 тижнів. Серед 42 досліджень, включених у цей огляд, було 13 досліджень застосування назальних кортикостероїдів у період до 12 тижнів та три дослідження застосування назальних кортикостероїдів впродовж 52 тижнів. Оскільки назальні кортикостероїди направлені на контроль хронічного запального процесу, спричиненого ХРС, то, зазвичай, їх застосовують протягом 12 тижнів або довше. Проте, під час оцінки впливу тривалості лікування назальними стероїдами, порівняно з плацебо, на симптоми у пацієнтів із ХРС, різниці між тривалістю лікування <12 тижнів та >12 тижнів стосовно симптомів (SMD -1,42; 95% ДІ [-2,70; -0,14] порівняно з SMD -0,39; 95% ДІ [-0,52; -0,26]),  $p=0,12$ ) та часткою пацієнтів із відповіддю на лікування (ВР 0,63; 95% ДІ [0,51; 0,77] порівняно з ВР 0,64; 95% ДІ [0,55; 0,75]),  $p=0,84$ ) не відзначалося.

#### **6.1.5.5. Методи доставки**

Застосування пристроїв впливає на позитивну дію назальних кортикостероїдів, порівняно з плацебо, в покращенні оцінки симптомів.

В одному дослідженні повідомлялося про доставку препаратів через небулайзер та показано найбільшу величину ефекту (SMD -2,79; 95% ДІ від -3,53 до -2,05;  $p<0,001$ ; 1 РКД,  $n = 57$ ), з подальшим дослідженням, у якому повідомлялося про використання турбухалера (SMD -1,06; 95% ДІ від -1,58 до -0,55,  $p<0,01$ ; 1 РКД,  $n = 47$ ), двонаправленого пристрою видиху (SMD -0,68; 95% ДІ від -0,92 до -0,44;  $p<0,01$ ; 3 РКД,  $n = 285$ ) та назального спрею (SMD -0,30; 95% ДІ від -0,41 до -0,19;  $p<0,01$ ; 7 РКД,  $n = 1281$ ) (Рисунок 6.1.5.9.). Дані, отримані з досліджень застосування назальних крапель, об'єднати неможливо. Відмінності статистично значущі для як для порівняння в трьох підгрупах, так і парних порівнянь ( $p<0,01$  для всіх порівнянь). Однак різниці в частці пацієнтів із відповіддю на лікування між підгрупами не відзначалося. У чотирьох дослідженнях порівнювали різні методи безпосередньої доставки назальних кортикостероїдів (Таблиця 6.1.5.2.). Назальний спрей на основі кортикостероїду порівнювали з назальними краплями на основі кортикостероїду<sup>(68)</sup>, промиванням кортикостероїдом<sup>(67)</sup>, аерозолем із кортикостероїдом<sup>(70)</sup> та турбухалером із кортикостероїдом<sup>(69)</sup>. Дані вказували на користь крапель із кортикостероїдом та промивання носа кортикостероїдом порівняно зі спреєм на основі кортикостероїду. Demirel та співавтори<sup>(68)</sup> провели рандомізацію 34 пацієнтів із ХРСзНП для отримання флутиказону пропіонат у формі водного назального спрею в дозі 100 мкг два рази на добу або назальних крапель у дозі 400 мкг один або два рази на добу протягом 12 тижнів

та встановили, що краплі з кортикостероїдом забезпечували найбільший ефект у зменшенні розміру назальних поліпів та полегшенні симптомів. Narvey та співавтори провели подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження післяопераційного застосування мометазону 2 мг з доставкою через спрей або промивання в 44 пацієнтів із ХРС<sup>(67)</sup>. У групі промивання носа кортикостероїдом було показано більше покращення, ніж у групі застосування спрею з кортикостероїдом, стосовно закладеності носа, виділень, загальної оцінки за візуально-аналоговою шкалою, оцінки ендоскопії та оцінки рентгенографії через 12 місяців.

Назальне промивання кортикостероїдом є альтернативним методом доставки, спрямованим на підвищення експозиції кортикостероїду в слизовій оболонці пазух носа. Narvey та співавтори вивчали загальний розподіл препарату в навколоносових пазухах 10 голів трупів після промивання носа та застосування назального спрею з водорозчинним, йодованим, рентгеноконтрастним середовищем.

Рисунок 6.1.5.1. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів порівняно з плацебо на якість життя, пов'язану з захворюванням (SNOT-22) у пацієнтів із ХРС.

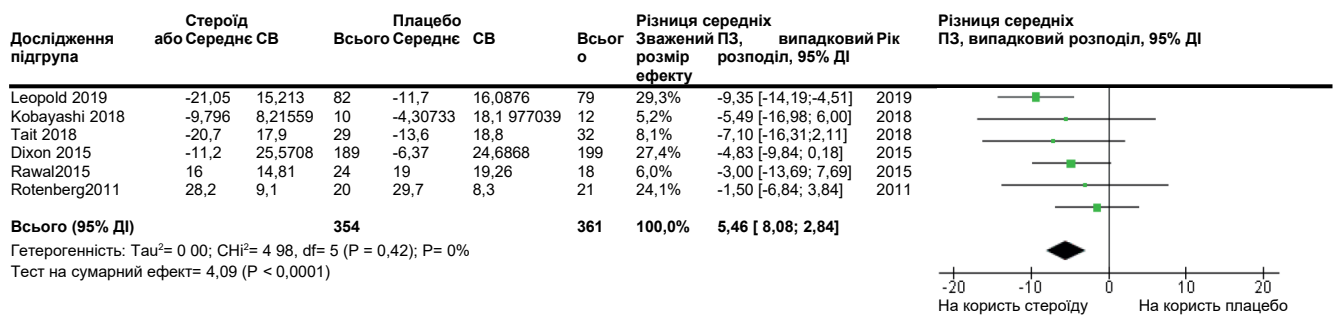


Рисунок 6.1.5.2. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів порівняно з плацебо на зміну в оцінці симптомів у пацієнтів із ХРС порівняно з застосуванням плацебо при ХРС.

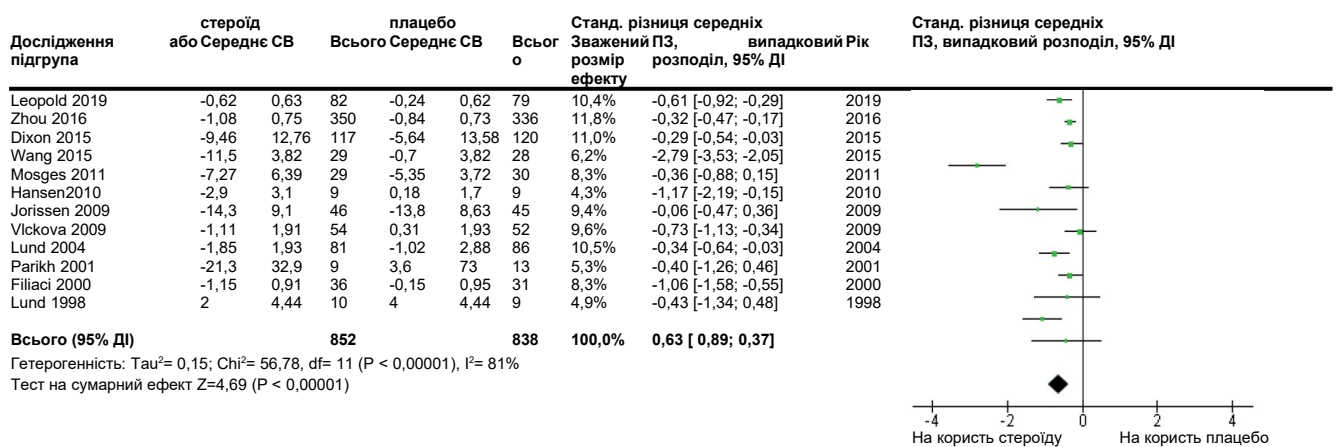
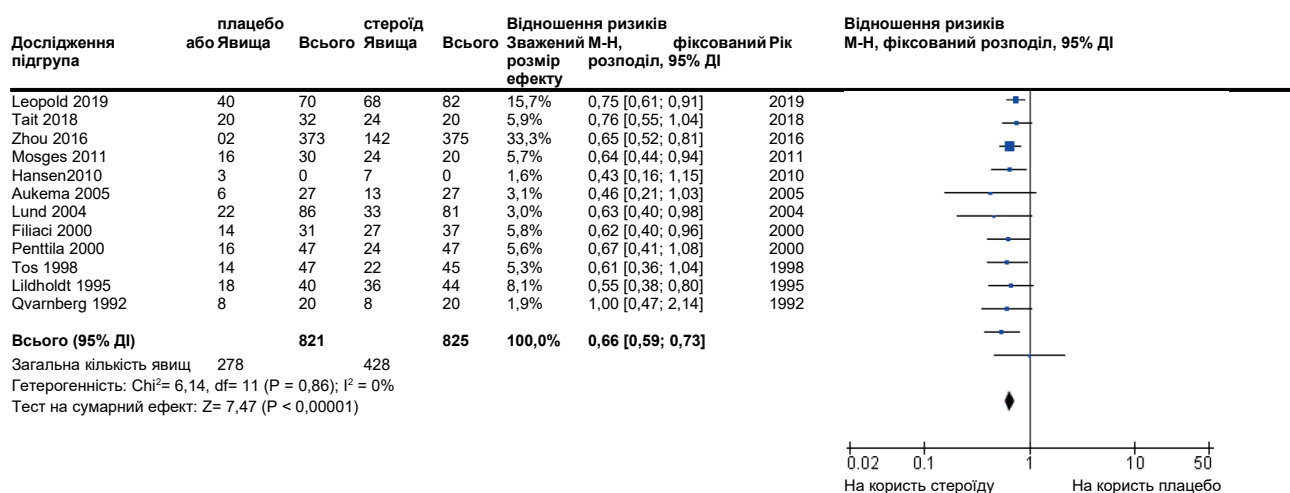


Рисунок 6.1.5.3. Лісова діаграма впливу на частку пацієнтів із відповіддю на лікування порівняно з плацебо при лікуванні назальними кортикостероїдами пацієнтів із ХРС.



Засліплена оцінка результатів сканування показала значно більший загальний розподіл препаратів у навколоносових пазухах при промиванні носа за допомогою чайника «неті пот» (netipot) та пластикової пляшки, ніж при застосуванні спрея під тиском<sup>(86)</sup>. Під час проведення дослідження за участю людей в тій самій групі для визначення динаміки рідини під час промивання носа дані показали вплив рідини на слизову оболонку пазух носа з затримкою рідини приблизно 2,5% або 5,8 мл від обсягу промивань у 240 мл<sup>(87)</sup>.

Крім того, у цих двох дослідженнях також оцінювався вплив ендоскопічної хірургії навколоносових пазух на розподіл рідини та показано, що хірургія навколоносових пазух значно збільшувала обсяг доставки назальних розчинів. Окрім загальних терапевтичних цілей місцевого лікування в забезпеченні доставки фармацевтичних засобів, одночасне механічне промивання носа з використанням кортикостероїдів посилює механічне видалення слизу, продуктів запалення та бактерій/біоплівки<sup>(87)</sup>.

Було виявлено чотири РКД, у яких оцінювали вплив промивання назальними кортикостероїдами, порівняно з контролем (Таблиця 6.1.5.3). З них три дослідження були подвійно сліпими<sup>(67, 81, 83)</sup>, а одне дослідження — простим сліпим, рандомізованим, контрольованим дослідженням<sup>(82)</sup>.

Серед усіх чотирьох РКД, в одному дослідженні вивчали пацієнтів із ХРСзНП<sup>(82)</sup>, в одному дослідженні вивчали змішану популяцію пацієнтів із ХРС, більшість з яких мали ХРСбезНП<sup>(81)</sup>, в одному дослідженні вивчали змішану популяцію пацієнтів із ХРС, більшість з яких мали ХРСзНП<sup>(67)</sup>, а в одному дослідженні вивчали пацієнтів із респіраторним захворюванням, спричиненим застосуванням аспірину<sup>(83)</sup>. В усіх дослідженнях використовували набори для промивання пазух носа з пляшкою як пристроєм для промивання носа з використанням кортикостероїдів. Однак обсяги промивання з використанням кортикостероїдів відрізнялися. У двох дослідженнях використовували обсяг у 60 мл на кожну ніздрю два рази на добу<sup>(82, 83)</sup>, водночас у двох інших дослідженнях використовували більші обсяги — по 240 мл щоденно<sup>(67, 81)</sup>. У трьох дослідженнях проводили промивання носа з використанням кортикостероїдів після ендоскопічної хірургії навколоносових пазух (ESS)<sup>(67, 82, 83)</sup>, а в одному дослідженні промивання проводили без хірургії навколоносових пазух<sup>(81)</sup>. Стосовно проведення хірургічного втручання, в одному дослідженні чітко заявлялося про проведення повної ESS у межах дослідження<sup>(67)</sup>, в одному дослідженні зазначалося про проведення базової функціональної ендоскопічної хірургії навколоносових пазух (FESS)<sup>(83)</sup>, а в іншому

дослідженні інформація не була надана<sup>(82)</sup>. В дослідженні з проведенням промивання носа кортикостероїдами без хірургії навколоносових пазух зазначалося, що більшості (77%) пацієнтів раніше операції не проводилися<sup>(81)</sup>.

Рисунок 6.1.5.4. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів порівняно з плацебо на зміну в оцінці симптомів у підгрупах пацієнтів із ХРС.

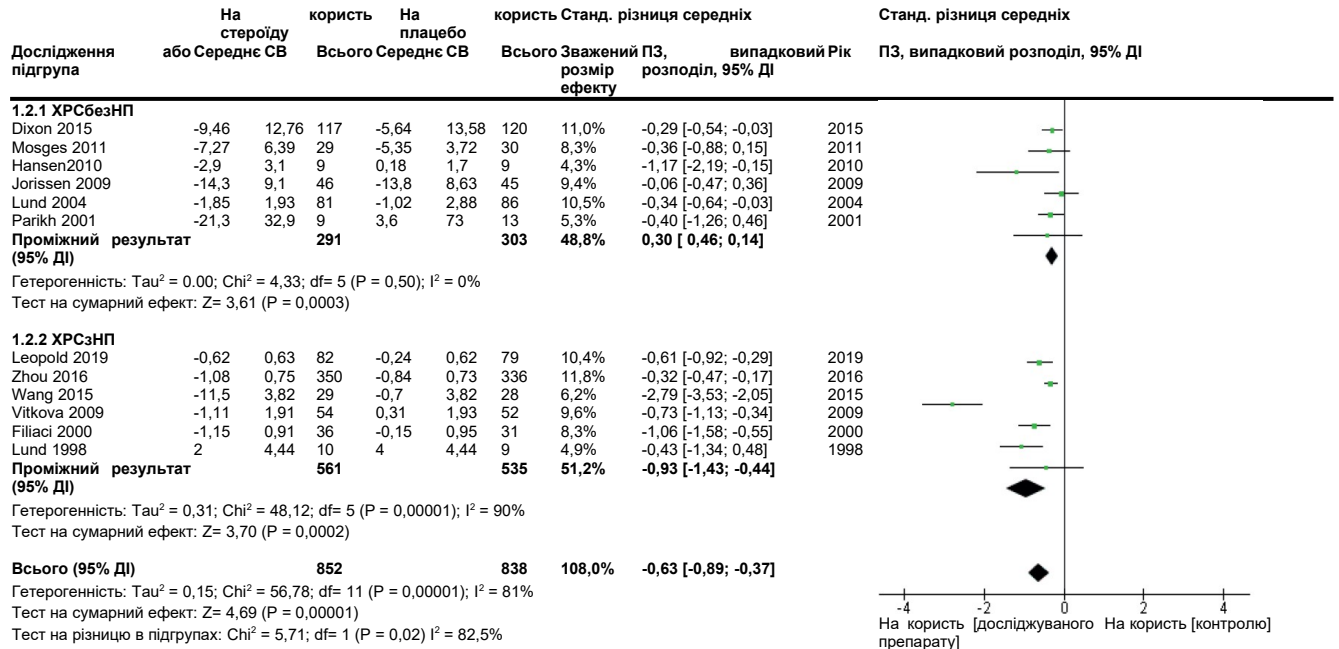


Рисунок 6.1.5.5. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів порівняно з плацебо на частку пацієнтів із відповіддю на лікування серед пацієнтів із ХРС з назальними поліпами (ХРСзНП) та без них (ХРСбезНП), порівняно з застосуванням плацебо при ХРС.

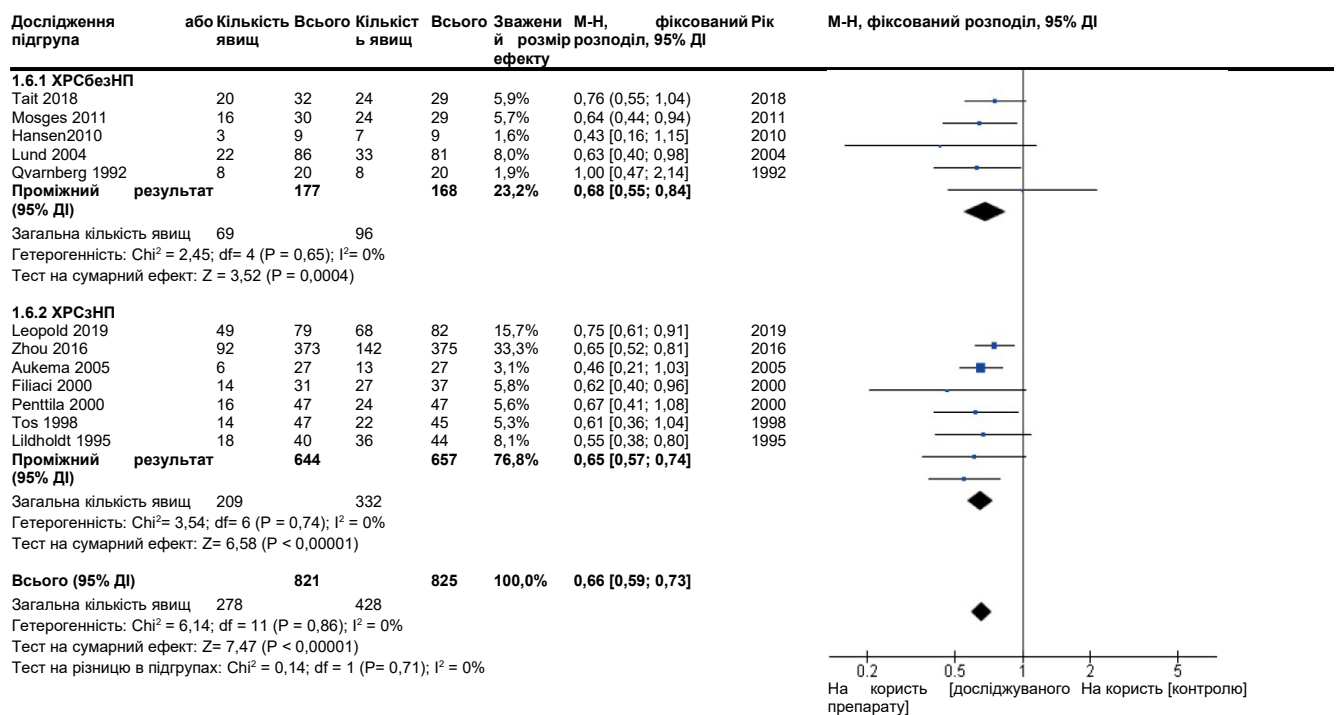


Рисунок 6.1.5.6. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів порівняно з плацебо на частку пацієнтів із відповіддю на лікування в підгрупі пацієнтів із ХРС з хірургією навколоносових пазух або без неї.

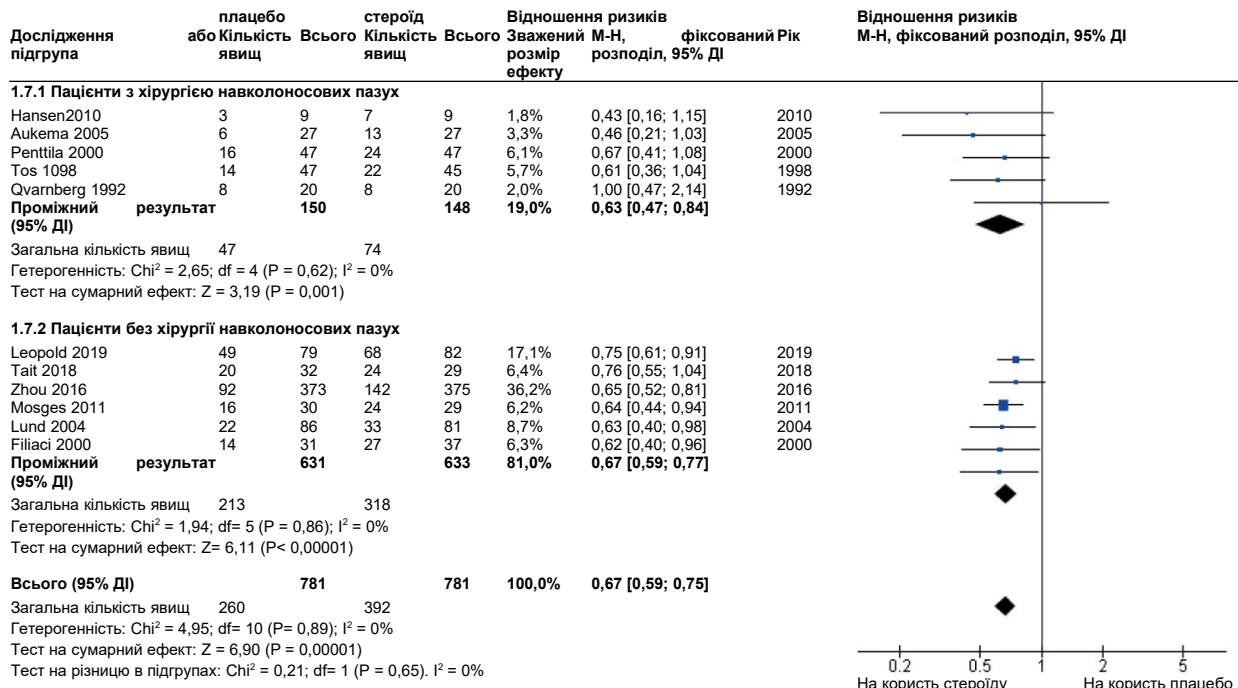
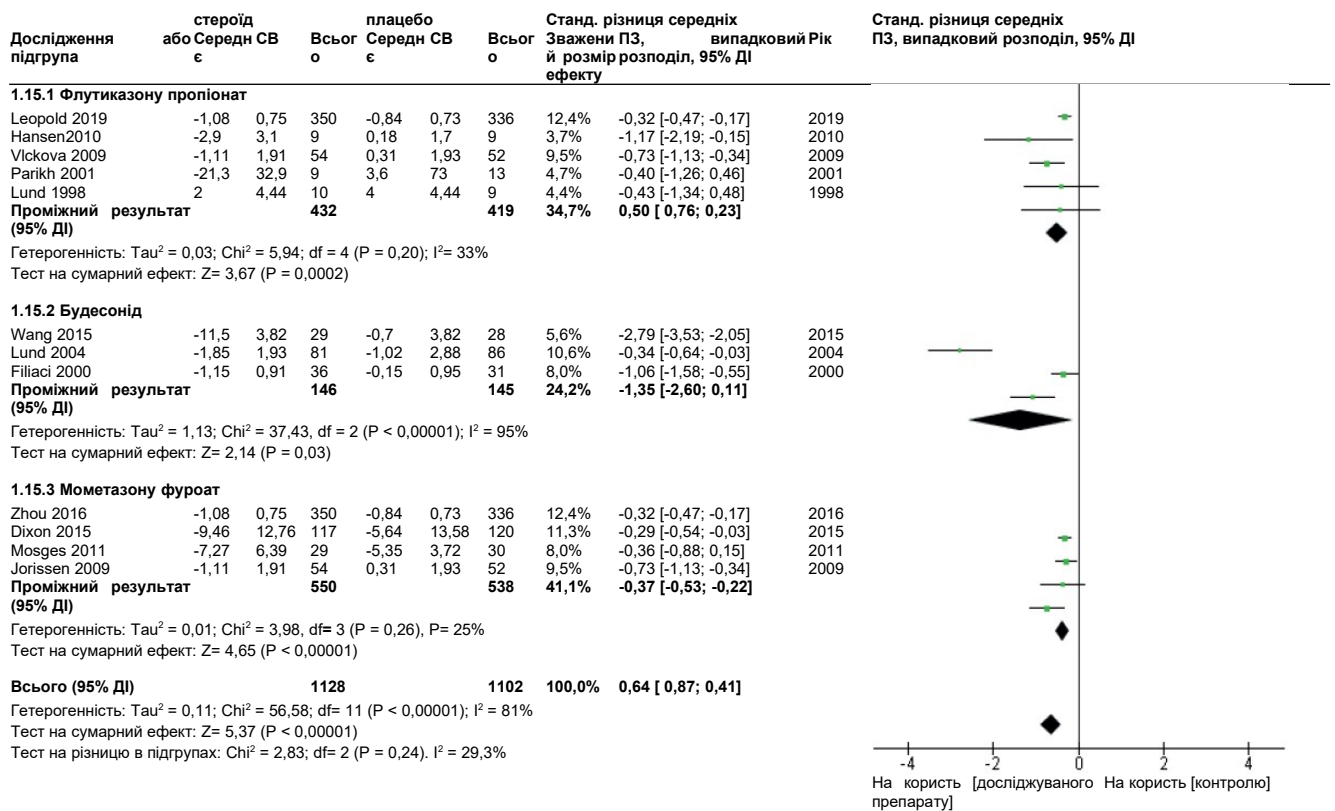


Рисунок 6.1.5.7. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів порівняно з плацебо на зміну в оцінці симптомів у пацієнтів із ХРС.



У трьох дослідженнях спостерігали за пацієнтами понад три місяці (12 місяців для двох досліджень<sup>(67, 83)</sup> та шість місяців для одного дослідження<sup>(82)</sup>). В одному дослідженні оцінювали результат через чотири тижні<sup>(81)</sup>.

У трьох РКД порівнювали промивання носа кортикостероїдами з плацебо. Між дослідженнями була гетерогенність стосовно популяції пацієнтів, хірургічного статусу та обсягу промивання кортикостероїдами. Tait та співавт. провели подвійне сліпе РКД із проведенням промивання носа кортикостероїдами без хірургії навколоносових пазух пацієнтам із ХРС, більшість з яких мали ХРСбезНП. За короткий термін чотиритижневого промивання якість життя, пов'язана з захворюванням, та оцінка ендоскопії не відрізнялися при порівнянні промивання розчином натрію хлориду з плацебо<sup>(81)</sup>.

Rawal та співавт. провели просте сліпе РКД, у якому вивчали пацієнтів із ХРСзНП. Промивання носа кортикостероїдами проводили після ендоскопічної хірургії навколоносових пазух (ESS). Хоча загальний обсяг промивання становив 240 мл на добу, для однієї ніздрі при кожному промиванні використовували обсяг у 60 мл. Через 24 тижні якість життя, пов'язана з захворюванням, не відрізнялася при порівнянні з контролем. Rotenberg та співавт. провели подвійне сліпе РКД, у якому вивчали пацієнтів після проведення операції із респіраторним захворюванням, спричиненим застосуванням аспірину. Аналогічним чином, при кожному промиванні використовували обсяг у 60 мл для кожної ніздрі; якість життя, пов'язана з захворюванням, та оцінка ендоскопії не відрізнялися при порівнянні з контролем через один рік<sup>(82)</sup>.

В одному дослідженні порівнювали промивання носа кортикостероїдами з назальним спреєм на основі кортикостероїду. Harvey та співавт. провели подвійне сліпе, з подвійною імітацією, плацебо-контрольоване РКД, у якому вивчали пацієнтів із ХРС (77% із ХРСзНП). Автори встановили забезпечення доступності лобової пазухи для місцевого лікування за допомогою тотальної сфеноетмоїдектомії, широкої антростомії з повною операцією по методу Драф-Па або Драф III. Промивання носа кортикостероїдами проводили з використанням пластикової пляшки, щоб доставити загальний обсяг у 240 мл.

При порівнянні зі спреєм на основі кортикостероїдів через один рік, у групі промивання мометазоном відзначалося значно більше полегшення симптомів та зменшення оцінок ендоскопії, ніж при застосуванні спрею.

Після проведення мета-аналізу для оцінки впливу промивання кортикостероїдами на покращення за тестом SNOT через шість місяців, дані, отримані з двох РКД, були об'єднані<sup>(82, 83)</sup>. Дослідження, проведене Tait та співавт.<sup>(81)</sup>, не було включене, оскільки SNOT оцінювали через чотири тижні. Дослідження, проведене Harvey та співавт.<sup>(67)</sup>, не було включене, оскільки контрольна група отримувала назальний спрей на основі мометазону. Мета-аналіз не показав різниці між промиванням носа кортикостероїдами та плацебо в покращенні за тестом SNOT через шість місяців (SMD -0,17; 95% ДІ від -0,61 до 0,26;  $p=0,44$ ; 2 РКД,  $n = 83$ ). (Рисунок 6.1.5.10.) Незрозуміло, чому користь від промивання кортикостероїдами порівняно з промиванням розчином натрію хлориду ще не показані в мета-аналізі. Пацієнти з високою кількістю еозинофілів у тканинах найкраще відповідають на лікування кортикостероїдами та мають належати до сприятливих випадків<sup>(88)</sup>. На проникнення кортикостероїдів впливають різні фактори, які впливають на ефективність кортикостероїдів. Ці фактори включають хірургічний статус пацієнтів із широким доступом для місцевої медикаментозної терапії та методи доставки, у яких використовуються високий тиск та великі обсяги<sup>(89)</sup>. Показово, що в дослідженнях, у яких не повідомлялося про користь лікування, використовували промивання будесонідом 1000 мкг на добу в пляшках об'ємом 240 мл з об'ємом 60 мл після базової функціональної ендоскопічної хірургії навколоносових пазух (FESS)<sup>(82, 83)</sup>,

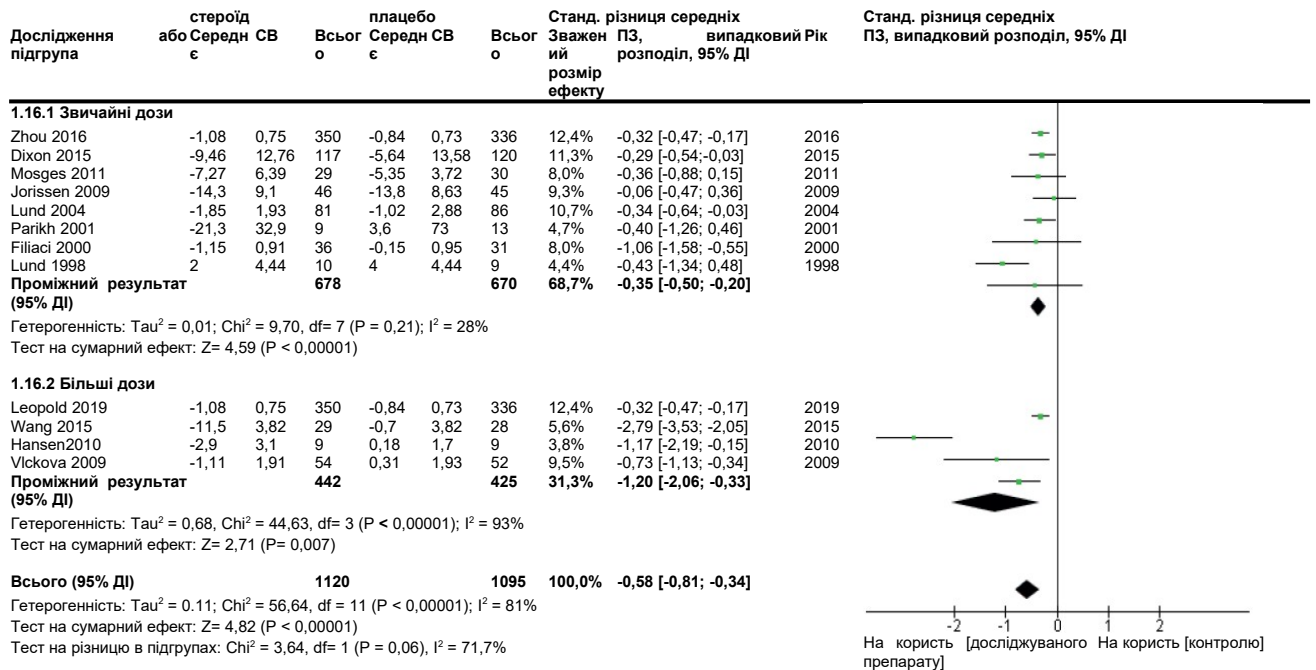


тоді як дослідження, у яких повідомлялося про користь лікування, використовували промивання мометазоном 2000 мкг на добу в пляшках об'ємом 240 мл з об'ємом 240 мл після проведення повної FESS<sup>(67)</sup>.

### 6.1.5.6. Вплив назальних кортикостероїдів на назальну ендоскопію

Оцінку ендоскопії проводили в шести дослідженнях. Оцінку ендоскопії за шкалою Лунд-Кеннеді проводили в шести дослідженнях, у яких оцінювали виділення, набряк, утворення кірки, поліпи та рубці або спайки<sup>(78, 90-92)(81,83)</sup>.

Рисунок 6.1.5.8. Лісова діаграма впливу різних доз назальних кортикостероїдів порівняно з плацебо на симптоми в пацієнтів із ХРС.



Jorissen та співавтори використовували власну систему оцінок за допомогою якої оцінювали стеноз отвору навколоносових пазух, зміни поліпів, синехію, ділянки повторного покриття слизовою оболонкою, виділення, запалення, набряк та утворення кірки<sup>(93)</sup>. Для аналізу даних використовували стандартизовану різницю середніх. Після об'єднання даних для оцінки ендоскопії, назальні кортикостероїди були ефективними у зменшенні оцінки ендоскопії порівняно з плацебо (SMD -0,49; 95% ДІ від -0,73 до -0,25;  $p < 0,01$ ; 6 РКД,  $n = 286$ ; Рисунок 6.1.5.11).

Зменшення розміру назальних поліпів оцінювали в 25 дослідженнях. В одному дослідженні, проведеному Rowe-Jones 2005<sup>(92)</sup>, використовували 3-бальну шкалу оцінки назальних поліпів (NPS) (0–2) для кожної сторони (0–4 для обох сторін), взяту з оцінки ендоскопії, описаної за шкалою Лунд-Макей<sup>(94)</sup>. У 18 дослідженнях використовували 4-бальну шкалу оцінки назальних поліпів (NPS) (0–3) для кожної сторони (0–6 для обох сторін), описану в роботі Johansen та співавт.<sup>(70)</sup> (0 = без поліпів; 1 = наявність поліпів у середній частині носового ходу, які не досягають нижнього краю середньої носової раковини; 2 = назальні поліпи, які досягають нижнього краю середньої носової раковини, але не наявні нижче краю середньої носової раковини; 3 = назальні поліпи, які утворюються в ділянках нижче краю середньої носової раковини та/або утворюються ближче до середини середньої носової раковини)<sup>(69-73, 80, 95-106)</sup>.

У 3 дослідженнях використовували 4-бальну шкалу оцінки назальних поліпів (NPS) (0–3), описану в роботі Lund та співавт.<sup>(79)</sup> (0=без назальних поліпів; 1= назальні поліпи у

середній частині носового ходу; 2= назальні поліпи поза межами середньої частини носового ходу; 3= назальні поліпи, що спричиняють повну обструкцію)<sup>(79, 85, 107)</sup>. В одному дослідженні використовували 5-бальну шкалу оцінки назальних поліпів (NPS) (0–4), описану в роботі Meltzer та співавт.<sup>(108)</sup>. (0= без видимих назальних поліпів; 1= невелика кількість поліпоїдних уражень, обмежених середньою частиною носового ходу; 2= множинні назальні поліпи, що займають середню частину носового ходу; 3= назальні поліпи, що поширюються поза межами середньої частини носового ходу, у межах отвору клиноподібної пазухи, але не спричиняють повну обструкцію або і те і інше; 4= назальні поліпи спричиняють повну обструкцію носової порожнини). Kobayashi 2018<sup>(74)</sup>. В одному дослідженні, проведеному Holmberg 1997<sup>(109)</sup>, використовували 5-бальну шкалу оцінки назальних поліпів (0–4) (0= без назальних поліпів; 1 = назальні поліпи невеликого розміру, що не потребують поліпектомії; 2= назальні поліпи середнього розміру, що не потребують поліпектомії; 3= назальні поліпи середнього розміру, що потребують поліпектомії; 4= назальні поліпи, що спричиняють повну обструкцію та потребують поліпектомії).

Таблиця 6.1.5.2. Порівняння різних методів доставки назальних кортикостероїдів для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Harvey 2018 <sup>(67)</sup>	DBPCRCT	44 із ХРС (77% із ХРСзНП), після проведення операції	Застосування мометазону та промивання протягом 1 року (n=23) • Промивання розчином мометазону та застосування спрею з плацебо протягом 1 року (n=21)	Якість життя (SNOT-22 ) через 1 рік Оцінка симптомів (за загальною шкалою ВАШ та 10 симптомів) через 1 рік Оцінка ендоскопії (за шкалою MLKS): 0–6 для запалення, 0–2 для слизової оболонки, 0–2 для гною, носа оцінка 10 (через 1 рік Побічні явища	Через 1 рік за шкалою SNOT- 22 між групами промивання мометазоном та застосуванням спрею на основі мометазону не відзначалося • Через 1 рік у групі промивання мометазоном спостерігалось значно більше покращення, ніж у групі застосування спрею на основі мометазону за загальним показником ВАШ, закладеністю носа та виділеннями з носа • Через 1 рік було виявлено значне покращення оцінки ендоскопії в групі промивання мометазоном. • Реакцій на застосування лікарських засобів в жодній з груп не спостерігалось
Demirel 2008 <sup>(68)</sup>	DBRCT	34 із ХРСзНП, після проведення операції (13/34 пацієнтів перенесли поліпектомію)	FPNS у дозі 100 мкг два рази на добу протягом 12 тижнів (n=11) • FPNS назальні краплі у дозі 400 мкг	Покращення оцінки симптомів (0–3, 4 симптомів) через 12	Через 12 тижнів застосування FPNS показало значно більшу ефективність, ніж FPNS в полегшенні симптомів риніту, відчуття запахів



Таблиця 6.1.5.3. Промивання носа кортикостероїдами у пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати	
Harvey 2018 <sup>(67)</sup>	DBPCRCT	44 із ХРС (77% із ХРСзНП), після проведення операції (35 проаналізовано)	Промивання розчином мометазону 2000 мг у 240 мл розчину натрію хлориду та застосування спрею з плацебо протягом 52 тижнів (n=15) Застосування спрею на основі мометазону 2000 мкг та промивання плацебо протягом 52 тижнів (n=20)	Промивання розчином мометазону 2000 мг у 240 мл розчину натрію хлориду та застосування спрею з плацебо протягом 52 тижнів (n=15) Застосування спрею на основі мометазону 2000 мкг та промивання плацебо протягом 52 тижнів (n=20)	Якість життя (SNOT-22 (0–110) через 52 тижні) Оцінка симптомів (ВАШ 0–100) через 52 тижні Оцінка ендоскопії (MLKS (0–100) через 52 тижні) Оцінка КТ (Оцінка LM (0–24) через 52 тижні) Побічні явища	Зміни за шкалою SNOT-22 через 12 місяців не відрізнялися при промиванні мометазоном та застосуванні спрею на основі мометазону Загальні оцінки за ВАШ через 12 місяців вказували на значну перевагу промивання мометазоном порівняно зі спреєм Оцінки ендоскопії через 12 місяців вказували на значну перевагу промивання мометазоном порівняно зі спреєм Оцінки КТ через 12 місяців вказували на значну перевагу промивання мометазоном порівняно зі спреєм Побічних явищ, пов'язаних із застосуванням препаратів, не спостерігалось.
Tait 2018 <sup>(81)</sup>	DBPCRCT	74 із ХРС (25% із ХРСзНП), у 28% наявна ендоскопічна хірургія навколоносових пазух (ESS) в анамнезі (61 проаналізовано)	Промивання будесонідом у дозі 1000 мкг один раз на добу у флаконах по 240 мл протягом 4 тижнів (n=29) Промивання розчином натрію хлориду з плацебо (лактоза) протягом 4 тижнів (n=32)	Промивання будесонідом у дозі 1000 мкг один раз на добу у флаконах по 240 мл протягом 4 тижнів (n=29) Промивання розчином натрію хлориду з плацебо (лактоза) протягом 4 тижнів (n=32)	Якість життя (SNOT-22 (0–110) через 4 тижні) Симптоми за шкалою Лікерата 1–7 Оцінка ендоскопії (LKES (0–20) через 4 тижні) Побічні явища	Оцінки за шкалою SNOT-22 через 4 тижні не відрізнялися між групами Симптоми через 4 тижні не відрізнялися Зміни LKES через 4 тижні не відрізнялися Пов'язаних із лікуванням побічних явищ не виникало.
Rawal 2015 <sup>(82)</sup>	SBPCRCT	50 із ХРСзНП, після проведення операції (42 проаналізовано)	Промивання будесонідом у дозі 500 мкг у флаконах по 60 мл/ніздрю два рази на добу протягом 24 тижнів (n=24) Промивання тільки розчином натрію хлориду	Промивання будесонідом у дозі 500 мкг у флаконах по 60 мл/ніздрю два рази на добу протягом 24 тижнів (n=24) Промивання тільки розчином натрію хлориду	Якість життя (SNOT-22 (0–110), RSOM-31 (0–155), RSDI (0–120) через 2 тижні, 3, 6 місяців) Оцінки за шкалами SNOT-22, RSOM31 та RSDI не відрізнялися між групами в усі 3 моменти часу (через 2 тижні, 3, 6 місяців)	

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати	
Rotenberg 2011 <sup>(83)</sup>	DBPCRCT	64	із	протягом 24 тижнів (n=18)	Якість життя	Результати
		ХРСЗНП (тріада Самтера), 100% після проведення операції (базова FESS) (60 вресітгі проаналізовано)	із	Промивання будесонідом 60 мл/ніздрю 500 мкг два рази на добу (всього 1000 мкг) протягом 52 тижнів (n=20)	Оцінка (SNOT-21 (0–105) через 6, 12 місяців)	оцінок за шкалами SNOT-21, LKES та ЛМ обох груп лікування не відрізнялися від групи плацебо через 6 та 12 місяців (рівень значущості визначався при $p < .0167$ )
			із	Промивання розчином натрію хлориду 60 мл/ніздрю застосування будесоніду 64 мкг/ніздрю два рази на добу (всього 256 мкг) протягом 52 тижнів (n=19)	Оцінка (ЛМ (0–24) через 6, 12 місяців)	Рівні ІОР та АКТГ через 6 та 12 місяців не змінилися
			із	Промивання розчином натрію хлориду 60 мл/ніздрю застосування будесоніду 64 мкг/ніздрю два рази на добу (всього 256 мкг) протягом 52 тижнів (n=21)	Оцінка (ЛМ (0–24) через 6, 12 місяців)	Рівні ІОР та АКТГ через 6 та 12 місяців не змінилися

АКТГ — аденокортикотропний гормон; ХРС — хронічний риносинусит; ХРСЗНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; DBPCRCT — подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване випробування; FESS — функціональна ендоскопічна хірургія навколоносових пазух; ГГН — гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова; ІОР — внутрішньоочний тиск; LKES — оцінка ендоскопії за шкалою Лунд-Кеннеді; ЛМ — шкала Лунд-Макей; MLKS — модифікована шкала Лунд-Кеннеді; SBPCRCT — просте сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване випробування; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; ВАШ — візуальна аналогова шкала; RSDI — індекс порушення життєдіяльності внаслідок риносинуситу; RSOM-31 — шкала оцінки результатів лікування риносинуситу за 31 запитанням.

В одному дослідженні оцінювали результат за візуальною аналоговою шкалою<sup>(110)</sup>.

Назальні кортикостероїди зменшували оцінку поліпів (SMD -0,87; 95% ДІ від -1,17 до -0,57;  $p < 0,01$ ; 2 РКД,  $n = 184$ ; Рисунок 6.1.5.12) та забезпечували більшу частку пацієнтів із відповіддю на лікування, порівняно з плацебо, у зменшенні розмірів поліпів (ВР 0,45; 95% ДІ від 0,36 до 0,57;  $p < 0,01$ ; 7 РКД,  $n = 889$ ; Див. Рисунок 6.1.5.13).

Крім того, коли назальні кортикостероїди застосовували після хірургії навколоносових пазух, вони попереджали повторному утворенню поліпів значно більше, ніж плацебо (ВР 0,73; 95% ДІ від 0,56 до 0,94;  $p < 0,01$ ; 3 РКД,  $n = 256$ ; Рисунок 6.1.5.14).

У пацієнтів, які раніше перенесли хірургію навколоносових пазух, відзначалися більші зміни в зменшенні розміру поліпів, ніж при плацебо (ВР 0,31; 95% ДІ від 0,20 до 0,49,  $p < 0,01$ ; 3 РКД,  $n = 307$  порівняно з ВР 0,54; 95% ДІ від 0,41 до 0,70;  $p < 0,04$ ; 4 РКД,  $n = 582$ ; Рисунок 6.1.5.15).

#### 6.1.5.7. Побічні явища від застосування назальних кортикостероїдів

Серед 42 подвійно сліпих, рандомізованих, контрольованих досліджень, включених у цей огляд (43 статті), побічні явища назальних кортикостероїдів, порівняно з плацебо, оцінювалися в 26 дослідженнях<sup>(67-69-70, 72, 73, 79-81, 83, 85, 90, 93, 95, 96, 98, 100-105, 109, 111-114)</sup> В усіх цих дослідженнях встановлено, що назальні кортикостероїди добре переносилися та були безпечні. Про виникнення важких побічних явищ, пов'язаних із застосуванням

препаратів, не повідомлялося. Незначні побічні явища (у разі появи) були легкого або помірною ступеня тяжкості.

Серед 26 досліджень, у 18 дослідженнях встановлено, що побічні явища (включно з носовою кровотечею), спричинені застосування назальних кортикостероїдів, не відрізнялися від побічних явищ, спричинених плацебо<sup>(69, 70, 79, 80, 85, 90, 93, 95, 96, 101-105, 111-114)</sup>.

У п'яти дослідженнях повідомлялося, що носові кровотечі виникали у більшій кількості пацієнтів групи застосування назальних кортикостероїдів, ніж групи плацебо<sup>(72, 73, 98, 100, 109)</sup>.

Після об'єднання даних для мета-аналізу, назальні кортикостероїди призводили до підвищення ризику виникнення носових кровотеч порівняно з плацебо (ВР 3,49; 95% ДІ від 2,42 до 5,05; 16 РКД, n=2021; Рисунок 6.1.5.16).

Рисунок 6.1.5.9. Лісова діаграма впливу різних методів доставки назальних кортикостероїдів, порівняно з плацебо, на оцінку симптомів у пацієнтів із ХРС.

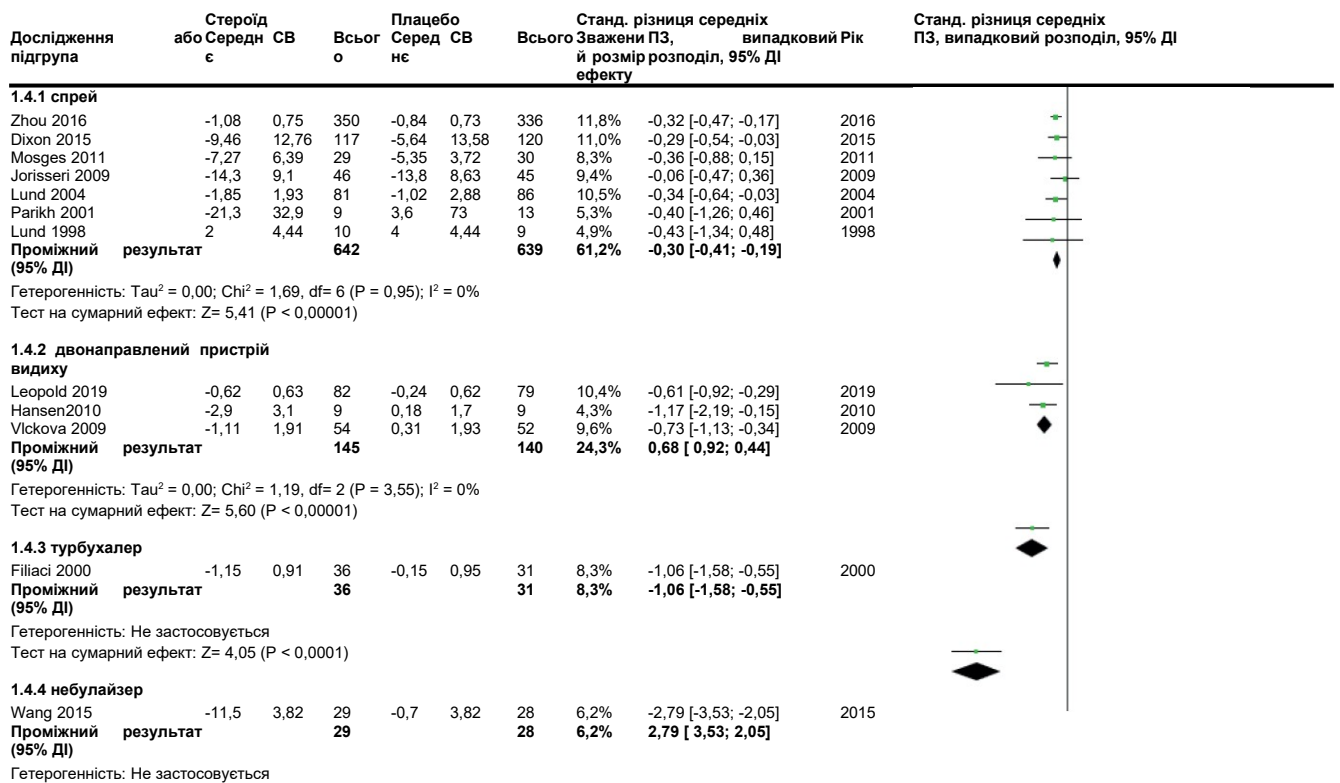


Рисунок 6.1.5.10. Оцінка згідно з SNOT через шість після промивання стероїдами порівняно з промиванням розчином натрію хлориду в пацієнтів із ХРС порівняно з плацебо.

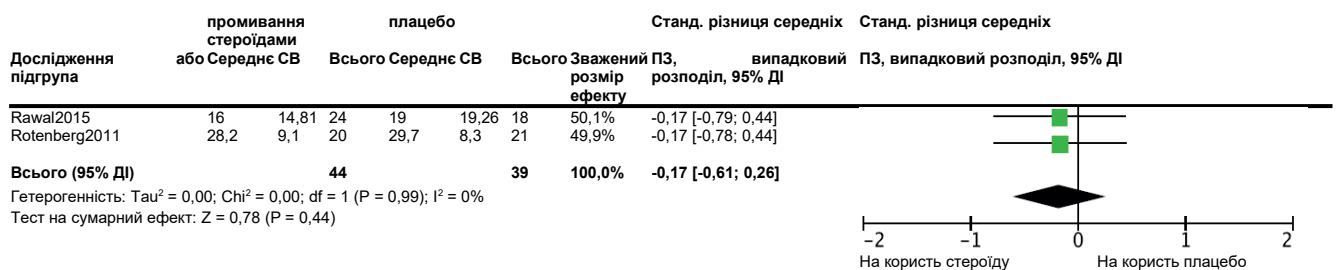


Рисунок 6.1.5.11. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів порівняно з плацебо на оцінку назальної ендоскопії у пацієнтів із ХРС.

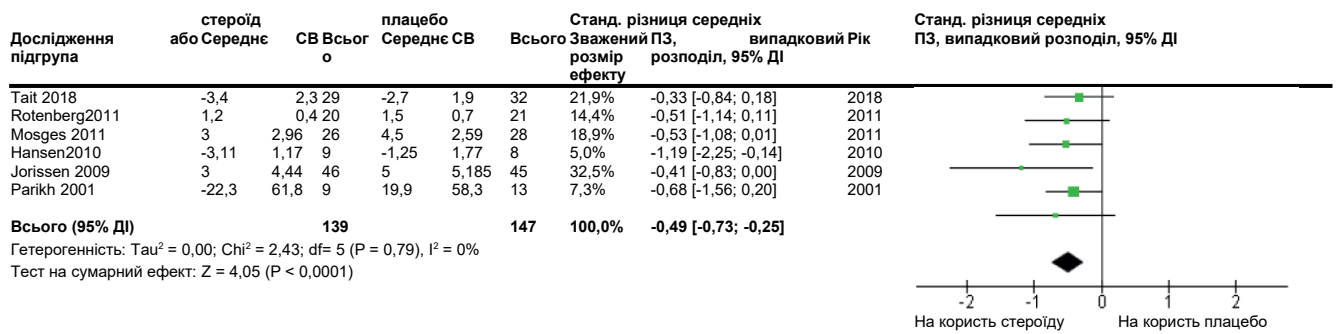


Рисунок 6.1.5.12. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів порівняно з плацебо на оцінку назальних поліпів у пацієнтів із ХРСЗНП.

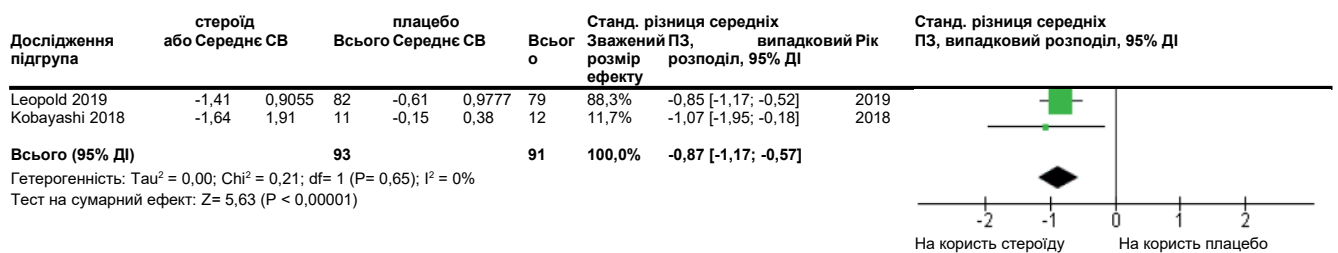


Рисунок 6.1.5.13. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів, порівняно з плацебо, на частку пацієнтів із відповіддю на лікування з показником зменшення розміру назальних поліпів.

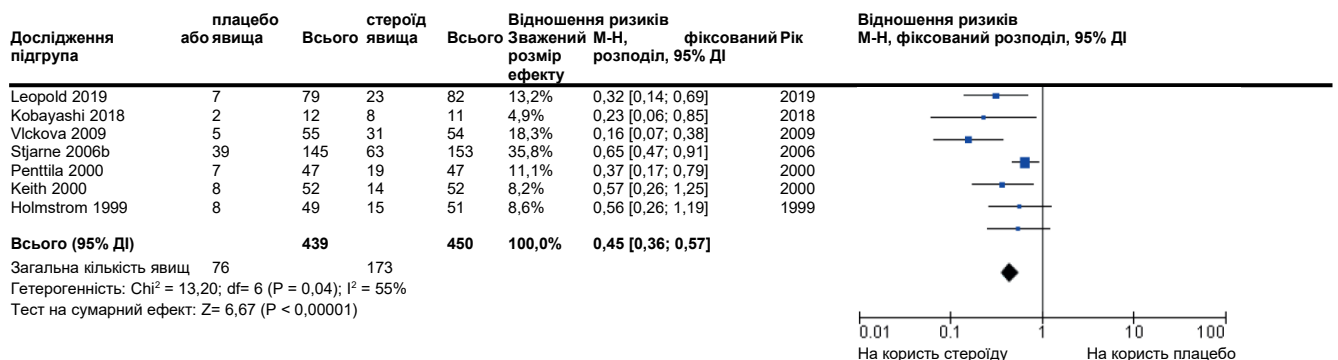
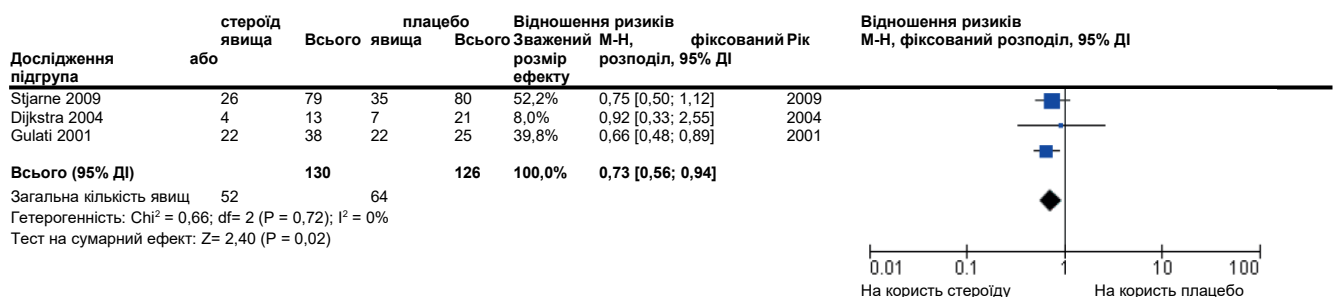


Рисунок 6.1.5.14. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів, порівняно з плацебо, на профілактику рецидиву назальних поліпів у пацієнтів із ХРСЗНП після хірургії навколоносових пазух.



В одному дослідженні про виникнення виразки носової перегородки частіше повідомлялося в групі застосування назальних кортикостероїдів<sup>(72, 73)</sup>. Оцінка

пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, проведена в чотирьох дослідженнях, встановила, що рівень кортизолу в сироватці крові<sup>(72, 85, 100)</sup> та рівень вільного кортизолу в добовій сечі<sup>(103)</sup> не змінювалися, без різниці порівняно з групою плацебо. У жодного з пацієнтів в обох групах не відзначалося клінічної надниркової недостатності. Застосування назальних стероїдів не підвищувало внутрішньоочний тиск та не спричиняло катаракти<sup>(73)</sup>. Це узгоджується з систематичним оглядом, в якому також зроблено висновок про те, що назальні кортикостероїди не впливають на внутрішньоочний тиск або помутніння кришталика: систематичний огляд контрольованих досліджень<sup>(115)</sup>. Відмінностей між назальними стероїдами та плацебо щодо загострення астми<sup>(95)</sup> та гострого бактеріального риносинуситу не відзначалося<sup>(95, 116)</sup>, хоча в одному дослідженні описували більшу кількість інфекцій<sup>(117)</sup>.

### 6.1.5.8. Висновок

Наявні високоякісні докази про те, що тривале застосування назальних кортикостероїдів ефективно та безпечно для лікування пацієнтів із ХРС.

Вони сприяють полегшенню назальних симптомів та покращенню якості життя, хоча вплив на SNOT-22 менший мінімальної клінічно важливої різниці. Розмір ефекту на симптоматику більший при ХРСзНП (SMD -0,93; 95% ДІ від -1,43 до -0,44), ніж при ХРСбезНП (SMD -0,30; 95% ДІ -0,46). Мета-аналіз не показав відмінностей між різними видами назальних кортикостероїдів. Хоча в мета-аналізі більші дози та деякі різні методи доставки мають, ймовірно, більший розмір ефекту на симптоматику, даних щодо прямих порівнянь переважно немає. При хронічному риносинуситі з назальним поліпозом застосування назальних кортикостероїдів зменшувало розмір назальних поліпів. При застосуванні після ендоскопічної хірургії навколоносових пазух назальні кортикостероїди попереджали повторне утворення поліпів. Назальні кортикостероїди добре переносяться.

Більшість побічних явищ, про виникнення яких повідомлялося, була легкого або помірного ступеня тяжкості. Назальні кортикостероїди не впливають на внутрішньоочний тиск або помутніння кришталика.

Рисунок 6.1.5.15. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів, порівняно з плацебо, на частку пацієнтів із показником зменшення розміру назальних поліпів у підгрупі пацієнтів із ХРС з хірургією навколоносових пазух або без неї.

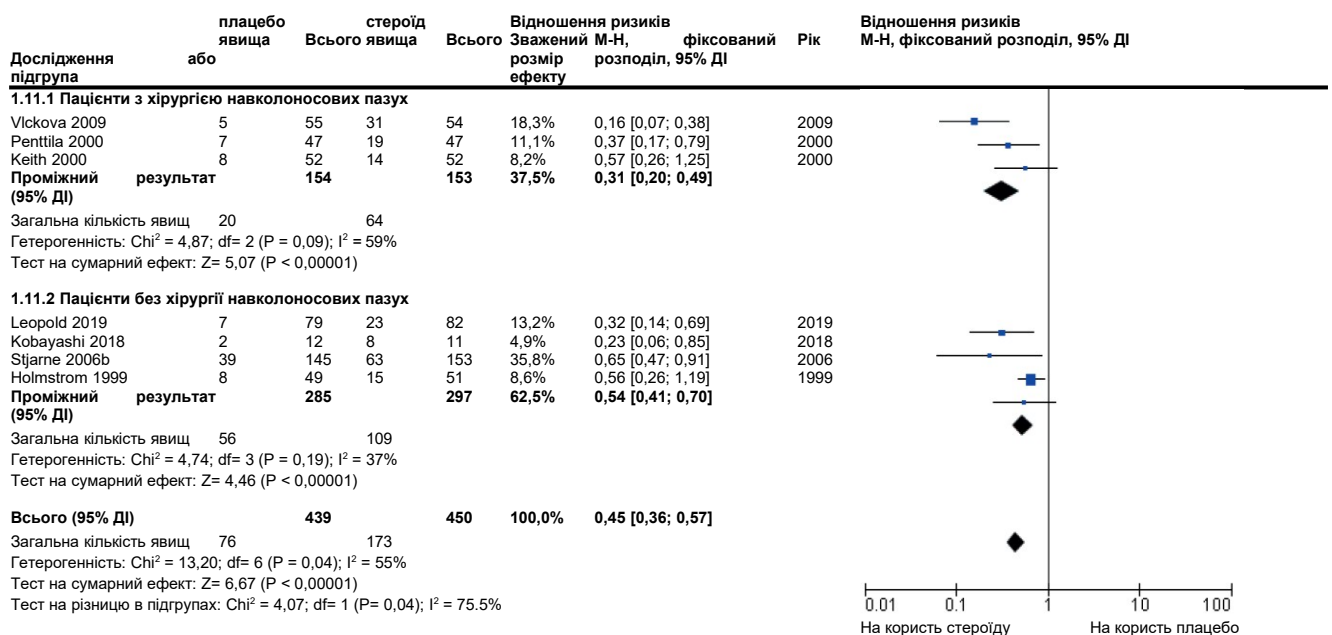
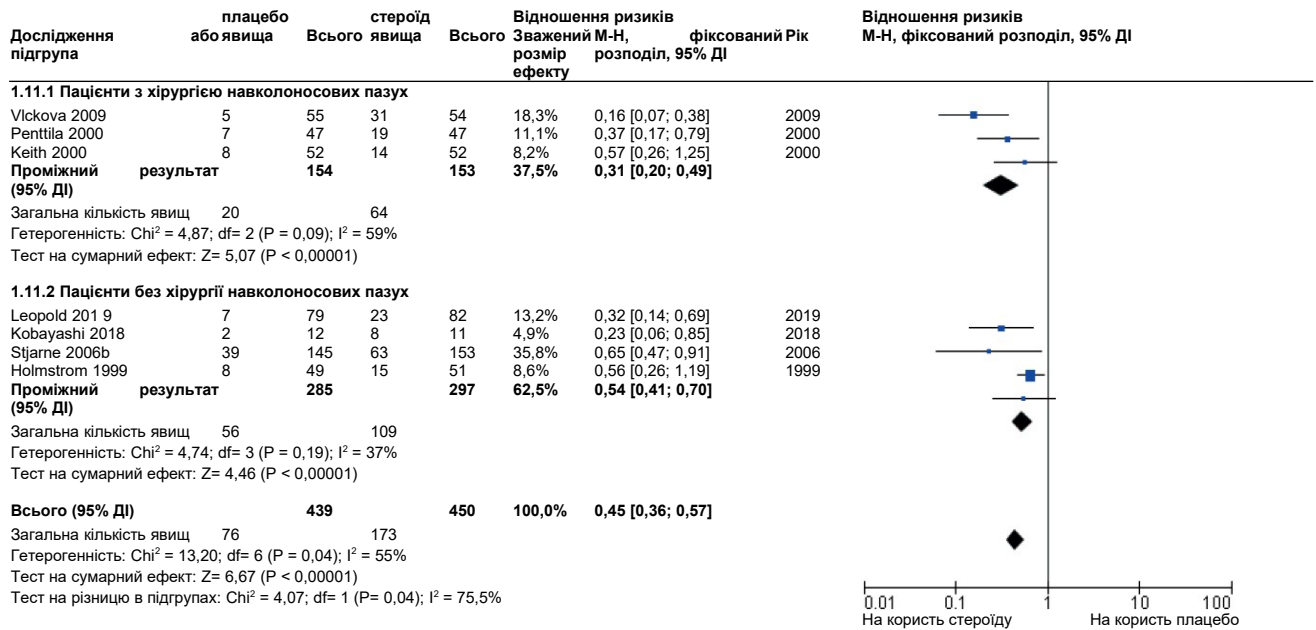




Рисунок 6.1.5.16. Лісова діаграма впливу назальних кортикостероїдів, порівняно з плацебо, на частку пацієнтів із ХРС, що мали носові кровотечі.



Координаційний комітет EPOS2020 рекомендує у пацієнтів із ХРС застосовувати назальні кортикостероїди. З огляду на низьку або дуже низьку якість доказів щодо більш високих доз або різних методів доставки та нечисленність прямих порівнянь, координаційний комітет не може надати рекомендацій щодо більш високих доз або певних методів доставки.

### 6.1.6. Кортикостероїд-елюючі імплантати

#### 6.1.6.1. Введення кортикостероїд-елюючих імплантатів після ендоскопічної хірургії навколоносових пазух. Стислий огляд доказів

Стероїд-елюючі стенти, спейсери та пов'язки можуть покращити локальну доставку препарату безпосередньо після ендоскопічної хірургії навколоносових пазух або можуть вводитися амбулаторно пацієнтам після операції.

Розміщення безпосередньо після операції буде розглянуто в розділі 6.2.7.4.

#### 6.1.6.2. Введення кортикостероїд-елюючих імплантатів амбулаторно. Стислий огляд доказів

Окрім післяопераційних досліджень, у двох дослідженнях оцінювали вплив розміщення кортикостероїд-елюючих імплантатів у навколоносових пазухах, що доставляли 1350 мкг мометазону фураат (МФ) до пазух пацієнтів із рецидивним поліпозом після хірургії навколоносових пазух протягом приблизно 90 днів<sup>(118, 119)</sup>, а також у проспективному дослідженні, проведеному Han<sup>(120)</sup>. В обох групах лікування та плацебо також застосовували назальний спрей на основі мометазону фураат 200 мкг один раз на добу (Таблиця 6.1.6.1.)

Рисунок 6.1.6.1. Лісова діаграма впливу кортикостероїд-елюючих імплантатів, порівняно з плацебо, на зміну оцінки назальної обструкції/закладеності носа від вихідного рівня за період до дня 90 в пацієнтів із ХРС.

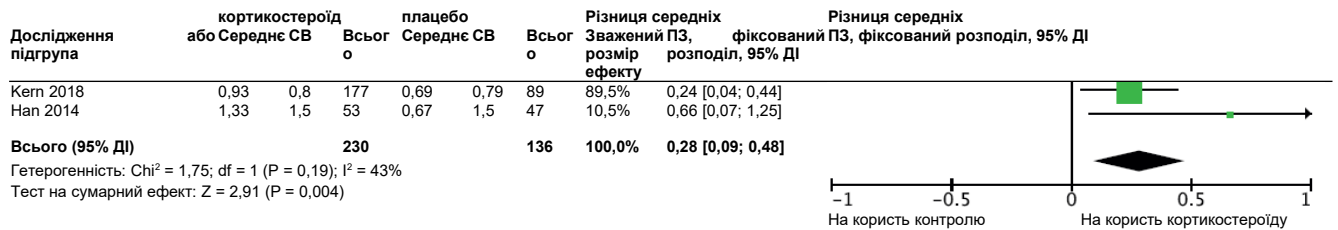


Рисунок 6.1.6.2. Лісова діаграма впливу кортикостероїд-елюючих імплантатів, порівняно з плацебо, на зміну оцінки двосторонніх назальних поліпів (NPS) від вихідного рівня за період до дня 90 в пацієнтів із ХРС.

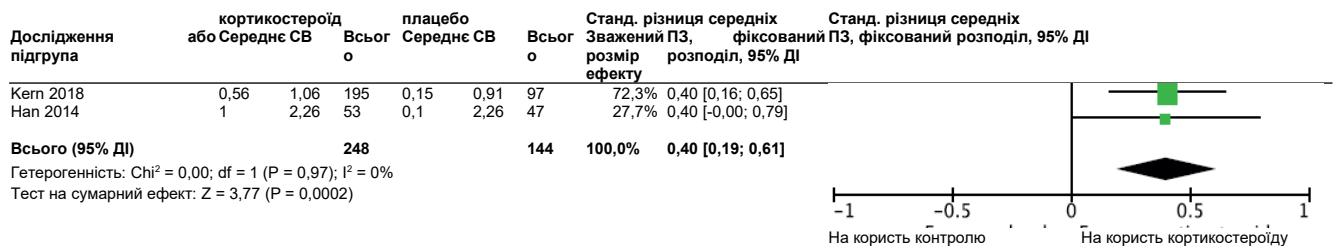


Рисунок 6.1.6.3. Лісова діаграма впливу кортикостероїд-елюючих імплантатів, порівняно з плацебо, на послаблення симптомів після вказаної хірургії навколосових пазух станом на день 90 (%).

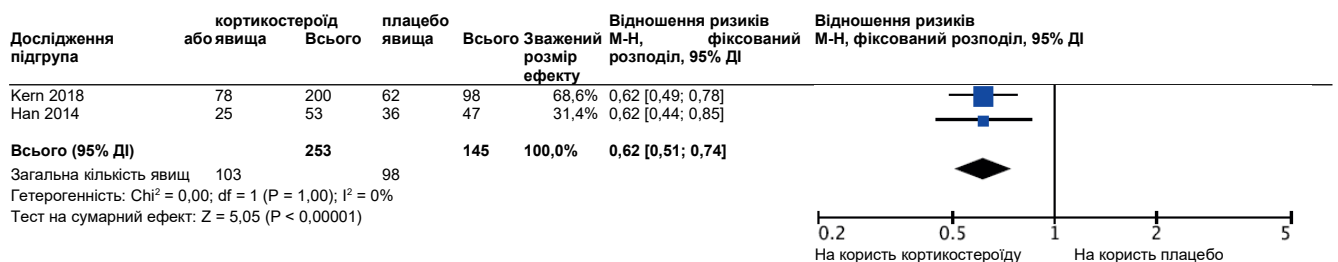
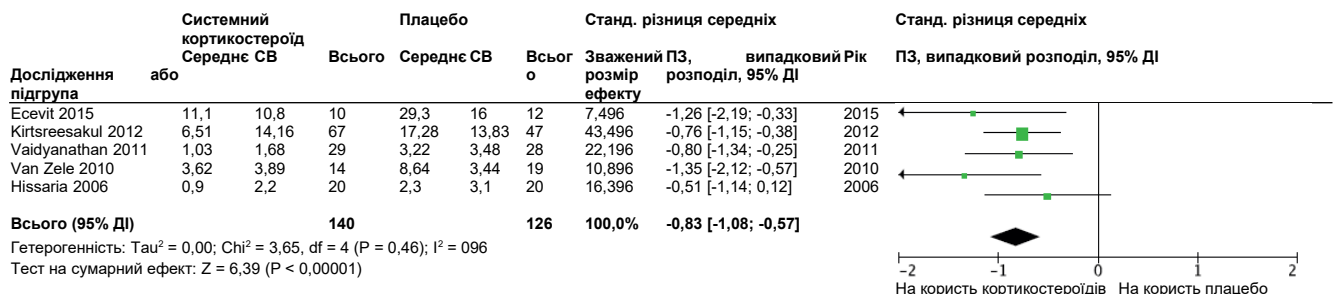


Рисунок 6.1.7.1. Лісова діаграма впливу короткочасної терапії системними кортикостероїдами, порівняно з плацебо, на загальну оцінку симптомів через 2–3 тижні після початку терапії у пацієнтів із ХРС станом на день 90 (%).



Таблиця 6.1.6.1. Кортикостероїд-елюючі імплантати для амбулаторного лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Kern 2018 <sup>(118)</sup>	DBRPCT	301 пацієнт із ХРСзНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біодеградуючі стент з лікарським покриттям, що виділяє 1350 мкг мометазону фуроат протягом приблизно від 60 днів до 90 днів та назальний спрей на основі мометазону фуроат 200 мкг один раз на добу (n=201)</li> <li>• Біодеградуючі стент з покриттям плацебо та назальний спрей на основі мометазону фуроат 1350 мкг один раз на добу (n=100)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна від вихідного рівня до дня 30 та дня 90 в оцінці назальної обструкції/закладеності носа (0–3)</li> <li>• Зміна від вихідного рівня до дня 90 в оцінці вираженості двосторонніх поліпів (0–8) за визначенням незалежної групи, яка не мала доступу до кодів рандомізації</li> <li>• Пацієнти, яким була показана хірургія навколоносових пазух станом на день 90 (%)</li> <li>• Зміна від вихідного рівня до дня 90 в обструкції решітчастого лабіринту (0–100) за визначенням незалежної групи, яка не мала доступу до кодів рандомізації</li> <li>• Зміна від вихідного рівня до дня 90 у відчутті запахів (0–5) та відчутті болю в ділянці обличчя (0–5)</li> <li>• Побічні явища</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усі результати були значно кращі в групі застосування стента з мометазону фуроатом, ніж у групі плацебо, окрім відчуття болю в ділянці обличчя.</li> <li>• Різниця між виникненням побічних явищ не спостерігалася.</li> </ul>
Forwith 2016 <sup>(120)</sup>	DBRPCT (Проспективне дослідження, проведене Nan 2014 <sup>(119)</sup> )	100 пацієнтів із ХРСзНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біодеградуючі стенти з лікарським покриттям, що виділяли 370 мкг мометазону фуроат протягом приблизно 30 днів (n=53)</li> <li>• Стенти плацебо (n=47)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміна від вихідного рівня до дня оцінці назальної обструкції/закладеності носа (0–3) через 6 місяців</li> <li>• Зміна від вихідного рівня в оцінці вираженості двосторонніх поліпів (0–4) через 6 місяців</li> <li>• Пацієнти, яким була показана хірургія навколоносових пазух через 6 місяців (%)</li> <li>• Зміна від вихідного рівня в обструкції решітчастого</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Через 6 місяців у пацієнтів, які отримували лікування, порівняно з плацебо, відзначалося: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Значне зменшення обструкції решітчастого лабіринту (<math>p &lt; 0,001</math>) та вираженості двосторонніх поліпів (<math>p = 0,018</math>)</li> <li>• Значно менша зміна після хірургії навколоносових пазух</li> </ul> </li> </ul>



елюючих імплантатів у навколоносових пазухах, порівняно з плацебо. Різниця в оцінці відчуття болю в ділянці обличчя встановлено не було.

#### **6.1.6.3. Безпечність кортикостероїд-елюючих імплантатів**

Більшість досліджень безпеки проводилися безпосередньо після операції та повний обсяг даних із безпеки розглядається в розділі 6.2.7.3. В жодному з досліджень впливу на безпечність для органу зору показано не було<sup>(119, 121, 122)</sup>. Локальні (пов'язані з застосуванням препарату) побічні явища були обмежені та не повідомлялися частіше у групі застосування локальних кортикостероїдів, ніж у групі плацебо.

#### **6.1.6.4. Висновок**

Розміщення кортикостероїд-елюючих імплантатів у навколоносових пазухах у пацієнтів із рецидивним поліпозом після хірургії навколоносових пазух мало значущий, але невеликий (0,3 за шкалою 0–3) вплив на назальну обструкцію, проте значно зменшувало необхідність проведення операції [відношення шансів (ВШ) 0,34] та зменшувало оцінку назальних поліпів.

З огляду на рівень якості доказів від середнього до високого, координаційна група вважає розміщення кортикостероїд-елюючих імплантатів у навколоносових пазухах можливим варіантом лікування. Потребується більше досліджень щодо довгострокових даних із безпеки.

#### **6.1.7. Короткострокові курси системних кортикостероїдів**

*Короткостроковий курс застосування системних кортикостероїдів, з локальним лікуванням кортикостероїдом або без, призводить до значного зменшення загальної оцінки симптомів та оцінки назальних поліпів у пацієнтів із ХРСзНП.*

##### **6.1.7.1. Стислий огляд доказів**

Короткострокові курси системних кортикостероїдів (7–21 день), які зазвичай поєднуються з локальними кортикостероїдами, широко застосовуються для лікування хронічного риносинуситу з назальними поліпами. Системні кортикостероїди зменшують запальну реакцію та можуть зменшувати розмір назальних поліпів. Особливо цікаво те, що запалення слизової оболонки носа часто зменшується, що призводить до швидкого покращення нюху (декілька днів) без візуальних змін обсягу поліпів.

У цей аналіз включені лише дослідження, у яких порівнювали короткостроковий курс застосування системних кортикостероїдів із DBPCRT дизайном. Застосовувалися різні форми системних кортикостероїдів (Таблиця 6.1.7.1. для порівняння кортикостероїдів), хоча в більшості досліджень застосовували предніз(ол)он. У семи DBPCRT короткострокові курси системних кортикостероїдів, які іноді поєднували з локальними кортикостероїдами, порівнювали з плацебо<sup>(4, 123-128)</sup>(Таблиця 6.1.7.2.). Усі дослідження проводилися серед пацієнтів із ХРСзНП. Нам невідомо про будь-які РКД із застосуванням системних кортикостероїдів при ХРСбезНП. У п'яти дослідженнях оцінювали вплив перорального (метил)предніз(ол)она в дозах 25–60 мг протягом 7–20 днів<sup>(4, 124, 126-128)</sup>. У трьох дослідженнях застосовували лише системні кортикостероїди<sup>(4, 124, 128)</sup>, а в двох дослідженнях застосовували локальні кортикостероїди після курсу системних кортикостероїдів<sup>(126, 127)</sup>. В усіх п'яти дослідженнях визначали певну форму оцінки симптомів через 2–4 тижні після початку лікування (для дослідження Hissaria ми взяли назальний показник шкали оцінки результатів лікування риносинуситу за 31 запитанням (RSOM-31)) і мета-аналіз показав значний вплив на загальну оцінку симптомів (SMD -1,51 (95% ДІ -1,08; -1,57); 266 учасників; чотири дослідження; I<sup>2</sup> = 0%)(p<0,00001) (Рисунок 6.1.7.1).

Рисунок 6.1.7.2. Лісова діаграма впливу короткочасної терапії системними кортикостероїдами, порівняно з плацебо, на загальну оцінку симптомів через 10–12 тижнів після початку терапії у пацієнтів із ХРС.

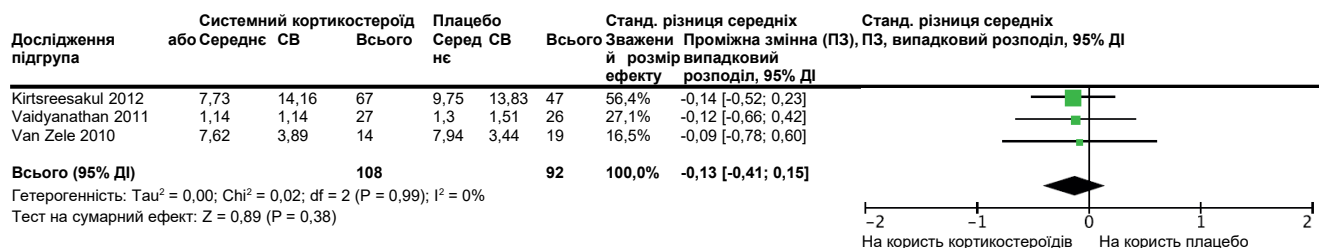


Рисунок 6.1.7.3. Лісова діаграма впливу короткочасної терапії системними кортикостероїдами, порівняно з плацебо, на оцінку поліпів через 2–3 тижні після початку терапії у пацієнтів із ХРС.

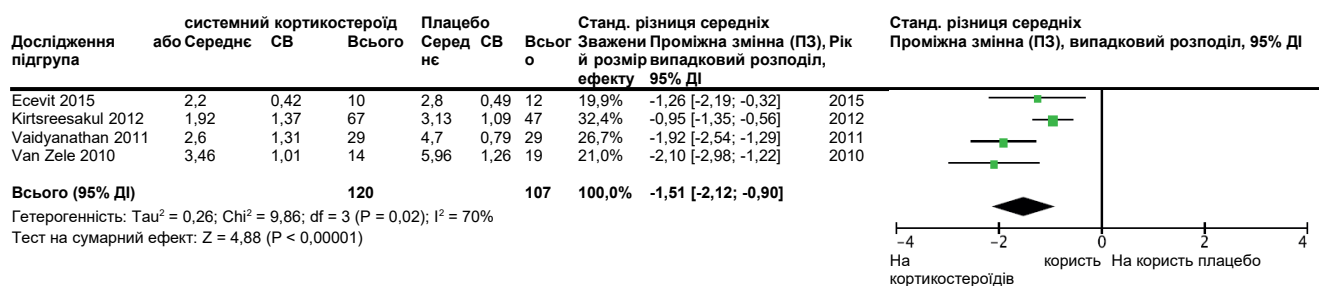


Рисунок 6.1.7.4. Лісова діаграма впливу короткочасної терапії системними кортикостероїдами, порівняно з плацебо, на оцінку поліпів через 10–12 тижні після початку терапії у пацієнтів із ХРС.

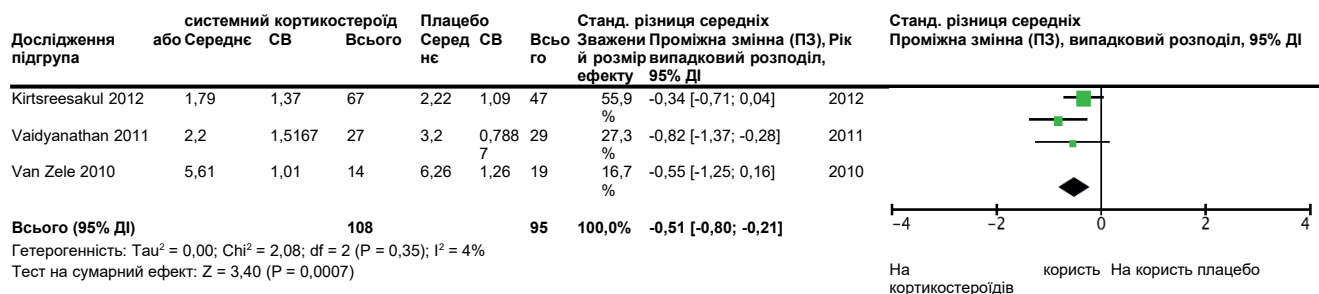
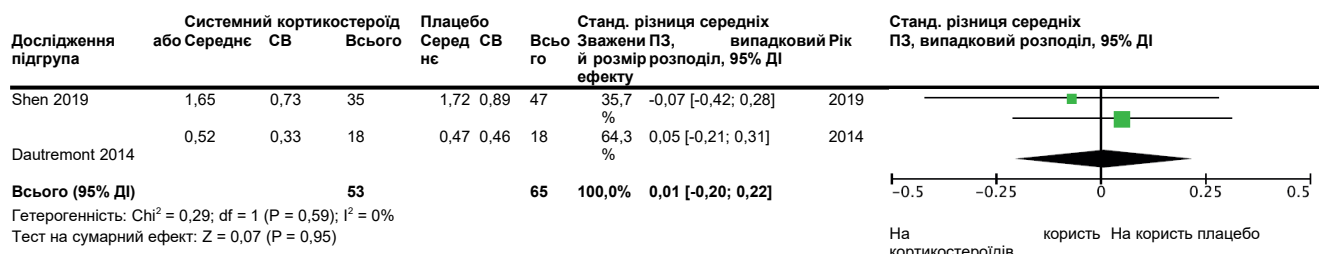


Рисунок 6.1.7.5. Лісова діаграма впливу на SNOT-22 післяопераційного застосування короткочасної терапії системними кортикостероїдами, порівняно з плацебо, через 2–3 місяці після операції у пацієнтів із ХРС.



Таблиця 6.1.7.1. Короткострокові курси системних кортикостероїдів для лікування пацієнтів із ХРСзНП.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Shen 2019 <sup>(123)</sup>	ДВРСТ, після проведення операції	100 пацієнтів із двостороннім ХРСзНП після проведення операції (включено 82 особи), розподілених за стратифікацією за кількістю еозинофілів у тканинах (> 10 еозинофілів у тканинах/HP F)	Пероральний преднізолон 15 мг два рази на добу протягом 2 тижнів у поєднанні з назальним спреєм на основі фууроат 100 мкг один раз на добу (n=35) Плацебо два рази на добу протягом 2 тижнів у поєднанні з назальним спреєм на основі фууроат 100 мкг один раз на добу (n=47)	Симптоми: перепоповнення голови, порушення запахів, кашель, обструкція, біль, гнильний запах, тиск у ділянці обличчя та ринорея (ВАШ) Оцінка за SNOT-22 через 1, 3 та 6 місяців після операції. Оцінка за LKES через 2 тижні та 2, 3, 6 місяців після операції. Оцінка за безпечності та побічних ефектів	Різниця в оцінках за SNOT-22 через 1, 3 та 6 місяців не відзначалося. LKES: тенденція (0,05) через 6 місяців для всієї групи; значно нижче в групі застосування преднізолону для групи з високою кількістю еозинофілів через 3 місяці та тенденція через 6 місяців (без поправки на декілька тестувань)
Ecevit 2015 <sup>(124)</sup>	ДВРСТ	23 пацієнти з двостороннім ХРСзНП	Преднізолон 60 мг (60 таблеток) протягом 7 днів із подальшим зменшенням до 10 мг один раз на два дні до дня 17 (n=11) Плацебо (по 6 таблеток) протягом 7 днів із подальшим зменшенням до 1 таблетки один раз на два дні до дня 17 (n=12)	Вираженість симптомів (ВАШ) через 15–17 днів Відчуття запахів (CCCRC), тест на визначення нюхового порогу бутанолу) через 15–17 днів Оцінка назальних поліпів (0–6) Пікова швидкість носового інспіраторного потоку (PNIF) через 15–17 днів Побічні явища Ендоскопія (оцінка за шкалою ЛК) через 1 тиждень, 3 тижні та 2 місяці після проведення операції. SNOT-22 через 1 тиждень, 3 тижні та 2 місяці після проведення операції.	Спостерігалося значно більше полегшення в групі застосування кортикостероїду, порівняно з плацебо, в ступені тяжкості захворювання, покращенні відчуття запахів та PNIF. Відмінностей між виникненням побічних явищ не спостерігалося.
Dautremont 2014 <sup>(125)</sup>	ДВРСТ	36 пацієнтів із ХРСзНП після проведення операції	Преднізон 30 мг щоденно протягом 7 днів та 1 розчинний спейсер, змочений триамцинолоном (40 мг/мл) та промивання великим обсягом будесоніду один раз на добу (1 мг у 240 мл розчину натрію хлориду (n=18) Плацебо щоденно протягом 7 днів та 1 розчинний спейсер, змочений 2 мл триамцинолоном (40 мг/мл) та промивання великим обсягом будесоніду один раз на добу (1 мг у 240 мл розчину	Ендоскопія (оцінка за шкалою ЛК) через 1 тиждень, 3 тижні та 2 місяці після проведення операції. SNOT-22 через 1 тиждень, 3 тижні та 2 місяці після проведення операції.	Суттєвих відмінностей в середніх оцінках або SNOT-22 у будь-який з моментів часу не відзначалося.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Kirtsreesaku 1 2012 <sup>(126)</sup>	ДВРСТ, рандомізація в співвідноше нні 3:2	117 ХРСЗНП (включено 114 осіб)	із • натрію хлориду (n=18) Пероральний преднізолон 50 мг щоденно протягом 14 днів із подальшим застосуванням назального спрея основі мометазону фуроат (MFNS) у дозі 200 мкг два рази на добу протягом 10 тижнів (n=67) • Плацебо протягом 14 днів із подальшим застосуванням MFNS у дозі 200 мкг два рази на добу протягом 10 тижнів (n=47)	• Ступінь тяжкості захворювання (з додаванням оцінки симптомів стосовно закладеності носа, ринореї, чханья, свербежу в носі, гіпосмії, постназального затікання, кашлю та синоназального болю через 2, 7 та 12 тижнів • Оцінка назальних поліпів (0–6) • Пікова швидкість видиху (ПШВ) • Побічні явища	У групі застосування преднізолону, порівняно з плацебо, було показано: • Спостерігало ся значно більше полегшення стосовно усіх назальних симптомів, носового потоків та розміру поліпів через 2 тижні • Спостерігало ся значно більше полегшення стосовно більшості симптомів, носового потоків та розміру поліпів через 7 тижнів • Спостерігало ся значно більше покращення стосовно відчуття запахів, носового потоків та розміру поліпів через 12 тижнів
Vaidyanathan n 2011 <sup>(127)</sup>	ДВРСТ	60 ХРСЗНП (включено 51 осіб)	із • Преднізолон таблетки по 25 мг/добу протягом 2 тижнів із подальшим застосуванням назальних крапель на основі флутиказону пропіонату 400 мкг два рази на добу протягом 8 тижнів, а потім назального спрея на основі флутиказону пропіонату 200 мкг два рази на добу протягом ще 18 тижнів (n=27) • Плацебо таблетки протягом 2 тижнів із подальшим застосуванням назальних крапель на основі флутиказону пропіонату 400 мкг два рази на добу протягом 8 тижнів, а потім назального спрея на основі флутиказону пропіонату 200 мкг два рази на добу протягом ще 18 тижнів (n=24)	• Якість життя через 2 тижні та 6 місяців • загальна оцінка назальних симптомів через 2 тижні та 6 місяців • оцінка назальних поліпів (0–6) • PNIF • Пацієнти з відповіддю на лікування через 28 тижнів (покращення більше, ніж мінімально значуща різниця (MID)) • Еозинофільний нейротоксин у сироватці крові • Рівні високочутливого С- реактивного білка • Рівень вільного кортизолу в сечі за ніч та з поправкою на креатинін • Рівень кортизолу в сироватці крові станом на 08:00 • Випробування методом моделювання низьких доз адреналокортикотропного	Терапія пероральними кортикостероїдами з подальшою місцевою терапією стероїдом порівняно з назальним кортикостероїдом у монотерапії в значно більшому зменшенні: • % пацієнтів із відповіддю на лікування через 28 тижнів • ЯЖ через 2 тижні • Загальна оцінка назальних симптомів через 2 тижні • Оцінка назальних поліпів через 2 та 10 тижнів • PNIF через 2 тижні



Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
				гормону 1 мкг • Маркери оновлення кісткової тканини	
Van Zele 2010 <sup>(4)</sup>	DBRCT	33 ХРСзНП	із • Пероральний метилпреднізолон (32 мг/добу в дні 1–5; 16 мг/добу в дні 6–10; 8 мг/добу в дні 11–20) (n=14) • Плацебо, 20 днів (n=19)	• Тяжкість захворювання, визначена за оцінкою симптомів пацієнтами (передня ринорея, назальна обструкція, постназальне затікання та втрата відчуття запахів) через 20 днів та 12 тижнів. • Оцінка назальних поліпів (0-8) • PNIF • Кількість еозинофілів у крові • ЕКБ у крові, розчинний IL-5α • ЕКБ, IL-5, IgE, ММП-9 та МПО у виділеннях із носа • Необхідність термінового хірургічного втручання/застосування назальних стероїдів • Побічні явища	Пероральні кортикостероїди порівняно з плацебо протягом 20 днів призвели до: • Зменшення вираженості симптомів через 4 тижнів застосування • Зменшення оцінки поліпів та PNIF через 55 тижнів застосування
Hissaria 2006 <sup>(128)</sup>	DBRCT	40 ХРСзНП	із • 50 мг преднізолону один раз на добу протягом 14 днів (n=20) • Плацебо один раз на добу протягом 14 днів (n=20)	• Назальні симптоми RSOM-31 та назальний показник шкали RSOM-31 через 2 тижні • Оцінка поліпів • МРТ • Кількість пацієнтів із відповіддю на лікування через 2 тижні	Значно кращі результати застосування системних кортикостероїдів порівняно з плацебо стосовно: • Спостерігалося значне полегшення симптомів закладеності носа, ринореї, чхання, погіршення відчуття запахів та постназального затікання після лікування кортикостероїдами (p<,05), на противагу плацебо. • RSOM-31 та назальний показник шкали RSOM-31

CCSRC — Науково-клінічний центр дослідження хемосенсорних реакцій штату Коннектикут; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; DBRCT — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; ЕКБ — еозинофільний катіонний білок; IgE — імуноглобулін Е; IL-5 — інтерлейкін-5; LK — Лунд-Кеннеді; LKES — оцінка ендоскопії за шкалою Лунд-Кеннеді; MFNS — назальний спрей на основі мометазону фураат; MID — мінімально важлива різниця; ММП-9 — матриксна металопротеїназа-9; МПО — мілопероксидаза; МРТ — магнітно-резонансна томографія; ПШВ — пікова швидкість видиху;

PNIF — пікова швидкість носового інспіраторного потоку; RSOM-31 — шкала оцінки результатів лікування риносинуситу за 31 запитанням; RQLQ — Опитувальник якості життя пацієнтів із ринокон'юнктивітом; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; ВАШ — візуальна аналогова шкала.

Однак через 10–12 тижнів після початку лікування різниця більше не була значущою SMD -0,13 (95% ДІ -0,41; 0,15); 200 учасників; 3 дослідження; I<sup>2</sup> = 0%), (p=0,38) (Рисунок 6.1.7.2). Чотири дослідження могли бути включені в мета-аналіз щодо оцінки назальних поліпів через 2–3 тижні після початку терапії кортикостероїдами. Мета-аналіз показав значний вплив лікування пероральними кортикостероїдами порівняно з плацебо: SMD -1,51 (95% ДІ -2,12; -0,90); 237 учасників; чотири дослідження; I<sup>2</sup> = 70%; p<0,00001) (Рисунок 6.1.7.3).

Через 10–12 тижнів після початку лікування різниця все ще була значущою SMD -0,51 (95% ДІ -0,80; -0,21); 203 учасників; три дослідження; I<sup>2</sup> = 4%), (p=0,0007) (Рисунок 6.1.7.4). У двох дослідженнях (118 пацієнтів із ХРСЗНП після проведення операції) оцінювали післяопераційне застосування системних кортикостероїдів<sup>(123, 125)</sup>. В обох дослідженнях не повідомляли про значущу різницю в результатах за SNOT-22 у перші 2–3 тижнів після операції (Рисунок 6.1.7.5), а в роботі Shen та співавт. навіть через шість місяців після операції.

Таблиця 6.1.7.2. Еквівалентна доза кортикостероїдів<sup>(869-872)</sup>

Еквівалентна доза	Стероїд
1,2 мг	Бетаметазон (тривалої дії)
1,5 мг	Дексаметазон (тривалої дії)
8 мг	Метилпреднізолон (середньої тривалості дії)
8 мг	Триамцинолон (середньої тривалості дії)
10 мг	Преднізон (середньої тривалості дії)
10 мг	Преднізолон (середньої тривалості дії) <sup>[4, 51]</sup>
40 мг	Гідрокортизон (короткої дії)
50 мг	Кортизон (короткої дії)

Shen та співавт.<sup>(123)</sup> виявили значно менший показник ендоскопії за шкалою Лунд-Кеннеді в групі застосування преднізону для групи з високою кількістю еозинофілів через 3 місяці та тенденцію через 6 місяців (без поправки на декілька тестувань).

Побічні ефекти короткострокових курсів системних кортикостероїдів можуть включати безсоння, зміни настрою та шлунково-кишкові зміни. Короткострокові курси системних кортикостероїдів зазвичай безпечні, але були повідомлення, пов'язані з аваскулярним некрозом та декілька випадків вітряної віспи з летальним наслідком в імунокомпетентних пацієнтів<sup>(129)</sup>. З літератури незрозуміло, чи важлива доза або тривалість застосування системних кортикостероїдів. Стосовно нижніх дихальних шляхів дані недостатньо переконливі, щоб зазначити, чи дійсно коротші або з меншими дозами режими зазвичай менш ефективні, ніж довші або з більшими дозами режими при бронхіальній астмі або навпаки, що застосування останніх пов'язане з більшою кількістю побічних явищ<sup>(130)</sup>, хоча для хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є дані про те, що коротші курси однаково ефективні<sup>(131)</sup>. При тривалому застосуванні або при багатьох коротких курсів можливий розвиток остеопорозу<sup>(132)</sup>.

### 6.1.7.2. Висновок

Короткостроковий курс застосування системних кортикостероїдів, з локальним лікуванням кортикостероїдом або без, призводить до значного зменшення загальної

оцінки симптомів та оцінки назальних поліпів. Хоча вплив на оцінку назальних поліпів залишається значущим на період до трьох місяців після початку лікування, до цього часу вплив на оцінку симптомів уже не спостерігається. Координаційна група EPOS2020 вважала, що 1–2 курси системних кортикостероїдів на рік можуть бути корисним доповненням до лікування назальним кортикостероїдом у пацієнтів із частково або неконтрольованим захворюванням. Короткий курс системного кортикостероїду після проведення операції, здається, не впливає на якість життя.

### 6.1.8. Антигістамінні препарати (пероральні та місцеві)

#### 6.1.8.1. Стислий огляд доказів

Роль сенсibiliзації в пацієнтів із ХРСбезНП є неясною (див. розділ 5.1.2). Виникає бажання припустити, що алергічне запалення в носі підвищує ймовірність розвитку ХРС в особи, що страждає атопією. Хоча наукові статті, у яких вивчається атопія як фактор ризику ХРС, суперечать одна одній.

Незважаючи на відсутність переконливих епідеміологічних даних щодо чіткого причинно-наслідкового зв'язку між алергією та ХРС, є деякі дані про те, що не усунення алергії як фактора, що сприяє розвитку ХРС, зменшує ймовірність успіху оперативного втручання<sup>(133)</sup>. У реальному ретроспективному дослідженні серед пацієнтів із алергією, які отримували імунотерапію, пацієнти, у кого відзначалася найбільша користь від імунотерапії, мали в анамнезі рецидивний риносинусит, а приблизно у половини пацієнтів, яким була проведена хірургія навколоносових пазух, вважалися такими, що проведення лише оперативного втручання у них не було достатнім для повного усунення повторних епізодів інфекції<sup>(133)</sup>.

За даними великої німецької ретроспективної бази ЛОР-лікарі (3,5%) та терапевти (2,2%) призначали низькі дози антигістамінних препаратів пацієнтам із ХРСбезНП та дещо вищі дози при ХРСзНП (5,4% та 3,1%, відповідно)<sup>(134)</sup>.

Досліджень, у яких оцінювали вплив антигістамінних препаратів на пацієнтів із ХРСбезНП, не проводилося<sup>(135)</sup>.

Є одне дослідження, у якому оцінювали вплив антигістамінних препаратів на пацієнтів із ХРСзНП<sup>(135, 136)</sup>.

Наує та співавт. у ДВРСТ випадковим чином розподілили 45 пацієнтів із ХРСзНП (у 16 з яких була алергія) для отримання цетризину в дозі 20 мг або плацебо протягом трьох місяців (Таблиця 6.1.8.1). Автори повідомили, що застосування цетризину зменшувало кількість днів із оцінкою для чхання та ринореї нижче одного від 70–80% (ринорея) та 80–90% (чхання) в групі плацебо, та до 90–100% у групі лікування цетризином<sup>(136)</sup> в усі моменти часу). Однак дані для пацієнтів із алергіями та без окремо не повідомлялися. Впливу цетризину на розмір назальних поліпів не відзначалося<sup>(136)</sup>.

Таблиця 6.1.8.1. Антигістамінні препарати для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Наує 1998 <sup>(136)</sup>	ДВРСТ	45 пацієнтів із ХРСзНП	Цетринин у дозі 20 мг протягом 3 місяців (n=23) Плацебо протягом 3 місяців (n=22)	Загальна оцінка симптомів через 4, 8 та 12 тижнів Кількість днів із оцінкою ≤1 для назальної обструкції, ринореї та чхання через 4, 8 та 12 тижнів Оцінка поліпів через 4, 8 та 12 тижнів	Різниця в загальній оцінці симптомів не спостерігалася Застосування цетризину значно зменшувало кількість днів із оцінкою для чхання та ринореї ≤1 в усі моменти часу та для назальної обструкції на тижні 8 Змін в оцінці поліпів не спостерігалася

ХРСЗНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; ДВРСТ — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування.

### 6.1.8.2. Висновок

Якість доказів із використанням Системи градації якості аналізу, розробки та оцінки рекомендацій (GRADE) при порівнянні антигістамінних препаратів із плацебо була дуже низькою. Ступінь якості доказів було зменшено через невелику кількість досліджень і через те, що найважливіші показники ефективності не повідомлялися. Доказів, щоб визначити вплив регулярного застосування антигістамінних препаратів у лікуванні пацієнтів із ХРС, недостатньо.

### 6.1.9. Антилейкотрієни

#### 6.1.9.1. Стислий огляд доказів

Цистеїнові лейкотрієни (цисЛТ) — це клас медіаторів запалення, що синтезуються еозинофілами та тучними клітинами шляхом розщеплення арахідонової кислоти. Відомо, що цисЛТ відіграють певну роль у патофізіології риніту, бронхіальної астми та, можливо, також ХРСЗНП, стимулюючи бронхоконстрикцію, вироблення слизу, набряки та хемотаксис еозинофілів та нейтрофілів. Надмірне вироблення цисЛТ та підвищення кількості рецепторів було продемонстровано при алергічному риніті, бронхіальній астмі та ХРС із назальними поліпами (ХРСЗНП) (5.1.2).

Даних щодо ефективності цисЛТ при ХРСбезНП немає. Є обмежені дані щодо ефективності цисЛТ при ХРСЗНП, переважно для монтелукасту. РКД за участю пацієнтів із ХРСЗНП при застосуванні цисЛТ, як-от зафірлукаст, зілеутон (інгібітор ліпоксигенази) та пранлукасту не проводилися.

У 2013 р. Wentzel та співавт.<sup>(137)</sup> провели систематичний огляд, у якому описували два плацебо-контрольованих РКД, з яких лише одне було подвійно сліпим<sup>(138, 139)</sup>, а три РКД були не контрольовані плацебо<sup>(140-142)</sup>, за участю загальної кількості 179 пацієнтів із ХРСЗНП. Дослідження, проведене Mostafa, визначено як подвійно сліпе, але роз'яснення щодо способів маскуванню даних не наведено, а в двох інших дослідженнях маскуванню даних не проводилося. У не контрольованих плацебо РКД порівнювали застосування монтелукасту з інтраназальними кортикостероїдами<sup>(140, 142)</sup> після проведення операції та комбінацію монтелукасту з інтраназальними кортикостероїдами порівняно з назальними кортикостероїдами в монотерапії після курсу пероральних стероїдів<sup>(141)</sup>. Автори дійшли висновку, що в обох плацебо-контрольованих РД було показано значне полегшення симптомів та локальних медіаторів запалення після курсу лікування протягом чотирьох-шести тижнів порівняно з плацебо.

Об'єднати два дослідження в мета-аналіз було неможливо. Два невеликих дослідження, у яких порівнювали застосування монтелукасту з інтраназальними кортикостероїдами, показали подібне покращення порівняно з вихідним рівнем для обох видів лікування (Таблиця 6.1.9.1.).

Два дослідження проводилися після опублікування огляду Wentzel<sup>(137)</sup>, обидва з яких були проспективними РКД із додаванням перорального монтелукасту до стандартного лікування. Suri та співавт.<sup>(143)</sup> провели рандомізацію 40 послідовних дорослих пацієнтів із ХРСЗНП у дві групи. Учасники отримували лікування пероральним преднізолоном протягом 14 днів та назальним спреєм на основі будесоніду протягом восьми тижнів з додаванням перорального монтелукасту або без нього. В учасників, які отримували лікування з додаванням перорального монтелукасту, повідомлялося про статистично значуще покращення загальної оцінки симптомів,

відчуття запахів та чхання через вісім тижнів, яке зберігалося протягом чотирьох тижнів після закінчення лікування (Таблиця 6.1.9.2.).

Van Gerven та співавт.<sup>(144)</sup> оцінювали ефективність застосування протягом одного року монтелукасту як додаткового лікування до спрею на основі інтраназальних кортикостероїдів (INCS) у 72 пацієнтів із ХРСЗНП після проведення операції. Автори не встановили значущої різниці між двома групами лікування з огляду на загальну оцінку симптомів, оцінку поліпів та оцінку за шкалою LMK. Автори дійшли висновку, що додавання монтелукасту до INCS не слід рекомендувати при лікуванні пацієнтів із ХРСЗНП після проведення операції.

*Координаційна група EPOS2020 не рекомендує додавати монтелукаст до назальних кортикостероїдів, але досліджень оцінки впливу монтелукасту в пацієнтів, застосування в яких назальних кортикостероїдів виявилось неефективним, немає.*

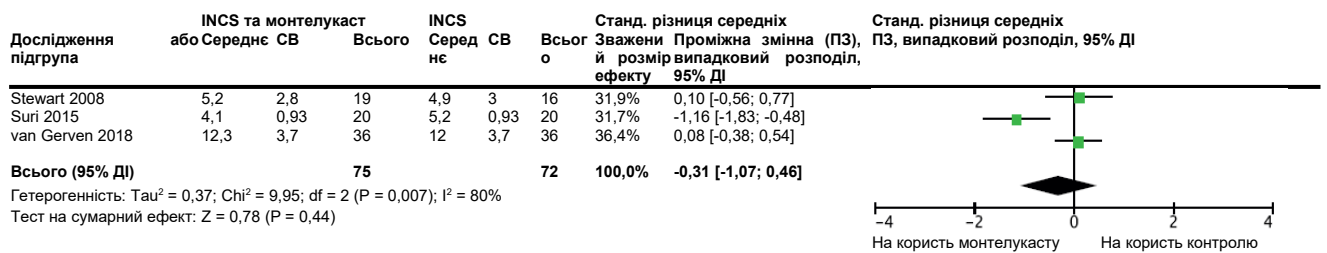
Ми провели мета-аналіз трьох досліджень, у яких оцінювали додавання монтелукасту до INCS після проведення операції або після лікування системними кортикостероїдами протягом восьми тижнів. Суттєвого додаткового ефекту від додавання монтелукасту до інтраназальних кортикостероїдів після хірургічного втручання<sup>(144)</sup> або застосування системних кортикостероїдів протягом двох тижнів не відзначалося<sup>(141, 143)</sup> (Рисунок 6.1.9.1.).

Повідомлялося про виникнення різних психоневрологічних явищ як побічних явищ застосування антилейкотрієнів, однак, докази зв'язку із застосуванням суперечливі<sup>(145-148)</sup>.

### 6.1.9.2. Висновок

Якість доказів із використанням Системи градації якості аналізу, розробки та оцінки рекомендацій (GRADE) при порівнянні монтелукасту з плацебо була дуже низькою.

Рисунок 6.1.9.1. Лісова діаграма впливу додавання монтелукасту до інтраназальних кортикостероїдів через 12 тижнів у пацієнтів із ХРСЗНП.



Таблиця 6.1.9.1. Монтелукаст для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Schaper, 2011 <sup>(139)</sup>	SBPCT, перехресне дослідження	24 пацієнти із ХРСЗНП та бронхіальною астмою (12 з N-ERD)	Монтелукаст 10 мг один раз на добу протягом 4 тижнів (n=24) Плацебо один раз на добу протягом 4 тижнів (n=24)	Назальні симптоми (0–12) Назальна ендоскопія Передня риноманометрія Ольфактометрія Медіатори виділеннях із носа та крові Функція легень	У групі застосування монтелукасту відзначалося покращення загальної оцінки симптомів з 5,9 до 1,75, а в групі плацебо — ні. Прямих порівнянь не проводилося. Даних для плацебо немає. При назальній ендоскопії не

					спостерігалось значущого зменшення набряку, гіперсекреції, закладеності порівняно з плацебо
					• Спостерігалось значуще покращення носового потоку
					• Спостерігалось значуще зменшення кількості медіаторів запалення та еозинофілів у виділеннях із носа
					• Спостерігалось значуще покращення функції легень
Pauli, 2007 <sup>(138)</sup>	ДВРСТ	30 пацієнтів із ХРСзНП	• Монтелукаст 10 мг один раз на добу протягом 4 тижнів (n=20) • Плацебо один раз на добу протягом 4 тижнів (n=10)	• (опитувальник якості життя, пов'язаний зі здоров'ям) через 4 тижні • Назальна ендоскопія через 4 тижні • ЕКБ виділеннях із носа через 4 тижні	• HRQL • Значущі зміни більшості оцінок за HRQL • Значної різниці в оцінці назальної ендоскопії або ЕКБ у виділеннях із носа не спостерігалось

ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; ДВРСТ — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; ЕКБ — еозинофільний катіонний білок; HRQOL — опитувальник якості життя, пов'язаний зі здоров'ям; N-ERD — захворювання органів дихальної системи, спричинене застосуванням НПЗП; СВРСТ — просте сліпе, плацебо-контрольоване випробування.

Таблиця 6.1.9.2. Монтелукаст із додавання до інтраназальних кортикостероїдів для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Van Gerven 2018 <sup>(144)</sup>	РКД	72 із ХРСзНП після проведення операції	• Монтелукаст у дозі 10 мг один раз на добу в комбінації з мометазону фууроат 200 мкг 2 рази на добу протягом 1 року (n=36) • У пацієнтів із ХРСзНП мометазону фууроат 200 мкг 2 рази на добу протягом 1 року (n=36)	• Т5SS через 3, 6 та 12 місяців • Оцінка назальних поліпів (NPS) через 3, 6 та 12 місяців • LMS через 3, 6 та 12 місяців • BAST 24 через 3, 6 та 12 місяців	• Значної різниці між видами лікування будь-яких вимірюваних результатів не спостерігалось
Suri 2015 <sup>(143)</sup>	РКД	40 із ХРСзНП	• Монтелукаст у дозі 10 мг протягом 8 тижнів + преднізолон 35 мг зі зменшенням дози на 5 мг через день протягом 14 днів + по впорскування назального спрею на основі будесоніду до	Загальна оцінка симптомів та закладеності носа, головного білю, відчуття болю в ділянці обличчя, відчуття запахів, виділення з носа та чхання (0–10)	• Спостерігався значно кращий ефект у групі застосування монтелукасту для загальної оцінки симптомів (через 8 та 12 тижнів), головного болю (через 12 тижнів), відчуття запахів (через 8 та 12 тижнів) та

			кожної ніздрі через 8 та 12 чхання (через 8 тижнів) протягом 8 тижнів (n=20)		
			• Преднізолон 35 мг зі зменшенням дози на 5 мг через день протягом 14 днів+ по 2 впорскування назального спрею на основі будесоніду до кожної ніздрі протягом 8 тижнів (n=20)		
Stewart 2008 <sup>(141)</sup>	ПКД	38 із ХРСзНП (проаналізовано 35 осіб)	• Монтелукаст у дозі 10 мг протягом 8 тижнів + та преднізолон 35 мг зі зменшенням дози на 5 мг через день протягом 14 днів + по 2 впорскування назального спрею на основі будесоніду до кожної ніздрі протягом 8 тижнів (n=20)	• Загальна оцінка симптомів + та закладеності носа, головного білю, відчуття болю в ділянці обличчя, відчуття болю в ділянці обличчя, відчуття запахів, виділення з носа, чхання через 8 та 12 тижнів	• Спостерігався значно кращий ефект у групі застосування монтелукасту для відчуття болю в ділянці обличчя (через 8 тижнів), головного болю (через 8 тижнів), чхання (через 8 тижнів) • Значної різниці між видами лікування для будь-яких результатів, вимірюваних через 12 тижнів, не спостерігалось • Значної різниці в оцінці згідно з SF36 не спостерігалось

BAST-24 — тест на виявлення 24 запахів, ідентифікацію, пам'ять; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; LMS — оцінка за шкалою Лунд-Макей; ПКД — рандомізоване клінічне дослідження; SF-36 — Короткий опитувальник для оцінки якості життя на 36 питань; T5SS — загальна оцінка 5 симптомів.

Ступінь якості доказів було зменшено через невелику кількість досліджень і кількість пацієнтів у дослідженнях, а також через те, що лише одне дослідження було подвійно сліпим. На основі наявних доказів координаційна група EPOS2020 не впевнена у потенційному застосуванні монтелукасту при ХРС та не рекомендує його застосування, окрім випадків, коли пацієнти не переносять назальні кортикостероїди.

Також якість доказів порівняння монтелукасту та назальних кортикостероїдів низька. На основі наявних доказів координаційна група не рекомендує додавати монтелукаст до назальних кортикостероїдів, але досліджень оцінки впливу монтелукасту в пацієнтів, застосування в яких назальних кортикостероїдів виявилось неефективним, немає.

Таблиця 6.1.10.1. Назальні протинабрякові препарати для лікування пацієнтів із ХРС.

Досліджен	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
я					

Kirtsreesakul, 2016 <sup>(152)</sup> .	DBPCRCT 68	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оксиметазолін плюс пацієнтів із ХРСЗНП по 2 впрскування в кожну ніздрю два рази на добу з інтервалом 5 хвилин між застосуванням кожного препарату протягом 4 тижнів із подальшим застосуванням MFNS у монотерапії протягом 2 тижнів (n=34)</li> <li>• Плацебо плюс MFNS по 2 впрскування в кожну ніздрю два рази на добу з інтервалом 5 хвилин між застосуванням кожного препарату протягом 4 тижнів із подальшим застосуванням MFNS у монотерапії протягом 2 тижнів (n=34)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоми, Назальна прохідність</li> <li>• Розмір назальних поліпів</li> <li>• NMCCT</li> <li>• Побічні явища</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Комбінація оксиметазоліну плюс MFNS значно ефективніша, ніж MFNS у монотерапії стосовно:</li> <li>• Симптоми закладеності носа та відчуття запахів через 4 та 6 тижнів</li> <li>• Назальна прохідність через 4 тижні</li> <li>• Розмір назальних поліпів через 4 та 6 тижнів</li> <li>• NMCCT через 4 та 6 тижнів</li> <li>• Ознак відновлення набряку не спостерігалось</li> </ul>
Humphreys, 2009 <sup>(155)</sup>	DBPCT 47	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ксилометазоліну гідрохлорид 0,1%, назальний спрей для дорослих (n=24) після проведення операції</li> <li>• Аерозоль на основі стерильного фізіологічного розчину (n=23)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка симптомів через 10 днів після проведення операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Різниця між групами не спостерігалось</li> </ul>

DBPCRCT — подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване випробування; MFNS — назальний спрей на основі мометазону фууроат; NMCCT — час мукоциліарного кліренсу носа.

## 6.1.10. Протинабрякові препарати

### 6.1.10.1. Стислий огляд доказів

Використання протинабрякових препаратів для місцевого застосування теоретично має потенціал зменшувати набряк слизової оболонки шляхом індукування вазоконстрикції<sup>(149)</sup>. Однак тривале використання може призвести до медикаментозного риніту та збільшити вираженість симптомів назальної обструкції після припинення застосування протинабрякових препаратів<sup>(150)</sup>.

Назальні протинабрякові препарати самі собою не впливають на розмір назальних поліпів<sup>(151)</sup>.

Проводилися два РКД, у яких оцінювали вплив протинабрякових препаратів для місцевого застосування при лікуванні ХРС (Таблиця 6.1.10.1). Kirtsreesakul та співавт. оцінювали у DBPCT ефект взаємодоповнення оксиметазоліну та терапії назальним стероїдом, а також чи буде повторно розвиватися закладеність після лікування оксиметазоліном у 68 пацієнтів із ХРСЗНП<sup>(152)</sup>. Пацієнти були рандомізовані в співвідношенні 1:1 для отримання оксиметазоліну плюс назального спрею на основі мометазону фууроат (MFNS) або плацебо плюс MFNS по два впрскування в кожну ніздрю два рази на добу з інтервалом п'ять хвилин між застосуванням кожного препарату протягом чотирьох тижнів. Усі пацієнти потім отримували лікування MFNS по два впрскування в кожну ніздрю два рази на добу протягом двох тижнів. Через чотири тижні після початку лікування в групі застосування оксиметазоліну та MFNS спостерігалось значно більше полегшення закладеності носа, гіпосмії, збільшення пікової швидкості носового інспіраторного потоку (PNIF), зменшення часу мукоциліарного кліренсу носа (NMCCT) та покращення загальної оцінки назальних поліпів (NPS), ніж у групі застосування плацебо та MFNS. Протягом двох тижнів, коли



усі пацієнти отримували лікування MFNS у монотерапії, в обох групах спостерігалось постійне покращення за результатами усіх змінних, але в групі застосування оксиметазоліну та MFNS все ще спостерігалось значно більше полегшення закладеності носа, гіпосмії, зменшення NMCCT та покращення загальної оцінки назальних поліпів (NPS), окрім збільшення (PNIF), ніж у групі застосування плацебо та MFNS на момент закінчення дослідження. Ознак повторного розвитку закладеності носа через чотири тижні лікування оксиметазоліном не спостерігалось. Відсутність цього повторного розвитку закладеності носа при комбінації назальних протинабряжкових препаратів з назальними кортикостероїдами також була показана в двох дослідженнях алергічного риніту, у яких 2–4-тижневе лікування комбінацією назального протинабряжкового препарату та кортикостероїду було ефективніше, ніж лікування назальним кортикостероїдом у монотерапії та не спричиняло відновлення набряку<sup>(153, 154)</sup>. У другому дослідженні Humphreys та співавт. порівнювали використання протинабряжкових препаратів для місцевого застосування, ксилометазоліну зі спреєм на основі розчину натрію хлориду у 47 пацієнтів із FESS у ранній післяопераційний період<sup>(155)</sup>. Післяопераційна оцінка симптомів за шкалою ВАШ стосовно назальної обструкції, ринореї, відчуття болю, втрати відчуття запахів та кровотечі, що оцінювалися через 10 днів після операції, не показали будь-якої різниці між групами.

#### 6.1.10.2. Висновок

Проводилося одне невелике дослідження за участю пацієнтів із ХРСЗНП, яке показало значно більший ефект лікування оксиметазоліном у комбінації з MFNS, ніж лікування MFNS у монотерапії, без спричинення відновлення набряку<sup>(152)</sup>. Це узгоджується з ефектами, що спостерігалися при лікуванні алергічного риніту, коли комбінація назальних кортикостероїдів та протинабряжкових препаратів, також попереджувала відновлення набряку<sup>(153, 154)</sup>. У ранній післяопераційний період впливу ксилометазоліну порівняно з розчином натрію хлориду не спостерігалось<sup>(155)</sup>. У цьому огляді встановлено низький рівень достовірності того, що додавання назального протинабряжкового препарату до інтраназальних кортикостероїдів полегшує симптоматику при ХРС. Хоча в цьому дослідженні ризик відновлення набряку не було показано, координаційна група EPOS2020 загалом рекомендує не застосовувати назальні протинабряжкові препарати при ХРС. У випадках дуже сильної закладеності носа можна розглянути можливість тимчасового додавання назального протинабряжкового препарату до лікування назальними кортикостероїдами.

#### 6.1.11. Розчин натрію хлориду

##### 6.1.11.1. Резюме

Промивання носа розчином натрію хлориду вважається важливим аспектом лікування ХРС. Промивання носа розчином натрію хлориду може покращити функцію слизової оболонки носа завдяки кільком фізіологічним ефектам зокрема механічному видаленню слизу та кірок, покращенню кліренсу слизу, посиленню активності війок миготливого епітелію, порушення та видалення антигенів, біоплівки та медіаторів запалення, а також збільшує гідратацію навколовічкового шару.

Таблиця 6.1.11.1. Промивання носа розчином натрію хлориду порівняно з відсутністю для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Giotakis 2016 <sup>(163)</sup>	РКД засліплення	без 174 пацієнтів із	• Емсер	250 мл розчину Сіль (Emser Salt) <sup>®</sup> 1,175%	Через 3, 6, 9 та 12 місяців: • Значно кращі результати щодо

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
	даних	ХРСзНП (158 оцінених), після проведення операції	(EmsSalt) (n=59) два рази на добу протягом одного року <ul style="list-style-type: none"> <li>250 мл ізотонічної мінеральної солі (IsoMix) (n=58) два рази на добу протягом одного року</li> <li>Без промивання (n=57) протягом одного року</li> </ul> Усім пацієнтам було дозволено використовувати назальний спрей на основі будесоніду в обмежених дозах протягом перших 6 місяців, а також кортикостероїдні та антибактеріальні назальні мазі протягом перших 14 днів.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Назальні симптоми</li> <li>RQLQ</li> <li>Кількість пропущених робочих днів</li> <li>Післяопераційний стан слизової оболонки</li> </ul>	назальних симптомів та RQLQ спостерігалися при промиванні порівняно з відсутністю промивання <ul style="list-style-type: none"> <li>Значної різниці між кількістю пропущених робочих днів та станом слизової оболонки не спостерігалось</li> <li>Значної різниці між застосуванням препарату Емсер Сіль та суміші ізотонічної мінеральної солі не спостерігалось</li> </ul>
Nikakhla gh 2016 <sup>(165)</sup>	РКД засліплення даних	без 185 пацієнтів із ХРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через застосування антибіотиків пацієнти отримували:</li> <li>Промивання гіпертонічним (з високою концентрацією) розчином (обсяг та частота незрозумілі) протягом 3 місяців</li> <li>Промивання ізотонічним розчином протягом 3 місяців</li> <li>Промивання гіпертонічним розчином протягом 3 місяців</li> <li>Без промивання протягом 3 місяців</li> </ul>	Через 3 місяці: <ul style="list-style-type: none"> <li>Відсоток а частка пацієнтів із симптомами головного болю, виділень з носа та горла, назальної обструкції, кашлю, погіршення нюху, відчуття тиску в зоні обличчя</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Промивання ізотонічним розчином було ефективніше, ніж промивання гіпертонічним розчином та за відсутності промивання</li> </ul>
Jiang 2014 <sup>(179)</sup>	РКД, засліплення даних, після проведення операції	без 185 пацієнтів, які перенесли FESS (110 оцінених)	EAW для промивання носа один раз на добу протягом 2 місяців з початком через 1 місяць після FESS (n=36) Нейтральний ізотонічний розчин натрію хлориду один раз на добу протягом 2 місяців з початком через 1 місяць після FESS (n=35) Без промивання носа після операції (n=39)	Через два місяці після FESS: <ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-20</li> <li>Середнє значення MCA2</li> <li>Поріг відчуття запахів</li> <li>UPSIT-TC</li> <li>Час виведення сахарину</li> <li>Оцінка ендоскопії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Значних відмінностей в післяопераційній оцінці за SNOT-20, середнім значенням MCA, порогом відчуття запахів, оцінкою UPSIT-TC, часом виведення сахарину та оцінкою ендоскопії серед трьох груп не спостерігалось.</li> </ul>
Freeman , 2008 <sup>(158)</sup>	Міжсуб'єктне, просте сліпе після операції	22 пацієнтів із ХРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 мл ізотонічного розчину натрію хлориду через пристрій розпилення на слизові оболонки носа однієї сторони три рази на добу протягом 6 тижнів</li> <li>Без розчину натрію хлориду на іншу сторону носа</li> </ul>	Через 3 тижні та 3 місяці: <ul style="list-style-type: none"> <li>Наявність спайок, виділень, кірок, набряків (03) при ендоскопічному дослідженні</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Значний позитивний вплив розпилення розчину натрію хлориду на виділення, без інших відмінностей</li> </ul>
Liang 2008 <sup>(175)</sup>	РКД, засліплення даних, після проведення	без 77 пацієнтів, які перенесли	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ппульсуюче промивання носа протягом 3 місяців</li> <li>Без лікування</li> </ul>	Через 2 тижні та 1, 2 та 3 місяці після проведення операції:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Значного впливу промивання носа для всієї групи не спостерігалось</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
	операції	FESS		<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка симптомів</li> <li>Оцінка ендоскопії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спостерігався значний позитивний вплив промивання носа в пацієнтів із ХРС легкого ступеня, але не при тяжкій формі ХРС (за даними знімків КТ &gt; LM &gt;12)</li> </ul>
Pinto 2006 <sup>(178)</sup>	У післяопераційний період, РКД, подвійно сліпе для спреїв	60 пацієнтів із частими рецидивами синуситів в анамнезі після FESS	<ul style="list-style-type: none"> <li>NS (n=20) чотири рази на добу по два впорскування в кожну ніздрю протягом перших 5 днів після операції.</li> <li>Буферний HS (n=20) 4 рази на добу по два впорскування в кожну ніздрю протягом перших 5 днів після операції.</li> <li>Або без спрея (n=20)</li> </ul>	Протягом 5 днів: <ul style="list-style-type: none"> <li>Симптом (назальна обструкція /закладеність, виділення з носа/ постназальне затікання, біль тиск, головний біль та проблеми зі сном/безсоння) (0–4)</li> <li>Знеболювальні препарати</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спостерігалось значно більше виділень з носа в групі промивання гіпертонічним розчином натрію хлориду порівняно з іншими групами</li> <li>Інших суттєвих відмінностей не спостерігалось</li> </ul>
Heatley 2001 <sup>(177)</sup>	РКД, без засліплення даних	150 пацієнтів із ХРС (128 завершили дослідження)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Промивання носа гіпертонічним розчином натрію хлориду через аспіратор для носа протягом 2 тижнів</li> <li>Промивання носа гіпертонічним розчином натрію хлориду з використанням чайника для промивання протягом 2 тижнів</li> <li>Рефлекторний масаж протягом 2 тижнів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RSOM-31 через 2 тижні</li> <li>SF-36 через 2 тижні</li> <li>Використання препаратів через 2 тижні</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Значної різниці між групами не спостерігалось</li> </ul>

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; КТ — комп'ютерна томографія; ЕАВ — електролізована кислотна вода; FESS — функціональна ендоскопічна хірургія навколоносових пазух; HS — гіпертонічний розчин натрію хлориду; ЛМ — шкала Лунд-Макей; NS — ізотонічний розчин натрію хлориду; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; RSOM-31 — шкала оцінки результатів лікування риносинуситу за 31 запитанням; SF-36 — Короткий опитувальник для оцінки якості життя на 36 питань.

Розчин натрію хлориду також може бути носієм для доставки необхідного обсягу лікарського засобу до носової пазухи. Однак немає єдиної думки щодо найкращого способу промивання та тонічності (концентрації) розчину натрію хлориду та обсягу (низький чи високий), тиску (низький чи високий) та частоти, пристроїв та положення голови при промиванні.

Цей систематичний огляд виявив 33 РКД дослідження (14 у післяопераційній фазі після FESS), у яких оцінювали вплив промивань/застосування спреїв на основі розчину натрію хлориду на клінічні результати у дорослих із ХРС (Таблиці 6.1.1.1 — 6.1.11.10). Дослідження дуже відрізнялися за дизайном, тривалістю та способами визначення результатів. У двадцяти дослідженнях повідомлялося про позитивний вплив деяких форм промивання носа<sup>(156-175)</sup>.

У восьми дослідженнях повідомлялося про відсутність ефекту<sup>(158, 176-182)</sup>, а в п'яти дослідженнях про ефект порівняння з вихідним рівнем не зазначалося<sup>(183-187)</sup>.

У шести дослідженнях оцінювали вплив форм промивання розчином натрію хлориду порівняно з відсутністю промивання носа (Таблиця 6.1.11.1). Дослідження не

можна було об'єднати у мета-аналіз. Чотири дослідження показали відсутність або майже відсутність (наприклад, лише стосовного одного симптому) ефекту від промивання. Два останні дослідження<sup>(163, 165)</sup> показали значний позитивний ефект промивання ізотонічним розчином натрію хлориду порівняно з відсутністю промивання. Різниця між позитивними та негативними результатами дослідження не дуже чіткі, але потенційними причинами їх може бути тривалість лікування/оцінка (середня тривалість досліджень з позитивними результатами становила 7,5 місяців (3–12 місяців), а досліджень з негативними результатами — шість тижнів (1–13 тижнів)).

На закінчення, дослідження, в яких оцінювали тип промивання розчином натрію хлориду порівняно з відсутністю промивання носа, не призвели до супутніх висновків. Потрібні додаткові дослідження для подальшого аналізу цього важливого питання для пацієнтів та спеціалістів.

#### **6.1.11.2. Який метод найкращий?**

У двох дослідженнях оцінювали різні методи застосування розчину натрію хлориду. У перспективному, перехресному дослідженні оцінювали ефективність трьох методів промивання носа (застосування назального спрею, розпилення за допомогою небулайзера RinoFlow та назального душу, стоячи на колінах і поклавши голову на підлогу) для розподілу розчину натрію хлориду в порожнині носа та навколоносових пазухах<sup>(188)</sup>. Автори показали, що назальний душ ефективніший в розподілі розчину для промивання до гайморової пазухи та лобної кишені, але за допомогою усіх методик можна було досягти передньої та задньої частини порожнини носа в пацієнтів після FESS та в здорових осіб. Спрей та небулайзер виявилися неспроможними потрапити до жодної з пазух або лобної кишені в групах контролю. Однак вплив на симптоми не визначався. В одному дослідженні за участю 86 пацієнтів із ХРС порівнювали застосування пластикової пляшки з назальним спреєм протягом одного місяця та не встановили різниці між оцінками за SNOT-22, шкалою оцінки назальних симптомів та пазух носа (NSS) або періопераційна ендоскопія пазух носа (POSE) між двома способами застосування<sup>(162)</sup>. Хоча дослідження показало значне покращення в обох групах, різниця між пацієнтами, які отримували лікування за допомогою пластикової пляшки порівняно з застосуванням спрею на основі розчину натрію хлориду, не спостерігалось (Таблиця 6.1.11.2). Такі самі результати були показані в роботі Salib та співавт., які оцінювали застосування назального спрею невеликого обсягу з високим тиском та систему застосування розчину натрію хлориду великого обсягу з низьким тиском після функціональної ендоскопічної хірургії пазух та не встановили різниці в оцінці за SNOT-22, а лише в один момент часу для оцінки за шкалою ЛК на користь застосування великого обсягу розчину<sup>(189)</sup>.

Дослідження не можна було об'єднати у мета-аналіз через недостатність даних.

На закінчення, хоча було показано, що назальний душ ефективніший в розподілі розчину для промивання до пазух носа, досліджень, які показували б, що назальні душі також ефективніші в зменшенні вираженості симптомів та ознак ХРС, немає.

*Промивання носа ізотонічним розчином натрію хлориду або лактатом Рінгера є ефективним лікуванням пацієнтів із ХРС.*

#### **6.1.11.3. Який склад найкращий?**

У шести дослідженнях оцінювали різницю між гіпертонічним та ізотонічним розчином натрію хлориду<sup>(157, 161, 163, 165, 178, 184)</sup> (Таблиця 6.1.11.3). У трьох дослідженнях (325 пацієнтів) загалом отримано кращі результати при застосуванні ізотонічного, ніж гіпертонічного розчину натрію хлориду<sup>(157, 165, 178)</sup>. У двох дослідженнях (248 пацієнтів) різниці не виявлено<sup>(161, 163)</sup>, а в одному дослідженні (60 пацієнтів) було показано, що

застосування назального спрею на основі гіпертонічного розчину натрію хлориду мало значно кращі результати стосовно закладеності та кашлю, ніж ізотонічний розчин натрію хлориду<sup>(184)</sup>.

У двох дослідженнях<sup>(156, 159)</sup> оцінювали різницю між промиванням сіллю мертвого моря та іншим гіпертонічним розчином натрію хлориду в монотерапії<sup>(156)</sup> або в комбінації з флутиказону дипропіонатом<sup>(159)</sup>. Дослідження показали, що застосування гіпертонічного розчину натрію хлориду в монотерапії було менш ефективними, ніж інші два види лікування. В одному дослідженні за участю 74 пацієнтів із ХРС безпосередньо після FESS оцінювали різницю між промиванням ізотонічним розчином натрію хлориду (n=25) з промиванням лактатом Рінгера (n=26) та промивання гіпертонічним розчином натрію хлориду (n=23) протягом шести тижнів<sup>(161)</sup>. Промивання лактатом Рінгера призвело до значно більшого зменшення загальної оцінки симптомів за SNOT та ВАШ через шість тижнів, ніж промивання двома іншими розчинами.

На закінчення, дослідження, загалом, не показують, що промивання гіпертонічним розчином натрію хлориду ефективніше, ніж промивання ізотонічним розчином натрію хлориду. Проводилося одне післяопераційне дослідження, яке показало, що промивання розчином лактату Рінгера ефективніше, ніж ізотонічним та гіпертонічним розчином натрію хлориду<sup>(161)</sup>.

#### **6.1.11.4. Яка найкраща температура?**

В одному дослідженні порівнювали вплив одноразового промивання розчином натрію хлориду при кімнатній температурі з промиванням розчином натрію хлориду при 40 °C на мукоциліарний транзитний час та назальну обструкцію; різниці встановлено не було<sup>(164)</sup> (Таблиця 6.1.11.4).

#### **6.1.11.5. Чи допоможуть доповнення?**

##### **6.1.11.5.1. Антисептичний засіб/муколітичний засіб/дитячий шампунь**

У трьох дослідженнях оцінювали додавання розчину антисептичного засобу/муколітичного засобу/дитячого шампуню та показали незначну або відсутню різницю між групами, але в групі застосування дитячого шампуню повідомлялося про значно більшу кількість побічних ефектів та більша кількість пацієнтів припинили застосування розчину<sup>(160, 174, 183)</sup> (Таблиця 6.1.11.5). Крім того, у здорових осіб спостерігалось формування закладеності та повторний розвиток втрати відчуття запахів<sup>(190)</sup>.

##### **6.1.11.5.2. Натрію гіалуронат у пацієнтів із ХРС (ХРСбезНП та ХРСзНП)**

У шести італійських ДВРСТ або простих сліпих (спосіб маскування даних часто нечітко описується) дослідженнях оцінювали додавання 9 мг натрію гіалуронату до натрію хлориду<sup>(166-168, 185, 186, 191)</sup>.

У п'яти дослідженнях оцінювали розпилення за допомогою небулайзера невеликого об'єму<sup>(167, 168, 185, 186, 191)</sup>, а в одному дослідженні оцінювали промивання об'ємом 250 мл. У п'яти дослідженнях, у яких оцінювали розпилення за допомогою небулайзера, загалом повідомлялося про позитивні результати; дослідження додавання натрію гіалуронату до розчину промивання натрію хлориду загалом не встановило значного впливу (Таблиця 6.1.11.6).

На закінчення, натрію гіалуронат може мати позитивний вплив на вираженість симптомів після операції порівняно зі спреєм на основі розчину натрію хлориду. В одному дослідженні додавання натрію гіалуронату до розчину промивання натрію хлориду не показало ефекту.

### 6.1.11.5.3. Мед у промиванні носа розчином натрію хлориду

Мед — це в'язкий, перенасичений цукровий розчин, отриманий з нектару, зібраного та модифікованого медоносною бджолою (*Apis mellifera*). Мед з давніх часів застосовується як засіб для лікування ран. Мед сприяє більш швидкому загоєнню опіків другого ступеня, ніж традиційні методи лікування (які включають поліуретанову плівку, парафінову пов'язку, пов'язку, змочену софраміцином, стерильну білизну та лікування опіків відкритим методом) та інфіковані післяопераційні рани швидше, ніж антисептичні засоби та пов'язки<sup>(192)</sup>.

В отоларингології у дослідженнях вивчали вплив меду та інших продуктів бджільництва, як-от прополіс і маточне молочко при інфекціях ротової порожнини, інфекціях дихальних шляхів, риносинуситі, тонзилектомії та хірургії голови та шиї<sup>(193)</sup>.

У трьох дослідженнях<sup>(169, 170, 176)</sup> оцінювали додавання меду до промивання розчином натрію хлориду<sup>(169, 176)</sup> або застосування спрею<sup>(170)</sup>. У жодному з досліджень не було встановлено відповідної різниці між групою лікування медом та групою плацебо (Таблиця 6.1.11.7). Однак, в усіх дослідженнях пацієнти також отримували пероральні антибіотики та/або назальні кортикостероїди, що зменшує імовірність встановлення значної різниці.

*Додавання ксилітолу, натрію гіалуронату та ксилоглюкану до розчину натрію хлориду для промивання носа може мати позитивний ефект.*

### 6.1.11.5.4. Промивання носа ксилітолом

Ксилітол — це п'ятиуглецевий цукровий спирт, який природним чином зустрічається у багатьох фруктах а овочах і широко використовується в харчовій промисловості як підсолоджувач.

Таблиця 6.1.11.2. Методи промивання носа для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати	
Macdonald 2015 <sup>(162)</sup>	Просте сліпе РКД, після проведення операції	86 пацієнтів із ХРС (55 ХРСзНП) безпосередньо після проведення операції	Промивання розчином натрію хлориду за допомогою пляшки (n=43) протягом 1 місяця	Застосування спрею назальних симптомів на основі розчину натрію хлориду (n=43) протягом 1 місяця	SNOT-POSE Шкала оцінки назальних симптомів та пазух носа (0–15)	Значне покращення в обох групах згідно з SNOT-22, POSE, NSS Різниці між групами лікування не спостерігалося
Salib 2013 <sup>(189)</sup>	Просте сліпе РКД, після проведення операції	31 пацієнт із ХРС безпосередньо після проведення операції (24 оцінених) (17 із ХРСзНП)	Застосування двох ізотонічних спреїв (Sterimar™) три рази на добу в одну ніздрю протягом 12 тижнів після операції (n=24). Застосування препарату Сінус Рінс (Sinus Rinse™) 120 мл три рази на добу в одну ніздрю протягом 12 тижнів після операції. Усі пацієнти отримували 1-тижневий курс антибіотиків, топічних назальних стероїдів, а пацієнти з назальними поліпами — 10-денний курс пероральних стероїдів.	Через 2, 4 та 12 тижнів після операції: Оцінка згідно з SNOT-22 за шкалою ЛК	Через 2, 4 та 12 тижнів: Різниці в оцінці згідно з SNOT-22 у жоден з моментів часу не відзначалося Статистична різниця для оцінки за шкалою ЛК через 4 тижні та тенденція через 2 тижні	

ХРС — хронічний риносинусит; Просте сліпе РКД — просте сліпе, рандомізоване, контрольоване дослідження; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; SNOT-22 — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа за 22 запитаннями; POSE — оцінка періопераційної ендоскопії пазух носа; NSS — шкала оцінки назальних симптомів та пазух носа; Оцінка за шкалою ЛК — оцінка за шкалою Лунд-Кеннеді.

Таблиця 6.1.11.3. Промивання носа гіпертонічним порівняно з ізотонічним розчином для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Giotakis 2016 <sup>(163)</sup>	РКД без засліплення даних	174 пацієнтів із ХРСзНП (158 оцінених), після проведення операції	• 250 мл розчину Емсер Сіль (Emser Salt) <sup>®</sup> (EmsSalt) (n=59) два рази на добу протягом одного року • 250 мл суміші ізотонічної мінеральної солі (IsoMix) (n=58) два рази на добу протягом одного року • Без промивання (n=57) • Усім пацієнтам було дозволено використовувати назальний спрей на основі будесоніду в обмежених дозах протягом перших 6 місяців, а також кортикоїдні та антибактеріальні назальні мазі протягом перших 14 днів.	Через 3, 6, 9 та 12 місяців: • Назальні симптоми • RQLQ пропущених робочих днів • Післяопераційний стан слизової оболонки	• Значно кращі результати щодо RQLQ спостерігалися при порівнянні з відсутністю промивання • Значної різниці між кількістю пропущених робочих днів та станом слизової оболонки не спостерігалося • Значної різниці між застосуванням препарату Емсер Сіль та суміші ізотонічної мінеральної солі не спостерігалося
Giotakis 2016 <sup>(163)</sup>	РКД без засліплення даних	174 пацієнтів із ХРСзНП (158 оцінених), після проведення операції	• 250 мл розчину Емсер Сіль (Emser Salt) <sup>®</sup> (EmsSalt) (n=59) два рази на добу протягом одного року • 250 мл суміші ізотонічної мінеральної солі (IsoMix) (n=58) два рази на добу протягом одного року • Без промивання (n=57) • Усім пацієнтам було дозволено використовувати назальний спрей на основі будесоніду в обмежених дозах протягом перших 6 місяців, а також кортикоїдні та антибактеріальні назальні мазі протягом перших 14 днів.	Через 3, 6, 9 та 12 місяців: • Назальні симптоми • RQLQ пропущених робочих днів • Післяопераційний стан слизової оболонки	• Значно кращі результати щодо RQLQ спостерігалися при порівнянні з відсутністю промивання • Значної різниці між кількістю пропущених робочих днів та станом слизової оболонки не спостерігалося • Значної різниці між застосуванням препарату Емсер Сіль та суміші ізотонічної мінеральної солі не спостерігалося
Nikakhlagh 2016 <sup>(165)</sup>	РКД без засліплення даних	185 пацієнтів із ХРС	Через 3 тижні застосування антибіотиків отримували:	Через 3 місяці: • Відсоток частка пацієнтів	• Промивання ізотонічним розчином було ефективніше, ніж промивання гіпертонічним

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Промивання гіпертонічним (з високою концентрацією) розчином (обсяг та частота незрозумілі) протягом 3 місяців</li> <li>Промивання ізотонічним розчином протягом 3 місяців</li> <li>Промивання гіпотонічним розчином протягом 3 місяців</li> <li>Без промивання протягом 3 місяців</li> </ul>	<p>симптомами головного болю, виділень з носа та частота та горла, назальної обструкції, кашлю, погіршення нюху, відчуття тиску в зоні обличчя</p>	<p>розчином та за відсутності промивання</p>
Low 2014 <sup>(161)</sup>	DBRCT, після проведення операції	74 пацієнтів із ХРС безпосередньо після проведення операції	<ul style="list-style-type: none"> <li>Промиванням розчином натрію хлориду (n=25) протягом 6 тижнів</li> <li>Промивання розчином лактату Рінгера (n=26) протягом 6 тижнів</li> <li>Промивання носа гіпертонічним розчином натрію хлориду (n=23) протягом 6 тижнів</li> </ul>	Через 6 тижнів: <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка згідно з SNOT-20</li> <li>Оцінка симптомів (ВАШ)</li> <li>Мукоциллярний кліренс (MCC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>В усіх групах відзначалося значне покращення через 6 тижнів згідно SNOT та VAS</li> <li>Лактат Рінгера був значно кращим через 6 тижнів, ніж інші два види промивання</li> <li>Різниця у MCC не спостерігалася</li> </ul>
Friedman 2012 <sup>(159)</sup>	Подвійно сліпе РКД	145 пацієнтів із ХРС (114 оцінених)	<ul style="list-style-type: none"> <li>20 мл гіпертонічного розчину DSS по 2 д.д. та назальний спрей на основі DSS (n=59) протягом 4 тижнів</li> <li>Промивання 20 мл гіпертонічного розчину натрію хлориду по 2 д.д. та назальний спрей + 1 д.д. флутиказону 50 мкг (n=57) протягом 4 тижнів</li> </ul>	Через 4 тижні <ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-20</li> <li>UPSIT</li> <li>Назальна ендоскопія</li> <li>Акустична ринометрія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спостерігалася значне покращення в обох групах за SNOT-20</li> <li>Значної різниці між групами не спостерігалася</li> <li>Значної різниці порівняно з вихідним рівнем або між групами стосовно UPSIT, назальної ендоскопії або акустичної ринометрії не спостерігалася</li> </ul>
Culig 2010 <sup>(184)</sup>	РКД	60 пацієнтів із ХРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування назального спрею на основі гіпертонічного розчину натрію хлориду (2,12%) (Sterimar) 3–6 разів на добу протягом 2 тижнів</li> <li>Застосування назального спрею на основі розчину натрію хлориду (Sterimar) 3–6 разів на добу протягом 2 тижнів</li> </ul>	Через 1 та 2 тижні: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ринорея, закладеність, кашель, головний біль та чутливість ділянки пазух при пальпації</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування назального спрею на основі гіпертонічного розчину натрію хлориду забезпечувало значно кращі результати стосовно закладеності (через 1 та 2 тижні) та кашлю (через 2 тижні), ніж розчин натрію хлориду</li> </ul>
Hauptman 2007 <sup>(157)</sup>	Подвійно сліпе РКД	80 пацієнтів із ХРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування буферного гіпертонічного розчину натрію хлориду (3%) 1 мл (10 впорскувань по 100 мкл) один раз у носову порожнину найбільш вираженою обструкцією</li> <li>Застосування</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Виражений вплив на: закладеності та обструкції та відчуття печіння/свербежу в носі (0–10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування розчину натрію хлориду призвело до значно меншої вираженості закладеності, назальної обструкції та відчуття печіння/свербежу в носі, ніж застосування гіпертонічного розчину</li> </ul>



Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
			розчину натрію хлориду (3%) 1 мл (10 впорскувань по 100 мкл) один раз у носову порожнину найбільш вираженою обструкцією	Акустична ринометрія (Зміни у)	натрію хлориду МСТ було значно меншим після застосування розчину натрію хлориду, але відзначалася зміна ознак МСТ. Краще після застосування гіпертонічного розчину, MCA2 було значно краще після застосування розчину натрію хлориду
Friedman 2006 <sup>(156)</sup>	DBPCT	57 пацієнтів із ХРС (42 оцінених)	Гіпертонічний розчин солі мертвого моря (DSS) 2 д.д. (n=22) протягом 1 місяця Промиванням гіпертонічним розчином натрію хлориду 2 д.д. (n=20) протягом 1 місяця	RQLQ Загальна оцінка симптомів (0-48)	RQLQ та загальна оцінка симптомів була значно кращою при застосуванні DSS, ніж гіпертонічного розчину натрію хлориду
Pinto 2006 <sup>(178)</sup>	У післяопераційний період, РКД, подвійно сліпе для спреїв	60 пацієнтів із частими рецидивами синуситів в анамнезі після FESS	Розчин натрію хлориду (NS; n = 20) 4 рази на добу по два впорскування в кожну ніздрю протягом перших 5 днів після операції. Буферний розчин натрію хлориду (HS; n = 20) 4 рази на добу по два впорскування в кожну ніздрю протягом перших 5 днів після операції. Або без спреїв (n=20)	Симптом (назальна обструкція /закладеність, виділення з носа/ постназальне затікання, біль/ тиск, головний біль та проблеми зі сном/безсоння) Знеболювальні препарати протягом 5 днів	Спостерігалася значно більше виділень з носа в групі промивання гіпертонічним розчином натрію хлориду порівняно з іншими групами Інших суттєвих відмінностей не спостерігалася

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; DBPCT — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; DBRPCT — подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване випробування. д.д. — добова доза; DSS — розчин солі мертвого моря; FESS — функціональна ендоскопічна хірургія навколоносових пазух; HDSS — гіпертонічний розчин солі мертвого моря; HS — гіпертонічний розчин натрію хлориду; MCA2 — мінімальна площа поперечного перерізу I; МСТ — час мукоциліарного кліренсу; NS — розчин натрію хлориду; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; RQLQ — Опитувальник якості життя пацієнтів із ринокон'юнктивітом.

Таблиця 6.1.11.4. Температура розчину натрію хлориду для промивання носа для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Nimsakul 2018 <sup>(164)</sup>	РКД без засліплення даних	23 пацієнтів із ХРС	250 мл розчину натрію хлориду кімнатній температурі (n=9) 250 мл розчину натрію хлориду при 40 °C (n=12)	Час виведення сахарину (STT) PNIF Загальний назальний опір, визначений за допомогою передньої риноманометрії Загальний об'єм носового ходу, визначений	Спостерігалася значне зменшення STT в обох групах Різниця між групами не спостерігалася Різниця між результатами не спостерігалася

- за допомогою акустичної ринометрії
- Оцінка назальної обструкції (0–5)
- Оцінка комфорту дихання (0–5)
- Побічні явища.

ХРС — хронічний риносинусит; PNIF — пікова швидкість носового інспіраторного потоку; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; STT — час виведення сахарину.

Таблиця 6.1.11.5. Промивання розчином натрію хлориду з додаванням розчину антисептичного засобу/муколітичного засобу/дитячого шампуню для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Yu 2016 <sup>(174)</sup>	ДВРСТ	43 пацієнтів із ХРС (39 оцінених)	Застосування НОСІ 30 мл два рази на добу використанням пристрою Salicid	Через 1, 2, 4 та 8 тижнів: • Оцінка згідно з SNOT-20 • RSDI • Ендоскопія (Оцінка за шкалою ЛК) • Побічні явища	Застосування низької концентрації НОСІ порівняно з розчином натрію хлориду призвело до значного зменшення результатів за SNOT-20 через 2 та 4 тижні • Жоден з інших результатів • Побічних явищ, пов'язаних із лікуванням, не виникало
Farag 2013 <sup>(160)</sup>	Просте сліпе після проведення операції	40 пацієнтів із РКД, ХРС безпосереднь о проведення операції	120 мл гіпертонічного розчину натрію хлориду 3 д.д. протягом 4 місяців після проведення операції	• Оцінка згідно з RSOM-31 • Оцінка згідно з SNOT-22 • Визначення порогу відчуття за допомогою розчину дитячого шампуню 1% протягом 4 місяців після проведення операції	• Відзначалося значне зменшення в оцінках для SNOT-22 та RSOM-31 за межами нормальної тривалості для обох видів лікування, але без різниці між видами лікування • Порогові значення ФЕС показали покращення, але без різниці між видами лікування • У групі застосування дитячого шампуню повідомлялося про виникнення значно більшої кількості побічних ефектів та велику кількість пацієнтів, які припинили застосування розчину
Pigret 1996 <sup>(183)</sup>	Просте сліпе після проведення операції	20 пацієнтів із РКД, ХРС з НП етмоїдектомії	Застосування морської води під тиском (об'єм незрозумілий) 3 д.д. 10 мл розчину натрію хлориду плюс бензододециніум (антисептичний засіб) плюс олеосорбат (муколітичний засіб)	• Маса залишкових кірок через 21±2 днів у виділеннях через 21±2 днів • Візуальна аналогова шкала для назальної обструкції, ринореї, каосмії та відчуття болю в ділянці обличчя	Значної різниці не спостерігалось, хоча середня маса залишкової кірки була вище у групі застосування морської води під тиском (1,756 ± 688 мг), ніж у групі застосування антисептичного засобу/муколітичного засобу групи (932 ± 414 мг)

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
-------------	--------	----------	--------	------------	------------

(n=10) 3 д.д.

ДВРСТ — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; ЛК — Лунд-Кеннеді; ФЕС — фенілетіловий спирт; RSDI — індекс порушення життєдіяльності внаслідок риносинуситу; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; RSOM-31 — шкала оцінки результатів лікування риносинуситу за 31 запитанням.

Таблиця 6.1.11.6. Промивання розчином натрію хлориду з додаванням натрію гіалуронату для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати	
Mozzanica 2019 <sup>(166)</sup>	ДВРСТ	56 пацієнтів із ХРС без НП після проведення операції	• розчину натрію хлориду два рази протягом 6 тижнів (n=26) • Розчин натрію хлориду два рази на добу протягом 6 тижнів (n=30)	250 мл натрію гіалуронату з 9 мг натрію хлориду	Через 3 та 6 тижнів після операції: • Оцінка згідно з SNOT-22 • NOSE • Симптоми (ВАШ) • Оцінка за шкалою ЛК	• Різниця в оцінках згідно SNOT-22, NOSE, оцінках проявів симптомів та загальної оцінки за шкалою ЛК через 6 тижнів не спостерігалось • Значно кращий результат за шкалою NOSE спостерігався через 3 тижні в групі застосування натрію гіалуронату • Значно кращий результат стосовно головного болю та порушення відчуття запахів спостерігалось через 3 тижні в групі застосування натрію гіалуронату • Спостерігалось значно менше утворення рубців (3 та 6 тижнів), кірок (3 тижнів) та виділень (6 тижнів)
Cantone 2016 <sup>(191)</sup>	ДВРСТ	80 пацієнтів із ХРС (40 із алергією та 40 без алергії)	• високомолекулярного натрію гіалуронату в розчині натрію хлориду застосовували два рази на день впродовж 15 послідовних днів на місяць протягом 3 місяців підряд з використанням ампули небулайзера для назального душу (n=40) • 2 мл розчину натрію хлориду застосовували два рази на день протягом 15 послідовних днів на місяць протягом 3 місяців підряд з використанням ампули небулайзера для назального душу (n=40)	9 мг (3 мл) натрію гіалуронату в розчині натрію хлориду	Через 3 місяці: • Оцінка згідно з SF-36 • Оцінка згідно з SNOT-22 • Обструкція (ВАШ) • Виділення з носа (ВАШ) • Оцінка за шкалою ЛК	Спостерігалися значно кращі результати застосування натрію гіалуронату, ніж натрію хлориду, а також для MFNS стосовно: • Оцінка згідно з SF36 • Оцінка згідно з SNOT-22 • Обструкція (ВАШ) • Виділення з носа (ВАШ) • Оцінка за шкалою ЛК

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
			Усі пацієнти використовували назальний спрей на основі мометазону фуоат у дозі 200 мкг один раз на добу протягом 3 місяців		
Cantone 2014 <sup>(185)</sup>	ДВРСТ	124 ХРСзНП (122 оцінених), після проведення операції	із • Інтраназальне розпилення за допомогою небулайзера 9 мг натрію гіалуронату (3 мл) плюс розчину натрія хлориду (2 мл) два рази на добу протягом 30 днів (n=62) • Інтраназальне розпилення натрія хлориду за допомогою небулайзера (5 мл) два рази на добу протягом 30 днів (n=60)	Через 30 днів після проведення операції: • Оцінка згідно з SF-36 • Оцінка згідно з SNOT-22 • Симптоми (ВАШ) • Оцінка ендоскопії	Спостерігалися значно кращі результати застосування натрію гіалуронату, ніж натрія хлориду стосовно: • Оцінка згідно з SF36 • Оцінка згідно з SNOT-22 • Загальні симптоми (ВАШ) • Оцінка ендоскопії
Casale, 2014 <sup>(167)</sup>	РКД (просте сліпе?)	33 пацієнтів із ХРС після проведення операції	• Розпилення за допомогою небулайзера 3 мл, що містять 9 мг назальних смивів натрію гіалуронату плюс натрію хлориду два рази на добу протягом 1 місяця (n=18) • Розпилення за допомогою небулайзера 5 мл натрію хлориду два рази на добу протягом 1 місяця (n=15)	Через 2 та 4 тижнів після операції: • Опитувальник при ХРС • Візуальна аналогова шкала (ВАШ) • Назальна ендоскопія	• Оцінка гіалуронату за ВАШ була значно нижче, ніж натрію хлориду через 2 та 4 тижні • Оцінка ХРС була значно нижче, ніж натрію хлориду через 2 та 4 тижні • Спостерігалось значно менше утворення кірок, набряків та виділень
Gelardi 2013 <sup>(186)</sup>	РКД (просте сліпе?)	36 ХРСзНП після проведення операції	із • Інтраназальне розпилення 9 мг натрію гіалуронату в 3 мл два рази на добу протягом 30 днів (n=19) • Інтраназальне розпилення 5 мл натрія хлориду за допомогою небулайзера два рази на добу протягом 30 днів (n=17)	Через 30 днів після проведення операції: • Назальна обструкція, відчуття печіння, сухість слизової (ВАШ) • Наявність або відсутність ринореї • Час мукоциліарного кліренсу • Наявність ексудату при ендоскопії	У групі застосування натрію гіалуронату, порівняно з натрію хлоридом, відзначалося: • Значно швидший мукоциліарний кліренс • Менша частота ринореї • Менша вираженість назальної обструкції • Менша частота виявлення ексудату при ендоскопії • Краща переносимість
Macchi 2013 <sup>(168)</sup>	ДВРСТ	46 пацієнтів із ХРСзНП після	• Розпилення за допомогою небулайзера 6 мл, що містять 9 мг	Через 3 місяці після проведення операції: • Частота проявів симптомів	Спостерігалися значно кращі результати застосування натрію гіалуронату, ніж натрія

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати	
		проведення операції	назальних плюс гіалуронату 15 днів/міс 3 місяців (n=23)	смивів натрію протягом 15 днів/міс впродовж 3 місяців (n=23)	Ендоскопія Цитологія Біоплівка	хлориду стосовно: • Назальне диспное (обструкція?) • Нормальна слизова оболонка • Відсутність виділень

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; DBPCT — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; LK — Лунд-Кеннеді; MFNS — назальний спрей на основі мометазону фураат; NOSE — шкала оцінки симптомів назальної обструкції; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; SF- 36 — Короткий опитувальник для оцінки якості життя на 36 питань; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; ВАШ — візуальна аналогова шкала.

Таблиця 6.1.11.7. Промивання розчином натрію хлориду з додаванням меду для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Ooi 2019 <sup>(176)</sup>	Просте сліпе (з маскуванням даних для дослідника а) плацебо-контрольоване дослідження	25 пацієнтів із рецидивуючим ХРС	• 14 днів два рази на добу 16,5% лісового меду манука + розчину для синоназального промивання метилгліоксалем • 14 днів два рази на добу розчину для синоназального промивання з натрію хлоридом В обох групах пацієнти отримували антибіотики, спрямовані проти культур	Через 14 днів: • Оцінка згідно з SNOT-22 • Оцінка симптомів (ВАШ) • Ендоскопія (Оцінка за шкалою ЛК) • Мікробіологічне дослідження • Побічні явища	• Значної різниці в оцінці згідно з SNOT-22, симптомів, оцінці за шкалою ЛК, бактеріологічних досліджень або побічних явищах не спостерігалось
Lee 2016 <sup>(169)</sup>	Просте сліпе (з маскуванням даних для дослідника а) плацебо-контрольоване дослідження	49 пацієнтів із ХРС (42 проаналізовано) після проведення операції	• 120 мл натрію хлориду, що містить 12 мг лісового меду манука два рази на добу протягом 30 днів • 120 мл натрію хлориду два рази на добу протягом 30 днів • Усі пацієнти отримували пероральні антибіотики, спрямовані проти культур, та/або стероїди протягом 3 тижнів та/або промивання пазух великими об'ємами топічних стероїдів (будесонід 0,5 мг/2 мл флакон або 0,6 мг/2 мл капсули, 0,5 пляшки на кожную ніздрю два рази на добу) для лікування поліпів або запалення протягом 30 днів. • Дозу будесоніду визначали на моменти виписування рецепта пацієнту; якщо страховка покривала його, то використовували флакон із дозою 0,5 мг/2 мл, а якщо	Через 30 днів: • Оцінка згідно з SNOT-22 • Оцінка ендоскопії за шкалою ЛК • Бактеріальна культура	• Значної різниці між групами не спостерігалось • У підгрупі без антибіотиків, застосування лісового меду манука значно зменшувало кількість бактерій

Hashemia n 2015 <sup>(170)</sup>	DBPCT	64 пацієнти із ХРС після проведення операції (53 проаналізовано)	ні — капсули з дозою 0,6 мг/2 мл.	По 2 впорскування назального спрею в кожну ніздрю два рази на добу (n=27)	По 2 впорскування плацебо в кожну ніздрю два рази на добу (n=26)	Через 60 днів: Оцінка згідно з SNOT-22 КТ сканування Оцінка ендоскопії (0–8)	Значної різниці між групами не спостерігалось
			Усі пацієнти отримували цефіксим 400 мг один раз на добу протягом 10 днів після операції та були проінструктовані про необхідність промивати носові порожнини розчином натрію хлориду три рази на добу, а потім використовувати назальний спрей на основі флутиказону (50 мкг) два рази на добу.				

ХРС — хронічний риносинусит; LK — Лунд-Кеннеді; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; UPSIT — Тест Пенсильванського університету на розпізнавання запахів; ВАШ — візуальна аналогова шкала.

Таблиця 6.1.11.8. Промивання розчином натрію хлориду з додаванням ксилітолу для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Lin 2017 <sup>(180)</sup>	DBPCT	30 пацієнтів із ХРС (25 оцінених)	• 240 мл води, що містить 12 г ксилітолу (n=13) • 240 мл натрію хлориду один раз на добу протягом 30 днів • 3 дні періоду «відмивання» між методами лікування (n=12)	Через 30 днів: Оцінка згідно з SNOT-22 ВАШ (симптоми) • Назальний NO • iNOS мРНК у праву гайморову пазуху	Через 30 днів у групі застосування ксилітолу відзначалися значно кращі результати, ніж у групі натрію хлориду, стосовно: • Оцінка згідно з SNOT-22 • ВАШ (симптоми) • Назальний NO • Введення iNOS
Weissman 2011 <sup>(181)</sup>	DBPC перехресне дослідження	20 пацієнтів із ХРС (15 оцінених)	• 240 мл води, що містить 12 г ксилітолу, один раз на добу протягом 10 днів (n=20) • 240 мл натрію хлориду один раз на добу протягом 10 днів, 3 дні періоду «відмивання» між методами лікування (n=20)	• Зміни в SNOT-20 порівняно з вихідним рівнем • Зміни в ВАШ (загальне відчуття стану носа/носових пазух) порівняно з вихідним рівнем	Значно більше зменшення оцінки в SNOT-20 у групі застосування ксилітолу порівняно з групою натрію хлориду. Різниця за оцінкою ВАШ не спостерігалась

ХРС — хронічний риносинусит; DBPCT — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; DBPCT — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; iNOS — індукований оксид азоту; мРНК — матрична рибонуклеїнова кислота; NO — оксид азоту; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; ВАШ — візуальна аналогова шкала.

Таблиця 6.1.11.9. Промивання розчином натрію хлориду з додаванням декспантенолу для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Tantilipikorn 2012 <sup>(171)</sup>	ДВРСТ	50	• Назальний спрей на основі декспантенолу 4 рази на добу протягом 6 тижнів (n=25) • Назальний спрей на основі натрію хлориду 4 рази на добу протягом 6 тижнів (n=25)	• Назальний спрей на основі декспантенолу 4 рази на добу протягом 6 тижнів • Час мукоциліарного кліренсу через 6 тижнів	• % пацієнтів із проявами симптомів спостерігалось • % пацієнтів із відхиленнями, виявленими при ендоскопії, через 2, 4 та 6 тижнів • Для більшості та ознак відмінностей не спостерігалось • Назальний спрей на основі декспантенолу мав переважну ефективність порівняно з назальним спреєм на основі розчину натрію хлориду стосовно покращення мукоциліарного кліренсу та відчуття запахів через 6 тижнів та менший ефект стосовно виділень з носа
Foosanant 2008 <sup>(187)</sup>	РКД	128	• Декспантенол у назальному спреї (110 оцінених) морської води, після проведення ніздрю два рази на добу протягом 4 тижнів • Промивання носа розчином натрію хлориду (об'єм незрозумілий) два рази на добу протягом 4 тижнів	Через 1, 2, 3, 4, 6 та 12 тижнів: • Загальна оцінка назальних симптомів • Симптоми назальні кірки • Мукоциліарний кліренс (тільки через 4 тижні)	• Значної різниці в загальній оцінці назальних симптомів, назальних кірок були менші у групі застосування натрію хлориду), мукоциліарному кліренсі не спостерігалось (але для підгрупи ХРСбезНП) не спостерігалось

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; ДВРСТ — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження.

Таблиця 6.1.11.10. Промивання розчином натрію хлориду з додаванням гіалуронату для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Mozzanica 2019 <sup>(166)</sup>	ДВРСТ	56	• 250 мл розчину натрію хлориду плюс натрію гіалуронату на добу протягом 6 тижнів (n=26) • Розчин натрію хлориду два рази на добу протягом 6 тижнів (n=30)	Через 3 та 6 тижнів після операції: • Оцінка згідно з SNOT-22 • NOSE • Симптоми (ВАШ) • Оцінка за шкалою ЛК	• Різниця в оцінках згідно SNOT-22, NOSE, оцінках проявів симптомів та загальної оцінки за шкалою ЛК через 6 тижнів не спостерігалось • Значно кращий результат за шкалою NOSE спостерігався через 3 тижні в групі застосування натрію гіалуронату • Значно кращий результат стосовно головного болу та порушення відчуття запахів спостерігалось через 3 тижні в групі застосування натрію гіалуронату • Спостерігалось значно

Дослідження	Метод	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Cantone 2016 <sup>(191)</sup>	DBPC T	80 пацієнтів із ХРС (40 із алергією та 40 без алергії)	<ul style="list-style-type: none"> <li>9 мг високомолекулярного гіалуронату натрію застосовували два рази на день впродовж 15 послідовних днів на місяць протягом 3 місяців підряд з використанням ампули небулайзера для назального душу (n=40)</li> <li>2 мл розчину натрію хлориду застосовували два рази на день протягом 15 послідовних днів на місяць протягом 3 місяців підряд з використанням ампули небулайзера для назального душу (n=40)</li> <li>Усі пацієнти використовували MFNS у дозі 200 мкг один раз на добу протягом 3 місяців</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 3 місяці: Оцінка згідно з SF-36</li> <li>Оцінка згідно з SNOT-22</li> <li>Обструкція (ВАШ)</li> <li>Виділення з носа (ВАШ)</li> <li>Оцінка за шкалою ЛК</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>менше утворення рубців (3 та 6 тижнів), кірок (3 тижнів) та виділень (6 тижнів)</li> <li>Спостерігалися значно кращі результати застосування натрію гіалуронату, ніж натрію хлориду, а також для MFNS стосовно: <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка згідно з SF36</li> <li>Оцінка згідно з SNOT-22</li> <li>Обструкція (ВАШ)</li> <li>Виділення з носа (ВАШ)</li> <li>Оцінка за шкалою ЛК</li> </ul> </li> </ul>
Cantone 2014 <sup>(185)</sup>	DBPC T	124 із ХРСзНП (122 оцінених), після проведення операції	<ul style="list-style-type: none"> <li>Інтраназальне розпилення за допомогою небулайзера 9 мг натрію гіалуронату (3 мл) плюс розчину натрію хлориду (2 мл) два рази на добу протягом 30 днів (n=62)</li> <li>Інтраназальне розпилення натрію хлориду за допомогою небулайзера (5 мл) два рази на добу протягом 30 днів (n=60)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 30 днів після проведення операції: Оцінка згідно з SF-36</li> <li>Оцінка згідно з SNOT-22</li> <li>Симптоми (ВАШ)</li> <li>Оцінка ендоскопії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Спостерігалися значно кращі результати застосування натрію гіалуронату, ніж натрію хлориду стосовно: <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка згідно з SF36</li> <li>Оцінка згідно з SNOT-22</li> <li>Загальні симптоми (ВАШ)</li> <li>Оцінка ендоскопії</li> </ul> </li> </ul>
Casale, 2014 <sup>(167)</sup>	РКД (просте сліпе?)	33 пацієнтів із ХРС після проведення операції	<ul style="list-style-type: none"> <li>Розпилення за допомогою небулайзера 3 мл, що містять 9 мг назальних смивів натрію гіалуронату плюс натрію хлориду два рази на добу протягом 1 місяця (n=18)</li> <li>Розпилення за допомогою небулайзера 5 мл натрію хлориду два рази на добу протягом 1 місяця (n=15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 2 та 4 тижнів після операції: Опитувальник при ХРС</li> <li>Візуальна аналогова шкала (ВАШ)</li> <li>Назальна ендоскопія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка гіалуронату за ВАШ була значно нижче, ніж натрію хлориду через 2 та 4 тижні</li> <li>Оцінка ХРС була значно нижче, ніж натрію хлориду через 2 та 4 тижні</li> <li>Спостерігалось значно менше утворення кірок, набряків та виділень</li> </ul>
Gelardi 2013 <sup>(186)</sup>	РКД (просте сліпе?)	36 із ХРСзНП після проведення операції	<ul style="list-style-type: none"> <li>Інтраназальне розпилення 9 мг натрію гіалуронату в 3 мл два рази на добу протягом 30 днів (n=19)</li> <li>Інтраназальне розпилення 5 мл натрію хлориду за допомогою небулайзера два рази на добу протягом 30 днів (n=17)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 30 днів після проведення операції: Назальна обструкція, відчуття печіння, сухість слизової (ВАШ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>У групі застосування натрію гіалуронату, порівняно з натрію хлоридом, відзначалося: <ul style="list-style-type: none"> <li>Значно швидший мукоциліарний кліренс</li> <li>Менша частота ринореї</li> <li>Менша вираженість назальної обструкції</li> <li>Менша частота</li> </ul> </li> </ul>



Дослідження	Метод	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
			протягом 30 днів (n=17)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наявність або відсутність ринореї</li> <li>• Час мукоциліарного кліренсу</li> <li>• Наявність ексудату при ендоскопії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• виявлення ексудату при ендоскопії</li> <li>• Краща переносимість</li> </ul>
Macchi 2013 <sup>(168)</sup>	ДВРСТ	46 пацієнтів із ХРСзНП після проведення операції (n=23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Розпилення за допомогою небулайзера 6 мл, що містять 9 мг ХРСзНП плюс натрію гіалуронату протягом 15 днів/міс впродовж 3 місяців (n=23)</li> <li>• Розпилення за допомогою небулайзера 6 мл ізотонічного розчину натрію хлориду протягом 15 днів/міс впродовж 3 місяців (n=23)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Через 3 місяці після проведення операції: Частота проявів симптомів</li> <li>• Ендоскопія</li> <li>• Цитологія</li> <li>• Біопсія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спостерігалися значно кращі результати застосування натрію гіалуронату, ніж натрія хлориду стосовно: Назальне диспное (обструкція?)</li> <li>• Нормальна слизова оболонка</li> <li>• Відсутність виділень</li> </ul>

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; ДВРСТ — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; LK — Лунд-Кеннеді; MFNS — назальний спрей на основі мометазону фураат; NOSE — шкала оцінки симптомів назальної обструкції; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; Оцінка згідно з SF-36 — Короткий опитувальник для оцінки якості життя на 36 питань; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; ВАШ — візуальна аналогова шкала.

Таблиця 6.1.11.11. Термальна вода для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Ottaviano 2011 <sup>(197)</sup>	ДВРСТ	80 пацієнтів із ХРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сірчана, соляна, бромована, йодна (SSBI) термальна вода (5 мл 4 рази на добу протягом одного місяця (n=40))</li> <li>• Розчин натрію хлориду 5 мл 4 рази на добу протягом одного місяця (n=40)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Через 1 місяць: Назальна ендоскопія</li> <li>• Риноманометрія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Значної різниці між термальною водою та розчином натрію хлориду не спостерігалось</li> </ul>
Salami 2010 <sup>(873)</sup>	ДВРСТ	Вісімдесят пацієнтів із ХРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сірчану термальну воду, отриману з мінеральної води Табіано СПА (Tabiano SPA), застосовували як теплу інгаляцію (38°C на відстані 20 см від обличчя пацієнта протягом 10 хв) у поєднанні з промиваннями носа самою водою протягом 6 хвилин впродовж 12 днів (n=40)</li> <li>• Воду плацебо</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Через 12 днів та 3 місяці: Симптоми (ВАШ)</li> <li>• Клінічні параметри рецидиву</li> <li>• Назальний опір визначали за допомогою передньої риноманометрії</li> <li>• Мукоциліарний кліренс</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Через 12 днів та 3 місяці застосування термальної води, порівняно з плацебо, значно зменшувало симптоми (ВАШ)</li> <li>• Клінічні параметри рецидиву визначали за допомогою передньої риноманометрії</li> <li>• Мукоциліарний кліренс</li> </ul>

			(розчин натрію хлориду та сірки) застосовували як теплу інгаляцію (38°C на відстані 20 см від обличчя пацієнта протягом 10 хв) у поєднанні з промиваннями носа тією самою водою протягом 6 хвилин впродовж 12 днів (n=40)		
Passali 2008 <sup>(198)</sup>	РКД	55 пацієнтів із ХРС або рецидивним РС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назальний спрей на основі термальної води (сіл-бром-йод) 4 рази на добу (n=30) протягом 4 тижнів</li> <li>• Застосування спрею на основі розчину натрію хлориду (n=25) протягом 4 тижнів</li> </ul>	Через 4 тижні: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоми головного болю, ринореї, гіпосмії (0–3)</li> <li>• Назальна ендоскопія</li> <li>• Назальний опір визначали за допомогою передньої активної риноманометрії</li> <li>• Мукоциліарний кліренс</li> </ul>	Через 4 тижні спостерігалось значне зменшення оцінок при застосуванні назального спрею на основі термальної води, порівняно з розчином натрію хлориду, стосовно: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптомів</li> <li>• Назальної ендоскопії</li> <li>• Риноманометрії</li> <li>• Мукоциліарного кліренсу</li> </ul>
Passali 2008 <sup>(199)</sup>	РКД	120 пацієнтів із ХРС або рецидивним РС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кренотерапія (парові інгаляції, аерозолі та назальні пацієнтів із душі) з термальною (сольовою-бромідною-йодною водою) водою протягом 14 днів у термальних ваннах Сальсомаджоре</li> <li>• Назальні душі та аерозолі з розчином натрію хлориду два рази на добу протягом 14 днів у Ринологічному центрі ЛОР-клініки Сієнського університету.</li> </ul>	Через 2 тижні: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоми назальної обструкції, ринореї, нічних пробуджень</li> <li>• Відсоткова частка пацієнтів із гіпосмією</li> <li>• Назальної ендоскопії (закладеність, виділення)</li> <li>• Мукоциліарний кліренс</li> </ul>	Через 4 тижні спостерігалось значне зменшення оцінок при застосуванні назального спрею на основі термальної води, порівняно з розчином натрію хлориду, стосовно: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоми</li> <li>• Назальна ендоскопія</li> <li>• Мукоциліарний кліренс</li> <li>• Різниця у відсотковій частці пацієнтів із гіпосмією не спостерігалось</li> </ul>

ХРС — хронічний риносинусит; ДВРСТ — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; СПА; ВАШ — візуальна аналогова шкала.

За останнє десятиліття термальна вода привернула широку увагу як природний антибактеріальний засіб, а останнім часом як засіб, що попереджає утворення біоплівки, особливо в пародонтології.

Вона зменшує концентрацію солі в рідині, що вкриває поверхню дихальних шляхів, яка містить багато протимікробних речовин, які можуть сприяти покращенню вродженої імунної системи і у такий спосіб попереджати виникненню респіраторних інфекцій. Крім того, внаслідок порушення транспорту глюкози через клітинну мембрану та внутрішньоклітинного розщеплення цукру, ксилітол може пригнічувати ріст бактерій.

У двох невеликих дослідженнях аналізували ефективність промивання ксилітолом у лікування пацієнтів із ХРС<sup>(180, 181)</sup>. В обох дослідженнях повідомлялося про значний вплив ксилітолу, порівняно з натрію хлоридом, у зменшенні оцінок за SNOT та

загальних симптомів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Дослідження не можна було об'єднати у мета-аналіз через відсутні дані (Таблиця 6.1.11.8).

#### **6.1.11.5.5. Декспантенол у промиванні носа розчином натрію хлориду**

Декспантенол є аналогом пантотенової кислоти, який, як вважається, сприяє загоєнню ран<sup>(194)</sup>. Було показано, що він зменшує вираженість симптомів у пацієнтів із атрофічним ринітом<sup>(195)</sup>. У двох дослідженнях оцінювали вплив декспантенолу в розчині натрію хлориду<sup>(171, 187)</sup>. В обох дослідженнях не було показано впливу на більшість симптомів та ендоскопії, але переважну ефективність над плацебо стосовно мукоциліарного кліренсу (у дослідженні, проведеному Fooanant, були включені лише пацієнти з ХРСзНП) (Таблиця 6.1.11.9).

#### **6.1.11.5.6. Ксилоглюкан у промиванні носа розчином натрію хлориду**

Ксилоглюкан, природний полісахарид, отриманий з насіння тамаринду, має «муцин-подібну» молекулярну структуру, яка забезпечує мукоадгезивні властивості, що дозволяє препаратам ксилоглюкану діяти як бар'єр, здатний знижувати бактеріальне прилипання та інвазію, а також зберігати щільні контакти та параклітинний потік, що спостерігався в різних дослідженнях *in vitro* та *in vivo*<sup>(196)</sup>.

Є одне дослідження<sup>(182)</sup>, у якому оцінювали вплив назального спрею на основі ксилоглюкану, порівняно з розчином натрію хлориду, яке вказує, що застосування спрею на основі ксилоглюкану призводить до значного зменшення вираженості симптомів та ознак захворювання (Таблиця 6.1.11.10), на відміну від розчину натрію хлориду. Однак прямого порівняння між групами лікування не проводилося.

На закінчення, наявні обмежені докази того, що назальний спрей на основі ксилоглюкану може мати позитивний вплив на симптоми та ознаки захворювання в пацієнтів із ХРС [рівень 2b (ступінь якості доказів було зменшено через якість дослідження).

#### **6.1.11.5.7. Термальна вода**

У трьох італійських дослідженнях оцінювали застосування термальної води як розчину для промивання носа<sup>(197)</sup>, назального спрею<sup>(198)</sup> або як комбіноване лікування (парові інгаляції, аерозолі та назальні душі)<sup>(199)</sup> (Таблиця 6.1.11.11). Лише одне дослідження було подвійно сліпе<sup>(197)</sup>.

Подвійне сліпе дослідження, проведене в Оттавіано, не показало значної різниці між методами лікування (розраховано з наведених даних). Два інші дослідження показали значне зменшення вираженості симптомів, покращення назальної ендоскопії та назального мукоциліарного кліренсу. Дослідження були дуже низької якості, що ускладнювало висновки.

#### **6.1.11.6. Побічні ефекти**

Побічні ефекти від промивання розчином натрію хлориду виникають рідко, але включають місцеве подразнення, біль у вухах, головний біль, відчуття печіння в носі та виділення з носа. Було показано, що застосування дитячого шампуню сприяє формуванню закладеності та повторного розвитку втрати відчуття запахів.

#### **6.1.11.7. Висновки**

Є велика кількість досліджень, у яких оцінювали ефективність промивання носа. Однак якість досліджень не завжди дуже хороша, що ускладнює надання наполегливих рекомендацій. Однак, дані показали:

Промивання носа ізотонічним розчином натрію хлориду або лактатом Рінгера є ефективним у пацієнтів із ХРС.

Даних, щоб показати, що великий об'єм ефективніший, ніж назальний спрей, недостатньо.

Додавання ксилітолу, натрію гіалуронату та ксилоглюкану до розчину натрію хлориду для промивання носа може мати позитивний ефект. Додавання дитячого шампуню, меду або декспантенолу, а також більш високі температури та концентрації солі, не забезпечують додаткових переваг.

Координаційна група рекомендує проводити промивання носа розчином натрію хлориду з ізотонічним розчином натрію хлориду або лактотом Рінгера потенційно з додаванням ксилітолу, натрію гіалуронату та ксилоглюкану, та радить не застосовувати дитячий шампунь та гіпертонічні розчини натрію хлориду через побічні ефекти.

### 6.1.12. Лікування аспірином після десенсибілізації (АТАД) при N-ERD

#### 6.1.12.1. Стислий огляд доказів

Захворювання органів дихальної системи (N-ERD), спричинене застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), є хронічним еозинофільним, запальним захворюванням дихальних шляхів, що виникає в пацієнтів із бронхіальною астмою та/або ХРСЗНП, загострення симптомів якого спричинено застосуванням НПЗП, зокрема аспірином. Захворювання верхніх дихальних шляхів у пацієнтів із N-ERD зазвичай супроводжується ХРСЗНП. У середньому симптоми захворювання верхніх дихальних шляхів гірші, ступінь затемнення на знімках комп'ютерної томографії (КТ) та рецидив назальних поліпів після операції виникають частіше при N-ERD, ніж у пацієнтів зі стійкістю до НПЗП, що мають ХРСЗНП<sup>(200, 201)</sup>.

Варіанти лікування, переважно, ґрунтуються на суворому униканні застосування препаратів, що спричинили захворювання, та перехресно-реагуючих препаратів. Важливе навчання пацієнтів, оскільки респіраторні симптоми, спричинені застосуванням НПЗП, не обмежуються певним лікарським засобом, але й можуть виникати після прийому інших сильних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-1. Слабкі інгібітори ЦОГ-1 (парацетамол), а також переважні (мелоксикам, німесулід) та селективні (целекоксиб та еторикоксиб) інгібітори ЦОГ-2, зазвичай, добре переносяться більшістю пацієнтів із N-ERD<sup>(201)</sup>.

У пацієнтів із N-ERD, аспірин може спричинити період, тривалістю від 24 до 72 годин, під час якого пацієнти несприйнятливі до повторних доз аспірину і можуть відчувати клінічне покращення<sup>(202)</sup>. На підставі цього спостереження було розроблено декілька протоколів десенсибілізації до перорального та назального аспірину. Найбільш широко застосовується протокол десенсибілізації до перорального аспірину, розроблений клінікою ім. Скріппс, у якому, після поетапного збільшення дози, застосовують аспірин у дозі 625 мг перорально два рази на добу<sup>(203)</sup>. Процедури десенсибілізації можуть проводитись як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах, і повинні контролюватися досвідченим лікарем, але для забезпечення безпеки та ефективності десенсибілізації рекомендується дотримуватися одного з добре вивчених протоколів з поступовим збільшенням дози, принаймні з інтервалами 90–120 хв між дозами<sup>(203)</sup>.

Таблиця 6.1.12.1. АТАД у лікування пацієнтів із ХРС при N-ERD.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Mortazavi 2017 <sup>(204)</sup>	DBPCT	41	із • 650 мг аспірину два рази на добу протягом 38 місяців та 325 мг 27) через 6 місяців з того самого • неперенос препарату два рази на добу протягом місяців	• Оцінка згідно з SNOT-22 через 6 місяців • Оцінки симптомів (0–1 • Оцінка застосування засобів через 6 місяців	з У групі лікування аспірином порівняно з плацебо через 6 місяців: • Зменшення оцінки згідно з SNOT, оцінки симптомів, оцінки застосування лікарських





я	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Sommer 2015 <sup>(874)</sup>	Перехресне РКД	14 чутливих до аспірину пацієнтів (10 оцінених)	6 тижнів вмістом саліцилатів (n=10) • 6 тижнів звичайного раціону (n=10)	Оцінка згідно з SNOT-22 • Оцінка тяжкості назальних симптомів (NSSS) за шкалою Лунд-Кеннеді • POSE • Оцінка згідно з ACQ-7	Значних відмінностей, окрім POSE, не спостерігалось
Sommer 2016 <sup>(875)</sup>	Частково просте сліпе, перехресне РКД	30 чутливих до аспірину пацієнтів (27 оцінених) включно з пацієнтами групи <sup>(874)</sup>	6 тижнів вмістом саліцилатів (n=30) • 6 тижнів звичайного раціону (n=30)	Оцінка згідно з SNOT-22 • Оцінка тяжкості назальних симптомів (NSSS) за шкалою Лунд-Кеннеді • POSE • Оцінка згідно з ACQ-7	Усі параметри були значно кращі в пацієнтів, які дотримувалися дієти з низьким вмістом саліцилатів

РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; NSSS — Оцінка тяжкості назальних симптомів; LK — Лунд-Кеннеді; POSE — оцінка періопераційної ендоскопії пазух носа; ACQ — опитувальник для оцінки контролю симптомів астми.

Таблиця 6.1.12.4. Прасугрель для лікування пацієнтів із ХРС при N-ERD.

я	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Laidlaw 2018 <sup>(876)</sup>	DBPC перехресне дослідження	46 чутливих до аспірину пацієнтів (40 оцінених), скількох був ХРС	Дозі 5 мг/д пацієнтів із масою тіла <60 кг або дозі 10 мг/д пацієнтів із масою тіла >60 кг після насичення протягом 4 тижнів (n=40) • Плацебо протягом 4 тижнів (n=40)	Зміни в функції легень, рівня ейкозаноїдів у сечі, рівня триптази у плазмі, агрегатів тромбоцитів та активації лейкоцитів та активності тромбоцитів через 4 тижні	Суттєвих відмінностей не спостерігалось

ХРС — хронічний риносинусит; DBPC — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування.

### 6.1.12.2. Лікування аспірином після десенсибілізації до перорального аспірину

З моменту EPOS2012 було проведено чотири DBPC з лікуванням аспірином після десенсибілізації (ATAD) (Таблиця 6.1.1 2.1)<sup>(204-207)</sup>. Три з цих дослідження можна було об'єднати в мета-аналіз, щоб показати значущість результатів ATAD стосовно значного та клінічно значущого зменшення оцінки SNOT на 11,9 балів (згідно з SNOT-22)<sup>(204-206)</sup>. Аналіз об'єднаних даних оцінки SNOT показав значну перевагу у групі ATAD, порівняно з плацебо, (MD -0,54[- 0,76, -0,31], p=0,00001, три дослідження, 85 пацієнтів). Значення I2 становило 0%. У цьому аналізі для оцінки використовували середні оцінки за SNOT-20 та SNOT-22 (тобто оцінки за SNOT-22 були розділені на 22, а оцінки за SNOT-20 були розділені на 20) (Рисунок 6.1.12.1.).

Також у двох дослідженнях із тієї самої групи повідомлялося про значне зменшення вираженості загальних симптомів.

Аналіз об'єднаних даних загальної оцінки симптомів (загальний бал 27) показав значну перевагу у групі АТАД, порівняно з плацебо (MD -3,51 [-5,2-, -1,81],  $p=0,0001$ , два дослідження, 70 пацієнтів) (Рисунок 6.1.12.2.) та об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) (MD 6,43 [3,26-, 9,61],  $p=0,0001$ , два дослідження, 70 пацієнтів) (Рисунок 6.1.12.3.).

Лікування аспірином після десенсибілізації (АТАД) до перорального аспірину є ефективним у покращенні якості життя та зменшенні загальної оцінки назальних симптомів у пацієнтів із N-ERD.

Дослідження, проведене Fruth<sup>(207)</sup>, було цікаве 36-місячним періодом подальшого спостереження. На жаль, 39 із 70 пацієнтів, 18 групи застосування аспірину та 21 групи плацебо припинили лікування в цей період, хоча всі не через побічні ефекти аспірину.

У пацієнтів, які закінчили повний період подальшого спостереження, спостерігалася тенденція до меншої кількості рецидивів поліпів у групі АТАД, порівняно з плацебо, а також у групі АТАД було значно менше носових та навколосових скарг, менший вплив носових та навколосових скарг на якість життя та загальний стан здоров'я.

Рисунок 6.1.12.1. Лісова діаграма впливу АТАД порівняно зі стандартною монотерапією на оцінку за SNOT через шість місяців після початку лікування в пацієнтів із ХРСЗНП.

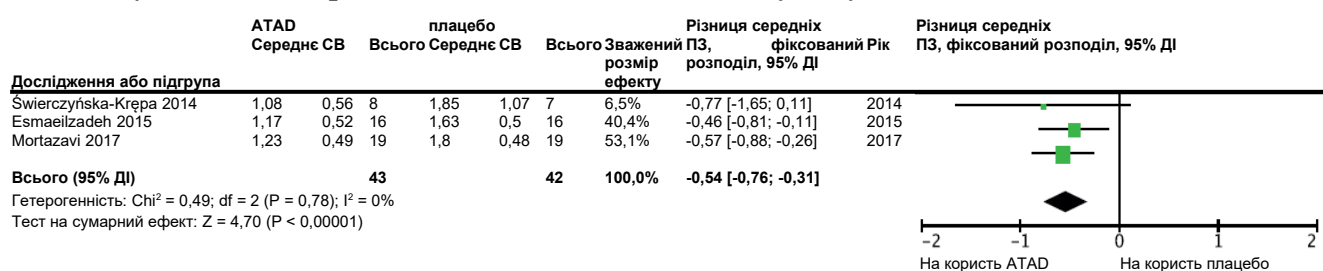


Рисунок 6.1.12.2. Лісова діаграма впливу АТАД порівняно зі стандартною монотерапією на оцінку симптомів через шість місяців після початку лікування в пацієнтів із ХРСЗНП.

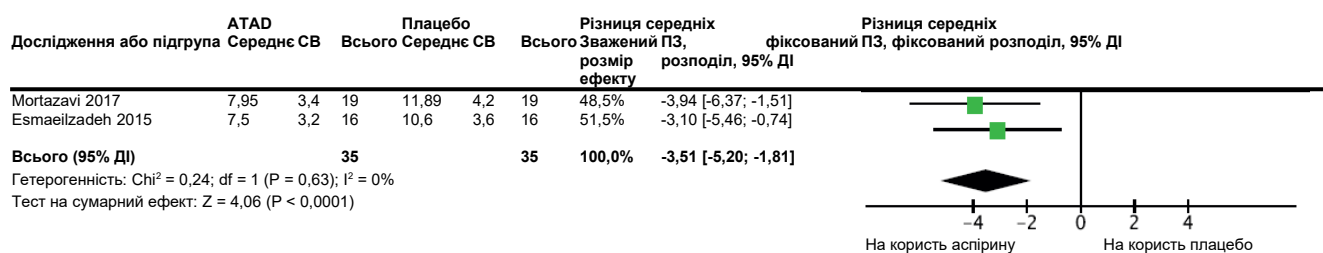
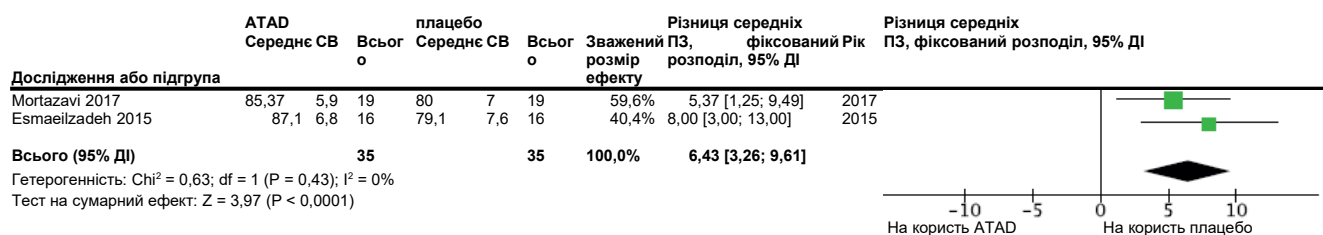


Рисунок 6.1.12.3. Лісова діаграма впливу АТАД порівняно зі стандартною монотерапією на ОФВ1 через шість місяців після початку лікування в пацієнтів із ХРСЗНП.



### 6.1.12.3. Лікування аспірином після десенсибілізації розчином лізин-аспірину

Назальне введення лізин-аспірину знижує ризик виникнення тяжких реакцій гіперчутливості та частоти побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту,



пов'язаних з десенсибілізацією пероральним аспірином. У деяких ретроспективних дослідженнях повідомляється про клінічну користь назального лікування розчином лізин-аспірину<sup>(208-210)</sup>. У рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, перехресному дослідженні пацієнти з N-ERD з позитивною реакцією на назальне введення розчину лізин-аспірину, отримували 16 мг назального розчину лізин-аспірину або плацебо кожні 48 годин протягом шести місяців. З 22 пацієнтів, які були зараховані до дослідження, 11 відповідали критеріям для аналізу. Багатофакторний аналіз вимірюваних параметрів не виявив значної клінічної користі для пацієнтів, які отримували місцевий розчин лізин-аспірину, порівняно з плацебо<sup>(211)</sup> (Таблиця 6.1.12.2).

#### **6.1.12.4. Дієти**

Нещодавно в двох перехресних РКД оцінювали вплив дієти з низьким вмістом саліцилатів на якість життя, пов'язану з станом носових пазух (SNOT-22) та бронхіальною астмою (ACQ-7). Друге дослідження містило дані з першого дослідження. Друге дослідження показало значне і клінічно значуще покращення за SNOT22 (15,5 балів) та ACQ-7 (5 балів).

Також оцінки за шкалою оцінки тяжкості назальних симптомів, шкалою Лунд-Кеннеді та POSE показали значно кращі результати для дієти з низьким вмістом саліцилатів, ніж звичайного раціону харчування (Таблиця 6.1.12.3). Крім того проводилося когортне дослідження впливу дієти з високим вмістом омега-3/низьким вмістом омега-6 на лікування респіраторного захворювання, спричиненого застосуванням аспірину (AERD)<sup>(212)</sup>. Автори дійшли висновку, що дієти з високим вмістом омега-3/низьким вмістом омега-6 можуть бути відповідним допоміжним варіантом лікування пацієнтів з AERD.

#### **6.1.12.5. Прасугрель**

Нарешті, було проведено DBPC перехресне дослідження з використанням препарату Прасугрель. Прасугрель — це інгібітор тромбоцитів та незворотний антагоніст рецепторів АДФ P2Y<sub>12</sub>. Дослідження не показало значного впливу на зміни в провокаційній дозі аспірину або функції легень (Таблиця 6.1.12.4).

#### **6.1.12.6. Побічні ефекти АТАД**

АТАД пов'язується з виникненням побічних ефектів (переважно з боку шлунково-кишкового тракту), а частота виникнення несприятливих симптомів, пов'язаних з прийомом аспірину, становить від 0% до 34%<sup>(201)</sup>.

Щоб зменшити частоту виникнення побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням аспірином, слід запровадити необхідні профілактичні заходи (ерадикація *Helicobacter pylori*, ППП та H<sub>2</sub>-блокатори) та продовжувати їх під час лікування<sup>(201)</sup>.

#### **6.1.12.7. Висновки**

Пероральне АТАД виявилось значно ефективніше та клінічно відповідне, ніж плацебо, в покращенні ЯЖ (визначено за SNOT) та загальною оцінкою назальних симптомів у пацієнтів із N-ERD. Однак зміни в SNOT від лікування пероральним АТАД, порівняно з плацебо, не досягли клінічної важливої середньої різниці (CIMD) (MD - 0,54[-0,76, -0,31], p=0,00001, три дослідження, 85 пацієнтів). Застосування АТАД зменшувало вираженість симптомів через шість місяців порівняно з плацебо (з MD -3,51 [-5,2-, -1,81], p=0,0001, два дослідження, 70 пацієнтів за шкалою з 27), ОФВ1 показало значне зменшення симптомів порівняно з плацебо; дані були узгоджені. Однак застосування АТАД пов'язано з виникнення значних побічних ефектів, а ризики неприйняття препарату суворо щодня, накладають тягар на пацієнта та особу, які здійснює догляд. На основі цих даних, координаційна група EPOS2020 припускає, що

АТАД може бути лікуванням пацієнтів з NR-ERD із ХРСЗНП, коли є впевненість у відповідності пацієнта критеріям такого лікування.

Лізин-аспірин та інгібітори тромбоцитів (як-от Прасугрель) не показали свою ефективність в лікуванні пацієнтів із ХРСЗНП з NR-ERD і їхнє застосування не рекомендується. Дієти, як-от дієта з низьким вмістом саліцилатів, покращували оцінку ендоскопії та можуть полегшувати симптоми порівняно зі звичайним раціоном харчування в пацієнтів із N-ERD.

Однак, якість даних наразі недостатня для подальших висновків.

### 6.1.13. Протигрибкові препарати

#### 6.1.13.1. Вступ

Хоча етіологія хронічного риносинуситу до кінця не вивчена, вона може включати порушення в реакції господаря на подразники, симбіотичні та патогенні організми і алергени. Існує багато суперечок щодо ролі грибків в етіології хронічного риносинуситу. Наявність грибка в носовій порожнині може бути продемонстрована майже в усіх хворих і нормальних пазухах<sup>(213-215)</sup>. Хоча гриби повсюдно поширені в нашому середовищі, існує кілька форм захворювання пазух, які пов'язані з грибками як патогенами. Проте, замість грибків, що визначають процес захворювання, клінічний прояв зазвичай визначається імунним станом господаря. Роль протигрибкової терапії у встановленні зв'язку ХРС із грибками узагальнена в розділі «РС, пов'язаний з грибками» (Розділ 9.6). У цьому розділі наведено резюме ролі протигрибкових препаратів у встановленні ХРСЗНП та ХРСбезНП.

Ґрунтуючись на виявленні грибків і наявності алергічного слизу майже у всіх пацієнтів з хронічним риносинуситом, Ронікау та співавтори припустили, що ХРС зазвичай спричиняється нерегульованою, але IgE-незалежною імунною відповіддю на грибові елементи, присутні на поверхні слизової оболонки<sup>(213)</sup>.

Рисунок 6.1.13.1. Лісова діаграма впливу місцевого протигрибкового лікування порівняно з плацебо на оцінку за SNOT у пацієнтів із ХРСЗНП після 2–3 місяців лікування.

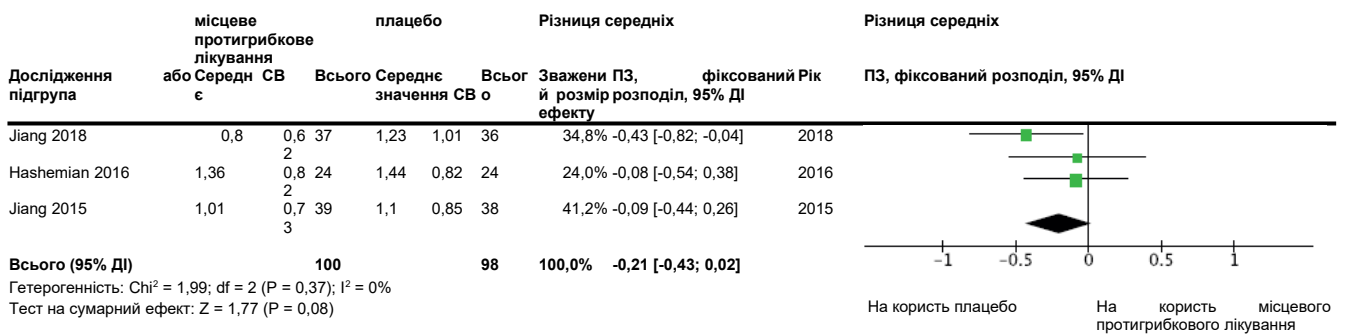


Рисунок 6.1.13.2. Лісова діаграма впливу місцевого протигрибкового лікування порівняно з плацебо на загальну оцінку симптомів у пацієнтів із ХРСЗНП після 2–3 місяців лікування.

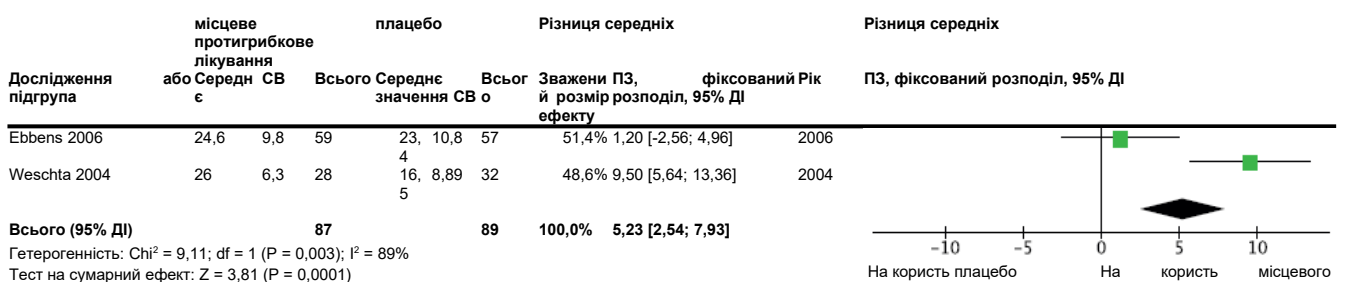


Рисунок 6.1.13.3. Лісова діаграма впливу місцевого протигрибкового лікування порівняно з плацебо на оцінку назальної ендоскопії у пацієнтів із ХРСзНП після 2–3 місяців лікування.

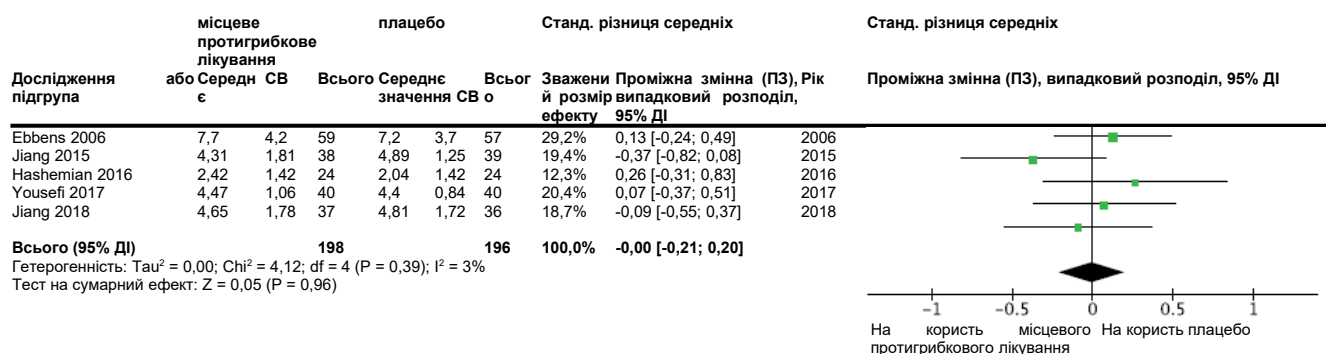
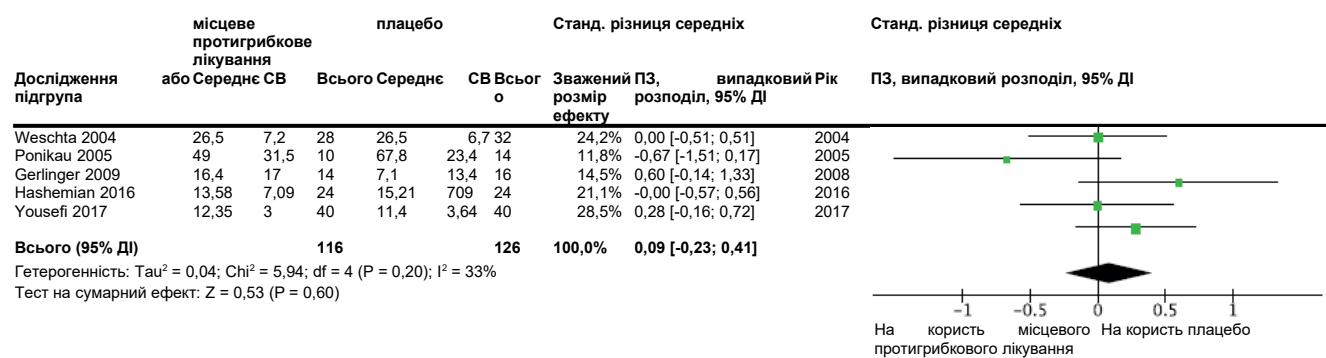


Рисунок 6.1.13.4. Лісова діаграма впливу місцевого протигрибкового лікування порівняно з плацебо на КТ сканування в пацієнтів із ХРСзНП після 2–3 місяців лікування



Таблиця 6.1.13.1. Місцеве протигрибкове лікування для лікування пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Jiang 2018 <sup>(227)</sup>	ДВРСТ	79 пацієнтів із ХРС (26 із ХРСзНП) (73 завершили дослідження), починаючи через 1 місяць після FESS	• 50 мл амфотерицину В у дозі 200 мкг/мл на добу (n=37) протягом 2 місяців • 50 мл розчину натрію хлориду (n=36)	• Оцінка згідно з тайванським SNOT-22 через 2 місяці • Оцінка ендоскопії через 2 місяці • Тест на відчуття запахів через 2 місяці • Тест на проходження сахарину через 2 місяці • Бактеріальна культура через 2 місяці	Суттєвих відмінностей не спостерігалось стосовно жодного результату 3
Yousefi 2017 <sup>(226)</sup>	ДВРСТ	80 пацієнтів із ХРС (40 із ХРСзНП)	• 10 мл (по 5 мл на добу) амфотерицину В у дозі 200 мкг/мл два рази на добу (добова доза — 8 мг) протягом 3 місяців • 10 мл плацебо (по 5 мл на добу) протягом 3 місяців	• Оцінка згідно з RSOM-31 через 3 місяців • Оцінка симптомів за шкалою ВАШ	Суттєвих відмінностей не спостерігалось стосовно жодного результату, 3

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
			на ніздрю) два рази на добу протягом 3 місяців	(стосовно закладеності носа, постназального затікання, погіршення відчуття запахів та відчуття болю в ділянці обличчя) через 3 місяці	окрім відчуття болю в ділянці обличчя, оцінка якого була краще в групі лікування амфотерицином
Hashemian 2016 <sup>(219)</sup>	ДВРСТ	54 пацієнти з ХРС (21 із ХРСзНП) завершили дослідження)	• 12 крапель на добу, із назальні краплі на основі флуконазолу 2 рази на добу протягом 8 тижнів (n = 27) • Назальні краплі на основі плацебо (12 крапель на добу, 2 рази на добу) протягом 8 тижнів (n = 27)	• Оцінка за SNOT-20 через 8 тижнів • Оцінка ендоскопії через 8 тижнів • Результат КТ сканування через 8 тижнів • Побічні ефекти	Суттєвих відмінностей не спостерігалось стосовно жодного результату
Jiang 2015 <sup>(225)</sup>	ДВРСТ	87 пацієнтів із ХРС (33 із ХРСзНП) завершили дослідження), починаючи через 1 місяць після FESS	• 50 мл амфотерицину В у дозі 100 мкг/мл у кожную ніздрю один раз на добу (n=37) протягом 2 місяців • 50 мл розчину натрію хлориду (n=36)	• Оцінка згідно з тайванським SNOT-22 через 2 місяці • Оцінка ендоскопії через 2 місяці • Тест на відчуття запахів через 2 місяці • Тест на проходження сахарину через 2 місяці • Бактеріальна культура через 2 місяці	Суттєвих відмінностей не спостерігалось стосовно жодного результату
Gerlinger 2009 <sup>(224)</sup>	ДВРСТ	33 пацієнти із ХРСзНП (30 завершили дослідження), безпосередньо після FESS	• Назальний спрей на основі амфотерицину В (5 мг/мл), по 2 впорскування в кожную ніздрю (100 мкл на кожную ніздрю), два рази на добу (загальна добова доза = 4,8 мг) протягом 8 тижнів (n=16) • Назальний спрей плацебо (0,2 мг/мл розчину хлориду акрифлавіну) протягом 8 тижнів (n=17)	• Результат КТ сканування через 8 тижнів • SNAQ-11 <sup>(877)</sup> через 8 тижнів • Назальна ендоскопія через 8 тижнів	Суттєвих відмінностей не спостерігалось стосовно жодного результату
Liang 2008 <sup>(223)</sup>	ДВРСТ	70 із ХРСбезНП (64 завершили дослідження)	• 250 мл амфотерицину В (що містить 10 мг амфотерицину В) в кожную ніздрю один раз на добу (загальна добова доза = 20 мг) протягом 4 тижнів (n=35)	• Оцінка згідно з китайським RSOM-31 через 2 та 4 тижні • Ендоскопія	Суттєвих відмінностей не спостерігалось стосовно жодного результату

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
Ebbens 2006 <sup>(222)</sup>	ДВРСТ	116 пацієнтів із ХРСзНП (111 завершили дослідження)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 мл плацебо в кожному ніздрю один раз на добу ((загальна добова доза = 20 мг) протягом 4 тижнів (n=35)</li> <li>• 25 мл амфотерицину В (100 мкг/мл) у 2,5% глюкози, що вводиться в кожному ніздрю два рази на добу протягом 13 тижнів (n=59) (добова доза — 10 мг)</li> <li>• Промивання носа плацебо (3,4 мл/л препарату Церневіт у 2,5% глюкози), що вводиться в кожному ніздрю два рази на добу протягом 13 тижнів (n=57)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Грибкові та бактеріальні культури</li> <li>• RSOM-31 через 13 тижнів</li> <li>• Загальна оцінка симптомів за шкалою ВАШ (сума всіх балів за шкалою ВАШ для закладеності носа, ринореї, відчуття болю в ділянці обличчя, постназального затікання та аносмії) через 13 тижнів</li> <li>• SF36 через 13 тижнів</li> <li>• Ендоскопія через 13 тижнів</li> <li>• PNIF через 13 тижнів</li> <li>• Рівні прозапальних цитокінів, хемокінів, а також факторів росту та альбуміну</li> <li>• Побічні ефекти</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Значущої різниці в інших вимірюваних параметрах не спостерігалось</li> </ul>
Ponikau 2005 <sup>(221)</sup>	ДВРСТ	30 пацієнтів із ХРС (24 завершили дослідження)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 мл розчину амфотерицину В (250 мкг/мл) в кожному ніздрю два рази на добу протягом 6 місяців (добова доза — 20 мг)</li> <li>• 20 мл розчину плацебо в кожному ніздрю два рази на добу протягом 6 місяців (n=15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка за SNOT-20 через 3 та 6 місяців</li> <li>• Оцінка ендоскопії через 3 та 6 місяців.</li> <li>• Результат КТ сканування через 6 місяців</li> <li>• Побічні ефекти</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Суттєвих відмінностей в оцінках за SNOT-20 через 3 та 6 місяців не відзначалося</li> <li>• Значно краща зміна порівняно з вихідним рівнем для ендоскопії через 3 та 6 місяців та КТ сканування через 6 місяців у групі застосування амфотерицину В, порівняно з плацебо</li> <li>• У 2 пацієнтів групи застосування амфотерицину В відзначалися скарги на відчуття печіння</li> </ul>
Weschta 2004 <sup>(220)</sup>	ДВРСТ	78 пацієнтів із ХРСзНП (60 основні)	Назальний спрей на основі амфотерицину	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка якості життя,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Значущої різниці за будь-</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
		завершили дослідження)	(3 мг/мл), по 2 впорскування в кожну ніздрю (200 мкл на кожну ніздрю), 4 рази на добу (загальна добова доза = 4,8 мг) протягом 8 тижнів (n=39)	пов'язаної риносинуситом (RQL) (0–36) через 8 тижнів <ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка</li> <li>Назальний спрей на основі плацебо: розчин натрію хлориду, що містить тартразин, хініну сульфат, 1-(4-сульфо-1-фенілазо)-2-нафтол-6-сульфоїкислоту, холін у розчині глюкози, по 2 рази на добу протягом 8 тижнів (n=39)</li> </ul>	з яким параметром, окрім оцінки симптомів, які були кращі в групі плацебо, ніж групи амфотерицину В, не спостерігалось
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка закладеності носа, болю в обличчя, відчуття запахів, виділень з носа, чхання через 8 тижнів</li> <li>Оцінка ендоскопії через 8 тижнів</li> <li>Результат КТ сканування через 8 тижнів</li> <li>Побічні явища</li> </ul>	

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; ДВРСТ — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване випробування; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; RSOM-31 — шкала оцінки результатів лікування риносинуситу за 31 запитанням; ВАШ — візуальна аналогова шкала; анти IgE — антиімунoglobулін Е; ІЛ — інтерлейкін; КТ — комп'ютерна томографія; МРТ — магнітно-резонансна томографія; SNAQ — Опитувальник для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; SF- 36 — Короткий опитувальник для оцінки якості життя на 36 питань; PNIF — пікова швидкість носового інспіраторного потоку; RQL — оцінка якості життя, пов'язаної з риносинуситом.

Отже, зменшення грибкового навантаження має впливати на ступінь тяжкості захворювання в усіх підтипах ХРС. Ця гіпотеза призвела до низки досліджень, як доказ цієї концепції грибкового запалення при ХРС. У цих дослідженнях пацієнти, які відповідали визначенням ААО-ННС або ЕРОС стосовно ХРС, були включені<sup>(216, 217)</sup> незалежно від наявності виявлених еозинофілів у слизовій оболонці та/або грибків. У цьому систематичному огляді досліджень оцінювалися пацієнти, які відповідали визначенням ААО-ННС або ЕРОС стосовно ХРС (з назальними поліпами або без них). Аналізи в підгрупах вивчали потенційні відмінності у всіх можливих випадках.

### 6.1.13.2. Топічний амфотерицин В

У більшості досліджень грибків при ХРС амфотерицин В застосовували місцево у формі назального спрею або промивання носа. Більшість пацієнтів, включених у ці дослідження, страждали від ХРСзНП. Однак про наявність назальних поліпів явно не повідомлялося у всіх випробуваннях. Нещодавно було опубліковано Кокранівський огляд, у якому оцінювали вплив топічного амфотерицину В при ХРС з назальними поліпами або без них, за виключенням пацієнтів, які нещодавно перенесли операцію<sup>(218)</sup>. Автори включили в огляд вісім досліджень (490 дорослих учасників).

Жодних досліджень, які б спеціально досліджували дію протигрибкових препаратів у пацієнтів з АFRS, не було включено (розділ 9.6.5.4). Було включено сім досліджень (437 учасників), у яких застосовували амфотерицин В (шість досліджень; 383 учасники). Автори дійшли висновку що, внаслідок наявності доказів дуже низької якості, немає впевненості, чи може місцева або системна протигрибкова терапія впливати на результати лікування в дорослих із ХРС порівняно з плацебо або відсутністю лікування. З огляду на виникнення побічних ефектів, автори дійшли висновку, що застосування

топічних протигрибкових препаратів може призвести до більшого місцевого подразнення порівняно з плацебо.

*Місцеві та системні протигрибкові засоби лікування не мають позитивного впливу на ЯЖ, симптоми та ознаки захворювання у пацієнтів із ХРС.*

Ми систематично переглядали літературу і включили дев'ять досліджень [627 пацієнтів із ХРС (373 із ХРСзНП; 567 пацієнтів із ХРС) завершили дослідження], місцеві протигрибкові засоби лікування, вісім досліджень, у яких порівнювали застосування амфотерицину В, а в одному дослідженні назальні краплі на основі флуконазолу<sup>(219)</sup> з плацебо (зазвичай розчин натрію хлориду жовтого кольору)<sup>(219-227)</sup> (Таблиця 6.1.13.1.).

Три дослідження включали пацієнтів із ХРСзНП<sup>(220, 222, 224)</sup>, одне дослідження<sup>(223)</sup> включало пацієнтів із ХРСбезНП, а інші дослідження вивчали змішані популяції або було незрозуміло з яким типом ХРС були включені пацієнти.

Обсяги та загальні добові дози місцевого протигрибкового лікування відрізнялися; ми також включили три дослідження<sup>(224, 225, 227)</sup>, які проводилися у післяопераційний період.

Жодне з досліджень не показало значної різниці стосовно загальних симптомів або ЯЖ на користь протигрибкових препаратів.

Три дослідження, у яких використовували SNOT (SNOT-22 або SNOT-20), можна було об'єднати в мета-аналіз (Рисунок 6.1.13.1).

Аналіз показав, що плацебо має більший вплив на оцінку згідно з SNOT, ніж місцеве протигрибкове лікування.

Два дослідження можна було об'єднати в мета-аналіз, який показував більш сприятливий результат стосовно симптоматики для плацебо, ніж для перорального протигрибкового лікування (Рисунок 6.1.13.2).

П'ять досліджень<sup>(219, 222, 225-227)</sup> можна було об'єднати в мета-аналіз, який оцінював вплив місцевого протигрибкового лікування на назальну ендоскопію.

Аналіз не показав різниці між місцевим протигрибковим лікуванням та плацебо (Рисунок 6.1.13.3).

Нарешті, п'ять досліджень можна також було об'єднати в мета-аналіз стосовно впливу місцевого протигрибкового лікування на ступінь затемнення на знімках КТ<sup>(219-221, 224, 226)</sup>. Цей аналіз також не показав значної різниці між двома варіантами лікування (Рисунок 6.1.13.4).

### **6.1.13.3. Системне протигрибкове лікування**

В одному дослідженні оцінювався вплив системного протигрибкового лікування тербінафіном порівняно з плацебо (53 учасники) та повідомлялося про відсутність або незначну відмінність між групами стосовно якості життя, пов'язаної з захворюванням, або оцінки ступеня тяжкості захворювання (обидва види доказів були низької якості)<sup>(886)</sup>. Системне протигрибкове лікування може призводити до виникнення більшої кількості гепатотоксичних явищ (ВР 3,35; 95% ДВ від 0,14 до 78,60), але меншої кількості порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ВР 0,37; 95% ДІ від 0,04 до 3,36), порівняно з плацебо, хоча докази були низької якості. У цьому дослідженні не була встановлена різниця в оцінці знімків КТ між групами. Загальну якість життя, пов'язану зі здоров'ям, та оцінку назальної ендоскопії не визначали.

### **6.1.13.4. Висновки**

Місцеві та системні протигрибкові засоби лікування не мають позитивного впливу на ЯЖ, симптоми та ознаки захворювання у пацієнтів із ХРС. Координаційний комітет EPOS2020 не рекомендує використовувати ці методи лікування пацієнтам із ХРС.

Координаційний комітет EPOS2020 не рекомендує застосовувати протигрибкові препарати при ХРС.

#### **6.1.14. Анти-IgE антитіла**

##### **6.1.14.1. Стислий огляд доказів**

Патофізіологія ХРСзНП характеризується помітним місцевим продукуванням IgE, що може сприяти хронічному запаленню шляхом постійної активації тучних клітин<sup>(228)</sup>. У двох рандомізованих клінічних дослідженнях<sup>(229, 230)</sup> досліджували роль омалізумабу, рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла, в лікуванні ХРС (Таблиця 6.1.14.1). Механізм дії омалізумабу включає його селективне зв'язування з вільним IgE, що знижує експресію рецепторів IgE на тучних клітинах, базофілах та дендритних клітинах та перешкоджає активації цих ефektorних клітин<sup>(229, 231, 232)</sup>.

У дослідженні, проведеному Gevaert та співавт.<sup>(229)</sup>, 24 пацієнти з ХРСзНП та супутньою бронхіальною астмою тривалістю більше двох років були рандомізовані до підшкірного введення від чотирьох до восьми доз омалізумабу або плацебо. Загальні рівні IgE у сироватці крові становили від 20 до 700 кОд/мл. Підшкірне введення від чотирьох до восьми доз омалізумабу не призводило до значного зменшення оцінок за шкалою RSOM-31 або SF-36. Але дані психічної оцінки згідно з SF-36 та опитувальником якості життя при астмі (AQLQ) продемонстрували значне покращення в групі застосування омалізумабу, водночас у групі плацебо значних змін не спостерігалось. Застосування анти-IgE антитіл призвело до значно менших оцінок симптомів стосовно закладеності носа ( $p=0,003$ ), передньої ринореї ( $p=0,003$ ), втрати відчуття запахів ( $p=0,004$ ), хрипів ( $p=0,02$ ) та диспноє ( $p=0,02$ ) порівняно з вихідним рівнем. Лікування анти-IgE антитілами не призвело до полегшення кашлю та покращення спірометричних результатів.

Лінійна змішана модель демонструвала меншу загальну оцінку назальних поліпів (NPS) у групі застосування омалізумабу порівняно з групою плацебо протягом усього періоду дослідження ( $p=0,2$ ). Оцінки за шкалою Лунд-Макей були значно кращі в групі застосування омалізумабу порівняно з групою плацебо ( $p=0,04$ ) стосовно рентгенівської візуалізації. Клінічні та рентгенографічні поліпшення після застосування анти-IgE антитіл були помітні незалежно від рівня IgE у сироватці крові. Через 16 тижнів спостерігалось зменшення загальної оцінки NPS у пацієнтів із алергією (-2,57;  $p=0,03$ ) та без алергії (-2,75;  $p=0,06$ ). Покращення оцінки КТ сканування за шкалою Лунд-Макей спостерігалось в пацієнтів із алергією (22,61;  $p=0,04$ ), але не спостерігалось в пацієнтів без алергії (20,66;  $p=0,75$ ). Навпаки, загальна оцінка AQLQ продемонструвала покращення в групі пацієнтів без алергії (259,4;  $p=0,03$ ), але не в групі пацієнтів із алергією (212,3;  $p=0,12$ ). Принаймні одне побічне явище спостерігалось в 22 з 23 (95,7%) включених у дослідження пацієнтів. Найчастішим побічним явищем повідомлялася гостра респіраторна вірусна інфекція в групі застосування омалізумабу, яка виникала частіше в групі лікування, ніж у групі контролю ( $p=0,02$ ). Через один рік після дослідження у одного пацієнта розвинулась смертельна лімфобластна лімфома в групі застосування омалізумабу. Варто зазначити, що чотири з восьми (50%) пацієнтів групи контролю були виключені з аналізу. Pinto та співавт.<sup>(230)</sup> провели рандомізоване, подвійно сліпе, плацебо-контрольоване дослідження застосування анти-IgE антитіл для лікування ХРС у 14 пацієнтів (12 з 14 з ХРСзНП), що не піддавався стандартному лікуванню. Загальний рівень IgE у сироватці крові учасників мав становити 30–700 МО/мл. Усі учасники отримували омалізумаб у дозі 0,016 мг/кг на МО підшкірно або плацебо кожні два–чотири тижні протягом шести місяців. Значної різниці в оцінках за шкалою SNOT-20 між видами лікування не відзначалось (медіана для омалізумабу -



5,5, плацебо -2,3;  $p < 0,60$ ). Зміна медіани оцінок за шкалою SNOT-20 протягом періоду дослідження відповідала клінічно значущому покращенню (що визначалося як принаймні 0,8) в групі застосування омалізумабу та відсутності клінічно значущих змін у групі плацебо (-1,05 порівняно з -0,20;  $p < 0,78$ ). Значної різниці між видами лікування стосовно будь-яких показників, окрім варіабельності (омалізумаб 9,4; плацебо 12,5;  $p < 0.05$ ) не спостерігалось. Так само не було статистичних відмінностей в загальній оцінках за Тестом Пенсильванського університету на розпізнавання запахів (UPSIT), оцінках назальної ендоскопії, затемнення пазух носа на знімках КТ, зміна медіани у відсотках еозинофілів при промиванні носа, медіана PNIF) та медіані загальної оцінки назальних симптомів між групами застосування омалізумабу та плацебо. Пацієнти, які отримували омалізумаб, використовували короткі курси стероїдів протягом дослідження (медіана 0 порівняно з 1,  $p < 0,043$ ) та меншу кількість антибіотиків (0 порівняно з 1,  $p < 0,32$ ) порівняно з плацебо.

Таблиця 6.1.14.1. Терапія анти-IgE антитілами для лікування пацієнтів із ХРСзНП.

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати	
Gevaert et al. 2013 <sup>(229)</sup>	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване, клінічне дослідження	24 пацієнти (>18 років) із ХРСзНП	• Один раз на 2 тижні/8 тижні/4 тижні/4 тижні загалом з огляду на загальні рівні IgE у сироватці крові та масу тіла (максимальна доз 375 мг) (n=16) • Плацебо (n=8)	Омалізумаб • Омалізумаб 2 ін'єкції на 4 тижні • Омалізумаб 4 ін'єкції на 4 тижні • Загальна оцінка поліпів при ендоскопії • Оцінка КТ сканування за шкалою Лунд-Макей • Спірометричні результати • Побічні явища	Через 16 тижнів: • Опитувальник якості життя (RSOM-31, AQLQ, SF-36) • оцінка симптомів • Загальна оцінка поліпів при ендоскопії • Оцінка КТ сканування за шкалою Лунд-Макей • Спірометричні результати • Побічні явища	Застосування анти-IgE антитіл, порівняно з плацебо, призвело до: • Значного впливу на ЯК не спостерігалось, але відзначалося значне покращення порівняно з вихідним рівнем у групі застосування анти-IgE антитіл для AQLQ, SF-36 та деяких підшкाल RSOM-31 • Менших оцінок симптомів (зміна від вихідного рівня в групі застосування анти-IgE антитіл) для закладеності носа, передньої ринореї, втрати відчуття запахів, хрипів та диспное. • Зменшення розміру поліпів при ендоскопічному дослідженні • Покращення оцінок за шкалою Лунд-Макей • Збільшення кількості випадків гострої респіраторної вірусної інфекції ( $p=0.02$ ) • Через 1 рік після дослідження у одного пацієнта розвинулась смертельна лімфобластна лімфома Аналіз у підгрупах пацієнтів із алергією порівняно з пацієнтами

Дослідження	Методи	Учасники	Дизайн	Результати	Результати
					<p>без алергії продемонстрував:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Зменшення загальної оцінки поліпів у пацієнтів із алергією (-2,57; p= 0,03) та без алергії (-2,75; p=0,06).</li> <li>Покращення оцінки КТ сканування за шкалою Лунд-Макей спостерігалось в пацієнтів із алергією (22,61; p=0,04), але не спостерігалось в пацієнтів без алергії.</li> <li>Покращення загальної оцінки AQLQ в групі пацієнтів без алергії (259,4; p=0,03), але не в групі пацієнтів із алергією (212,3; p=0,12)</li> </ul>
Pinto et al. 2010 <sup>(230)</sup>	Подвійно сліпі, плацебо-контрольовані, рандомізовані, клінічні дослідження	14 пацієнтів в із ХРС (12 ХРСзН П, 2 із ХРСбез НП)	7 пацієнтів отримували омалізумаб (0,016 мг/кг підшкірно загального рівня IgE у сироватці крові) 7 пацієнтів отримували ін'єкції плацебо	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка згідно з SNOT 20 через 1, 2, 3, 4, 5, 6 місяців</li> <li>Оцінка згідно з SF-36 через 6 місяців</li> <li>Загальна оцінка назальних симптомів (закладеність носа, виділення з носа, відчуття болю в ділянці обличчя, гіпосмія, по 0–4 для кожного) через 6 місяців</li> <li>Оцінка згідно з UPSIT через 6 місяців</li> <li>Затемнення пазух (%) на КТ через 6 місяців</li> <li>Оцінка назальних поліпів при ендоскопії через 6 місяців</li> <li>PNIF через 6 місяців</li> <li>Використання резервних препаратів для лікування загострень через 6 місяців</li> <li>Промивання носа для визначення кількості еозинофілів через 6 місяців</li> <li>Кількість побічних явищ через 6 місяців</li> </ul>	<p>Застосування омалізумабу порівняно з плацебо призвело до:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Значної різниці в оцінці згідно з SNOT-20 або SF-36 не спостерігалось</li> <li>Збільшення зміни медіани в затемненні пазух на корональному КТ скануванні</li> <li>Меншої кількості курсів стероїдів протягом дослідження (медіана 0 порівняно з 1, p&lt;0.043)</li> <li>Меншого використання антибіотиків (0 порівняно з 1, p&lt;0,32)</li> <li>Значущої чистої різниці згідно з SNOT-20 не спостерігалось. Про виникнення побічних ефектів або побічних явищ у жодній з груп лікування не повідомлялося</li> </ul>

ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; RSOM-31 — шкала оцінки результатів лікування риносинуситу за 31 запитанням; AQLQ — опитувальник якості життя при астмі; SF-36 — Короткий опитувальник для оцінки якості життя на 36 питань; ЯЖ — якість життя; IgE — імуноглобулін Е; ХРС — хронічний риносинусит; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без назальних поліпів; SNOT — Тест для оцінки результатів лікування захворювань носа і придаткових пазух носа; UPSIT — Тест Пенсильванського університету на розпізнавання запахів; PNIF — пікова швидкість носового інспіраторного потоку.

Побічних ефектів або побічних явищ під час дослідження не виникало. Дослідники були обмежені недостатнім набором учасників через усвідомлюваний ризик застосування плацебо, тривалий час проведення, високий обсяг пацієнтів, які не відповідали критеріям включення в дослідження та попередження, видане Управлінням США з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) про анафілаксію, пов'язану з застосуванням омалізумабу. Останні неопубліковані дані свідчать про істотний вплив на вихідну оцінку назальних поліпів та зміну від вихідного рівня в середній оцінці щоденної закладеності носа, оцінці за SNOT-22 та відчуття запахів.

Стосовно побічних ефектів, на даний момент є величезний досвід лікування анти-імуноглобулін-Е антитілами (IgE), що вказує на дуже малу ймовірність виникнення анафілаксії<sup>(233)</sup>, але є деякі ознаки зв'язку з артеріальними і венозними тромбоемболічними явищами, що призводять до серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень<sup>(234)</sup>.

#### **6.1.14.2. Висновок**

В якості перспективних біологічних препаратів для лікування хронічного риносинуситу (ХРС) було запропоновано препарати антитіл до IgE. У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) проводилось вивчення моноклональних антитіл до IgE; до цих досліджень було включено пацієнтів із рівнем IgE в сироватці крові від 20 кО/мл до 700 кО/мл та проведено порівняння омалізумабу (0,016 мг/кг на МО загального вмісту в сироватці крові IgE/мл; у максимальній дозі 375 мг) і плацебо. Обидва ці невеликі за обсягом дослідження (за участі <30 пацієнтів кожне) не виявили впливу на показники відповідної захворюванню якості життя (ЯЖ), але в одному дослідженні таки було виявлено вплив у частині фізичного функціонування опитувальників SF-36 та AQLQ<sup>(229)</sup>. У одному дослідженні<sup>(229)</sup> було продемонстровано нижчі оцінки у балах (зміна порівняно з початковим рівнем у групі антитіл до IgE) щодо таких симптомів, як закладеність носу, передня ринорея, втрата відчуття нюху, сопіння та задишка; крім того, спостерігалось значуще зниження балу за системою оцінки носових поліпів (nasal polyp score, NPS; за даними ендоскопічного дослідження) та індексу оцінки рентгенограм за системою Ланд-Маккей. Враховуючи невелику кількість учасників наявних досліджень, необхідні подальші дослідження із більшим обсягом вибірки, деякі з яких проводяться на даний момент. Наявних даних недостатньо, щоб надати якісь рекомендації щодо застосування препаратів антитіл до IgE при хронічному риносинуситі з носовими поліпами (ХРСзНП).

#### **6.1.15. Препарати антитіл до ІЛ-5**

##### **6.1.15.1. Короткий виклад доказової бази**

Попереднє лікування ХРС включало кортикостероїди місцевої та системної дії, довготривалу антибіотикотерапію та хірургічні втручання. Тим не менше, у деяких пацієнтів спостерігаються випадки захворювання, яке важко піддається лікуванню попри застосування найкращих методик лікування. Інтерлейкін 5 (ІЛ-5) має важливе значення для остаточної диференціації бластних клітин у еозинофіли; крім того, він подовжує термін життя зрілих клітин у тканинах<sup>(235)</sup>. Дослідники помітили, що рівень

ІЛ-5 у тканині носових поліпів підвищений; отже, ця молекула розглядається у якості потенційної «мішені» фармакологічного впливу при лікуванні пацієнтів із бронхіальною астмою неалергічного генезу та ХРСЗНП<sup>(236, 237)</sup>. Декілька лікарських препаратів пройшли програму випробувань і їх було успішно виведено на ринок. В цілях цього огляду ми розглянемо такі препарати, як меполізумаб та реслізумаб (обидва належать до категорії блокаторів вільного ІЛ-5), оскільки вони пройшли програму рандомізованих контрольованих випробувань. Дослідження категорії РКД із застосування бенралізумабу, блокатора рецепторів ІЛ-5 $\alpha$ , на даний момент ще тривають.

Нами було виявлено три плацебоконтрольованих дослідження<sup>(238-240)</sup> з оцінки моноклональних антитіл до ІЛ-5. У двох із цих досліджень вивчався меполізумаб<sup>(238, 239)</sup>, а у одному досліджували реслізумаб<sup>(240)</sup>. Не зважаючи на те, що ці дослідження проводились із плацебо-контролем, отримані дані неможливо було звести для проведення мета-аналізу; отже, кожна стаття обговорюється нижче (Таблиця 6.1.15.1.). *Bachert et al.*<sup>(238)</sup> проводили оцінку ефективності меполізумабу у пацієнтів з ХРСЗНП, які також отримували ІНКС (ФПНС 200мкг).

Усім пацієнтам проводилась інфузія один раз на чотири тижні — усього шість доз меполізумабу в дозуванні 750 мг або плацебо.

Ефективність лікування визначалась як кількість пацієнтів, які вже не потребували ревізійної операції, виходячи з оцінки важкості ХРС за ВАШ і NPS після застосування меполізумабу. Проводились також оцінки інших показників ЯЖ, симптоматики і легеневої функції у пацієнтів.

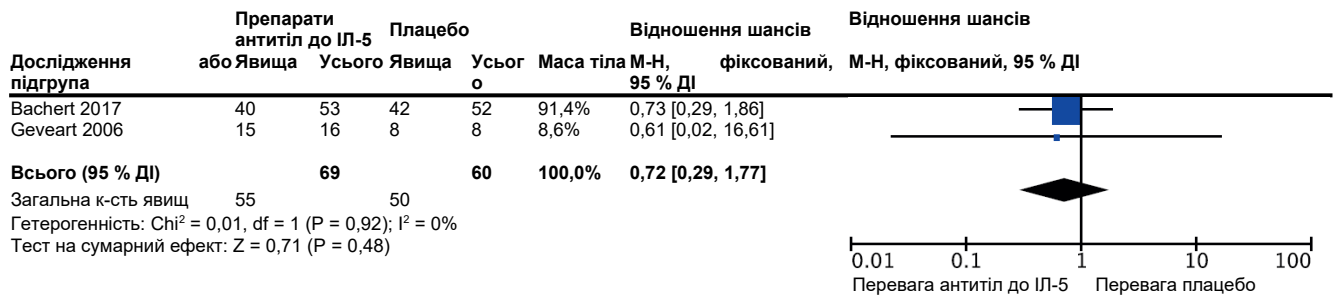
Первинно у число учасників дослідження було включено 105 пацієнтів, з яких 74 в кінцевому рахунку завершили програму лікування до 25 тижня, коли було проведено оцінку. Якщо порівнювати з групою плацебо, станом на 25 тижень більше число пацієнтів в групі меполізумабу вже не відповідали критеріям проведення хірургічного втручання (вибірка ІТТ: 16 (30%) у порівнянні із 5 (10%);  $p=0,006$ ). Спостерігалися також значущі відмінності оцінок за ВАШ для таких симптомів, як ринорея, закладеність носу, виділення слизу та втрата відчуття нюху (відмінність між ефектами лікування: -2,3 (від -3,4 до -1,2);  $p<0,001$ , -1,8 (від -2,9 до -0,7);  $p=0,002$ , -2,1 (від -3,2 до -1,0);  $p<0,001$ , -1,9 (від -2,9 до -0,9);  $p<0,001$ ). Оцінки за шкалою SNOT-22 в групі меполізумабу також значуще покращились через 25 тижнів (відмінність між ефектами лікування: -13,2 (від -22,2 до -4,2);  $p=0,005$ ). Через 25 тижнів спостерігалось статистично значуще покращення показників МШВН (відмінність між ефектами лікування: 26,7 (від 3,1 до 50,2);  $p=0,027$ ), але при цьому не спостерігалось статистично значущих відмінностей щодо відчуття нюху або показників легеневої функції. Щодо небажаних явищ, статистично значущі відмінності були відсутні.

*Gevaert et al.*<sup>(239)</sup> провели подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження для оцінки впливу меполізумабу на перебіг назального поліпозу у 30 пацієнтів з поліпами 3 або 4 ступеня важкості, або у пацієнтів із рецидивами після операції. Пацієнти отримували або меполізумаб в дозі 750 мг, або плацебо шляхом в/в ін'єкції з інтервалом у 28 днів (дві дози). Пацієнтів оцінювали на предмет змін оцінки симптомів у балах, NPS, індекси оцінки КТ, МШВН і показників біологічної активності (показники біологічної активності визначаються як число еозинофілів в крові і рівень цитокінів у виділеннях з носу). Проводився також збір даних щодо безпечності і небажаних явищ. У групі меполізумабу жодних значущих відмінностей щодо симптоматики не було, але водночас спостерігалися більш виражені зміни оцінки поліпів у балах порівняно з початковим рівнем, унаслідок чого спостерігалась значуща відмінність між ефектами лікування при порівнянні із плацебо (-1,30 (1,51);  $p=0,028$ ). При порівнянні групи, яка

отримувала меполізумаб, із групою плацебо спостерігалось значуще зниження числа еозинофілів в крові, концентрації катіонного білка еозинофілів (КБЕ) в сироватці крові і концентрації ІЛ-5 $\alpha$  в сироватці крові між групами (первинні дані недоступні). Не спостерігалось жодних відмінностей щодо рівнів назального КБЕ, ІЛ-5 чи загального ІgE.

Gevaert et al.<sup>(240)</sup> провели подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження на базі двох центрів щодо вивчення безпеки та фармакокінетики реслізумабу у 24 пацієнтів із діагнозом ХРСЗНП. Біологічну активність препарату моноклональних антитіл вивчали за даними ендоскопічної оцінки NPS, за симптомами з боку приносних пазух, за числом еозинофілів в периферійній крові, а також за показниками концентрації еотаксину (в периферійній крові і місцево), КБЕ та ІЛ-5. Пацієнтів (n = 24) було поділено на три групи: група реслізумабу в дозі 1 мг/кг, група реслізумабу в дозі 3 мг/кг та група плацебо; всі пацієнти отримували досліджуваний препарат у вигляді в/в ін'єкції, одну дозу.

Рисунок 6.1.15.1. Лісова діаграма, що представляє порівняльну характеристику впливу біологічних препаратів антитіл до ІЛ-5 і плацебо на профіль небажаних явищ у пацієнтів із ХРСЗНП через 2-3 місяці лікування.



Таблиця 6.1.15.1. Препарати антитіл до ІЛ-5 у лікуванні пацієнтів із ХРСЗНП.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Bachert 2017 <sup>(238)</sup>	ПСПКВ	105 хворих на важку форму ХРСЗНП	Меполізумаб в дозі 750 мг в/в 1 р./4 тижні × 6 місяців (n = 54) плацебо 1 р./4 тижні × 6 місяців (n = 53)	Оцінка результатів через 25 тижнів • Кількість пацієнтів, які вже не потребували ревізійної операції • Ступінь важкості поліпозу за ВАШ (0-10), пор. з інфузіями • Ендоскопічна оцінка поліпів у балах (0-8) • Оцінки симптомів у балах — симптоматика за ВАШ (ринорея, виділення слизу, закладеність носу, втрата відчуття нюху), оцінка за шкалою SNOT22, EQ-5D, MШВН, оцінка нюху (0-12) • Еозинофіли • ОФВ1/ФЖСЛ/МОШВ	Пацієнти в групі меполізумабу вже не відповідали критеріям проведення хірургічного втручання у порівнянні із плацебо (вбірка ІТТ < 16 (30 %) у порівнянні з 5 (10 %); p = 0,006) • В групі меполізумабу спостерігалось значуще покращення оцінок за ВАШ (ринорея, виділення слизу, закладеність носу та втрата відчуття нюху), показників (28,8 (22) у порівнянні із 38,2 (24,5) та МШВН (різниця середніх: 26,7 (3,1- 50,2), p=0,027) • В групі меполізумабу спостерігалось значуще покращення у порівнянні із плацебо щодо оцінки ступеня важкості поліпозу за ВАШ (середня зміна -1,8 (-2,9-0,8),

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
					<p>p=0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кількість еозинофілів в крові зменшилася в групі меполізумабу, але не в групі плацебо.</li> <li>• Між групами не спостерігалось жодних відмінностей щодо балу за EQ-5D, балу за шкалою оцінки нюху чи показників легеневої функції.</li> </ul>
Gevaert 2011 <sup>(239)</sup>	ПСПКВ	30 хворих на важкий рецидивний ХРСзНП	Меполізумаб в дозі 750 мг в/в 1 р/4 тижні × 2 дози (n=20) пор. з плацебо 1 р/4 тижні × 2 дози (n=10)	Оцінка результатів через 8 тижнів <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бал за системою оцінки носових поліпів (0-8)</li> <li>• Дані КТ (покращилися, погіршилися, без змін)</li> <li>• МШВН</li> <li>• Оцінка симптомів у ринорея, ПЗ, втрата обструкція носу, ПЗ, втрата відчуття нюху (0-12)</li> <li>• Показники біологічної активності (число еозинофілів у периферійній крові, КБЕ в сироватці крові, ІЛ-5Rα в сироватці крові, назальний КБЕ, ІЛ-5, ІgE).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Будь-які значущі зміни оцінки симптомів у балах були відсутні</li> <li>• Спостерігалось значуще покращення загальної оцінки поліпів у балах на тижні 8 (відмінність між ефектами лікування склала - 1,3 (СВ = 1,51), p=0,028), при тому, що в групі меполізумабу спостерігалось більш виражене покращення (60% пор. з 10%, ВР 13,5; p=0,018)</li> <li>• Позитивні зміни показників МШВН порівняно з початковим рівнем в групі меполізумабу носили більш виражений характер, ніж у групі плацебо (первинні дані недоступні)</li> <li>• В групі меполізумабу спостерігалось значуще зменшення числа еозинофілів в крові, рівня КБЕ в сироватці крові та рівня ІЛ-5Rα в сироватці крові, проте подібне зниження показників назального КБЕ, ІЛ-5 або ІgE було відсутнє</li> </ul>
Gevaert 2006 <sup>(240)</sup>	ПСПКВ	24 хворих на ХРСзНП	Реслізумаб в дозі 3 мг/кг (n=8) або 1 мг/кг (n=8) × 1 доза пор. з плацебо (n=8)	Оцінка результатів через 4 тижні <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ендоскопічна оцінка розміру поліпів (0-8)</li> <li>• Симптоматика (передня ринорея, обструкція носу, ПЗ, втрата відчуття нюху) (оцінка не є однозначною)</li> <li>• Максимальна швидкість видиху через ніс</li> <li>• Число еозинофілів (місцеве і периферійне), КБЕ (місцевий і периферійний), концентрація еотаксину (місцева і периферійна), ІЛ-5 (місцева і периферійна)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не спостерігалось значущого покращення оцінки симптомів у балах чи максимальної швидкості видиху через ніс</li> <li>• Бал за системою оцінки носових поліпів значуще знизився в 1 момент часу в групі 1 мг/кг (первинні дані недоступні)</li> <li>• Значуще зниження числа еозинофілів в крові, концентрації КБЕ в сироватці крові та розчинного ІЛ-5Rα (первинні дані недоступні)</li> </ul>

ХРСзНП — хронічний риносинусит з носовими поліпами; ПЗ — постназальне затікання; КБЕ — , катіонний білок еозинофілів (eosinophil cationic protein); МШВН — максимальна швидкість вдиху через ніс (peak nasal inspiratory

flow); ПСПКВ — подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування; ВШ — відношення шансів; СВ — стандартне відхилення; ОФВ1 — об'єм форсованого видиху 1; ФЖЄЛ — форсована життєва ємність легень; МОШВ — максимальна об'ємна швидкість видиху; SNOT — результати щодо приносних пазух і порожнини носу (Sino-Nasal Outcome).

Також було одержано дані щодо небажаних явищ і безпечності досліджуваного препарату. У 23 (95,8 %) пацієнтів спостерігалось принаймні одне небажане явище (найчастіше — інфекції верхніх дихальних шляхів). В обох групах лікування не спостерігалось жодних значущих відмінностей у порівнянні із плацебо щодо оцінки симптомів у балах чи показників максимальної швидкості видиху через ніс. Оцінка за шкалою NPS значуще знизилась лише на 12 тижднів у групі 1 мг/кг у порівнянні із відповідними показниками на початковому рівні. Однак це дослідження не мало достатньої статистичної потужності, аби виявити відмінності щодо змінних ефективності. Застосування реслізумабу супроводжувалось значущим зниженням кількості еозинофілів у крові в обох групах лікування порівняно з групою плацебо. Ці результати виявлялись вже через 12 годин після введення препарату. Схожі зміни спостерігались щодо концентрації КБЕ та ІЛ-5R  $\alpha$  в сироватці крові. Однак слід зазначити, що показники числа еозинофілів все ж таки значною мірою повертались до попереднього рівня в обох групах лікування на 24 тижні та 32 тижні після введення препарату.

#### **6.1.15.2. Безпечність**

Єдиний тип даних, які вдалося об'єднати для проведення мета-аналізу — число пацієнтів, у яких відмічались небажані явища. При порівнянні групи плацебо і групи моноклональних антитіл до ІЛ-5 статистично значущих відмінностей не спостерігалось (СРС = 0,72 (0,29, 1,77),  $p = 0,48$ , два дослідження, 129 пацієнтів) (Рисунок 6.1.15.1.).

На відміну від ХРС, накопичено значний досвід застосування препаратів антитіл до ІЛ-5 у лікуванні інших захворювань, в патогенезі яких провідну роль відіграють Т-хелпери 2 типу (Th2; таких як, бронхіальна астма); ці дані свідчать про сприятливий профіль безпечності цих препаратів відколи вони почали застосовуватись аж досі<sup>(241-244)</sup>. У всіх цих дослідженнях у пацієнтів попередньо застосовувались загальноприйняті методи лікування, у тому числі — хірургічні втручання на приносних пазухах і промивання розчинами кортикостероїдів для місцевого застосування; препарати антитіл до ІЛ-5 розглядалися в якості резервної терапії у випадках, які, попри всі зусилля, важко піддаються лікуванню. Це важливе доповнення доступного лікарям арсеналу засобів для лікування пацієнтів із ХРС, який важко піддається контролю. Як одні препарати моноклональних антитіл співставні з іншими — це ще доведеться з'ясувати.

#### **6.1.15.3. Висновок**

На даний момент єдиним препаратом антитіл до ІЛ-5, який вивчався при ХРС, є меполізумаб. Існує лише одне велике дослідження із достатньою статистичною потужністю, результати якого вказують на значуще зменшення у пацієнтів потреби у проведенні хірургічного втручання та на зменшення вираженості симптомів. Керівна група EPOS2020 рекомендує застосовувати меполізумаб у пацієнтів із ХРСзНП, які відповідають критеріям лікування препаратами моноклональних антитіл<sup>(245)</sup> (див. розділ 1).

*На даний час дупілумаб — це єдиний препарат моноклональних антитіл, який затверджено в якості лікарського засобу для лікування ХРСзНП. Вищезгадана робоча група експертів рекомендує застосовувати дупілумаб у хворих на ХРСзНП, які відповідають критеріям лікування препаратами моноклональних антитіл.*

## 6.1.16. Препарати антитіл до ІЛ-4/ІЛ-13

### 6.1.16.1. Короткий виклад доказової бази

ІЛ-4 та ІЛ-13 — це потужні медіатори імунної відповіді 2 типу, функції яких, хоч і «перекриваються», є відмінними. ІЛ-13 та ІЛ-4 мають частково однакові рецептори та сигнальні шляхи; обидві ці молекули глибоко залучені до процесів синтезу IgE, активації еозинофілів, секреції слизу та ремоделювання дихальних шляхів. ІЛ-4 — це важливий фактор диференціації, який зумовлює імунну відповідь Th2 типу, ініціюючи процес диференціації Т-лімфоцитів у підтип Th2. Крім цього, ІЛ-4 індукуює продукцію асоційованого цитокіну 2 типу та хемокінів, таких як ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-13, TARC та фотаксин. Більше того, ІЛ-4 та ІЛ-13 в першу чергу відповідають за «перемикання» класу ізотипів В-лімфоцитів для продукування Ig<sup>(246)</sup>.

#### 6.1.16.1.1. Дупілумаб

Є наявності останні дані щодо ефективності дупілумабу при ХРСЗНП (Таблиця 6.1.16.1). Дупілумаб — це препарат повністю людських моноклональних антитіл до субодиниці «а» рецептора ІЛ-4, який інгібує сигнальні механізми ІЛ-4 та ІЛ-13 та вводиться у вигляді підшкірних ін'єкцій.

Не існує інших РКД, проведених за участі пацієнтів із ХРСЗНП, із застосуванням інших препаратів антитіл до ІЛ-4/ІЛ-13, таких як тралокінумаб та лебрікізумаб-ІЛ-13.

У 2013 р. дослідницька група Bachert et al.<sup>(247)</sup> провела подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах для перевірки обґрунтованості концепції, в рамках якого було рандомізовано у дві групи 60 дорослих пацієнтів із ХРСЗНП. Після чотиритижневого ввідного періоду лікування мометазоном пацієнтам було у випадковому порядку призначено додаткову терапію, що передбачала підшкірні ін'єкції дупілумабу («навантажувальна доза» 600 мг з наступним введенням по 300 мг щотижня протягом 15 тижнів) або відповідного плацебо протягом 16 тижнів. У пацієнтів, які отримували дупілумаб, спостерігалось значне покращення показників SNOT-22, зменшення проявів риносинуситу (ВАШ), закладеності носу, покращення оцінки за шкалою функції нюху UPSIT, балу за системою оцінки носових поліпів (NPS), індекс оцінки КТ (LMS) та результатів лікування бронхіальної астми (ОФВ<sub>1</sub> і контроль астматичних проявів) у порівнянні із плацебо.

Bachert et al.<sup>(248)</sup> опублікували результати двох рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових плацебо-контрольованих випробувань 3 фази, що проводились у паралельних групах з метою оцінки дупілумабу в поєднанні зі стандартним лікуванням у дорослих пацієнтів із важкими проявами ХРСЗНП. У дослідженні «Liberty NP SINUS-24» пацієнтів було рандомізовано у співвідношенні 1:1 для отримання протягом 24 тижнів дупілумабу в дозі 300 мг підшкірно або плацебо один раз на два тижні.

У дослідженні «Liberty NP SINUS-52» пацієнтів було рандомізовано у співвідношенні 1:1:1 для отримання 52 тижнів терапії дупілумабом в дозі 300 мг один раз на два тижні, 24 тижні один раз на два тижні, в подальшому — 28 тижнів терапії дупілумабом в дозі 300 мг один раз на чотири тижні або 52 тижнів плацебо один раз на два тижні. В обох дослідженнях лікування дупілумабом призводило до значущого покращення показників SNOT-22, зменшення проявів риносинуситу (ВАШ), закладеності носу, покращення оцінки за шкалами функції нюху (UPSIT), NPS, LMS та результатів лікування бронхіальної астми (ОФВ<sub>1</sub> і контроль астматичних проявів) у порівнянні із групою контролю.

В дослідженні Wenzel et al.<sup>(249)</sup> проводилась оцінка показників SNOT-22 у групі пацієнтів зі стійкими до лікування середньо-важкими формами бронхіальної астми та еозинофілією. На жаль, у цьому дослідженні не відстежувалося, чи ці пацієнти справді



страждали на ХРС, отже ми не змогли включити це дослідження у огляд літератури. Було проведено чотири ретроспективні дослідження, які не взято до уваги у даному мета-аналізі<sup>(250-253)</sup>.

Дослідження Bachert великою мірою було проведено таким самим чином; їх можна було поєднати у мета-аналіз трьох досліджень, у рамках яких проводилася оцінка застосування дупілумабу в поєднанні зі стандартною терапією у пацієнтів із ХРСзНП<sup>(247, 248)</sup>.

Результати оцінки за шкалою SNOT-22 (в діапазоні 0-110) через 4-6 місяців вказують на значуще і клінічно важливе зниження показників РС – 19,61 (95% ДІ: від -22,53 до -16,69); 784 учасника; два дослідження; I2 = 0%), (Рисунок 6.1.16.1).

Результати оцінки важкості риносинуситу (за ВАШ) через 4-6 місяців вказують на значуще і клінічно важливе зниження показників РС – 2,54 (95%

ДІ: від -2,84 до -2,23); 784 учасники; два дослідження; I2 = 40%), (Рисунок 6.1.16.2).

Оцінки в балах закладеності/обструкції носу через 4-6 місяців вказують на значуще і клінічно важливе зниження показників РС – 0,86 (95% ДІ: від -0,98 до -0,75); 784 учасників; два дослідження; I2 = 0%), (Рисунок 6.1.16.3).

Функцію нюху оцінювали за шкалою UPSIT. Результати оцінки за шкалою UPSIT через 4-6 місяців вказують на значуще і клінічно важливе зниження показників РС 10,83 (95% ДІ: від 9,59 до 12,08); 784 учасники; два дослідження; I2 = 0%), (Рисунок 6.1.16.4).

В якості основної кінцевої точки в цих дослідженнях розглядався бал за системою оцінки носових поліпів. Середній бал за системою оцінки носових поліпів у цих дослідженнях становив близько 6, що вказувало на наявність важкого поліпозу. Результати оцінки за системою оцінки носових поліпів через 4-6 місяців вказують на значуще зниження показників РС -1,79 (95% ДІ: від -2,01 до -1,56); 784 учасники; два дослідження; I2 = 65%), (Рисунок 6.1.16.5).

Результати оцінки за системою Ланд-Маккей (в діапазоні 0-48) через 4-6 місяців вказують на значуще зниження показників СРС – -1,50 (95% ДІ: від -1,84 до -1,16); 784 учасники; два дослідження; I2 = 71%), (Рисунок 6.1.16.6).

Зрештою, відмічався значущий вплив на показники АСQ та ОФВ1. Оскільки використовувалися такі показники, як АСQ5 і АСQ6, наявні дані було неможливо поєднати у мета-аналіз, але результати обох досліджень вказують на значуще покращення порівняно із плацебо. Дані щодо ОФВ1 було можливо поєднати у мета-аналізі; таким чином, вони вказували на значуще покращення показників ОФВ1 (l) через 4-6 місяців після РС 0,21 (95% ДІ: 0,20 – 0,22); 488 учасників; два дослідження; I2 = 0%), (Рисунок 6.1.16.7).

Найбільш поширені небажані явища (назофарингіт, прогресування носових поліпів та бронхіальної астми, біль голови, носові кровотечі, еритема в місці ін'єкції) частіше відмічалися у пацієнтів, що отримували плацебо. За даними аналізу усіх досліджень із застосуванням дупілумабу, можна зробити висновок, що цей препарат, вочевидь, спричиняє кон'юнктивіт у дослідженнях за участі пацієнтів з atopічним дерматитом; проте у дослідженнях при бронхіальній астмі та ХРСзНП такого не спостерігалось<sup>(254)</sup>.

Рисунок 6.1.16.1. Лісова діаграма, що представляє ефект дупілумабу у порівнянні із плацебо на оцінку за шкалою SNOT-22 у пацієнтів із ХРСзНП через 4-6 місяців.

Дослідження або підгрупа	Експеримент		Контроль			Усього	Різниця середніх в/в, фіксоване, 95% ДІ	Різниця середніх в/в, фіксоване, 95% ДІ
	Середнє значення	СВ	Усього	Середнє значення	СВ			
Bachert 2019 - SINUS 52	23,89	18,77	295	42,16	23,26	153	46,9% -18,27 [-22,53, -14,01]	
Bachert 2019 - SINUS 24	18,58	14,92	143	40,49	23,06	133	39,9% -21,91 [-26,53, -17,29]	
Bachert 2016	12,8	11	30	30,2	19,6	30	13,2% -17,40 [-25,44, -9,36]	

**Всього (95% ДІ)** 468 316 100,0% -19,61 [-22,53, -16,69]  
 Гетерогенність:  $\text{Chi}^2 = 1,62, \text{df} = 2 (P = 0,44); I^2 = 0\%$   
 Тест на сумарний ефект:  $Z = 13,17 (P < 0,00001)$

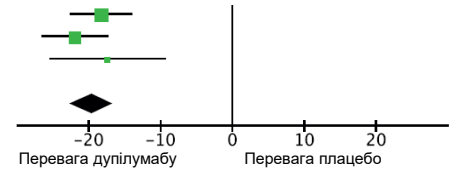


Рисунок 6.1.16.2. Лісова діаграма, що представляє ефект дупілумабу у порівнянні із плацебо на показники важкості риносинуситу (за ВАШ) у пацієнтів із ХРСЗНП через 4-6 місяців.

Дослідження або підгрупа	Дупілумаб Середнє значення	СВ Усього	Контроль Середнє значення	СВ Усього	Маса тіла	Різниця середніх в/в, фіксоване, 95% ДІ	Різниця середніх в/в, фіксоване, 95% ДІ	
Bachert 2019 - SINUS 52	3,77	2,44	295	6,08	1,97	153	53,1%	-2,31 [-2,73, -1,89]
Bachert 2019 - SINUS 24	3,16	1,93	143	6,02	2,02	133	42,6%	-2,86 [-3,33, -2,39]
Bachert 2016	2,2	2,7	30	4,3	3,1	30	4,3%	-2,10 [-3,57, -0,63]
<b>Всього (95% ДІ)</b>			<b>468</b>			<b>316</b>	<b>100,0%</b>	<b>-2,54 [-2,84, -2,23]</b>

Гетерогенність:  $\text{Chi}^2 = 3,31, \text{df} = 2 (P = 0,19); I^2 = 40\%$   
 Тест на сумарний ефект:  $Z = 16,31 (P < 0,00001)$

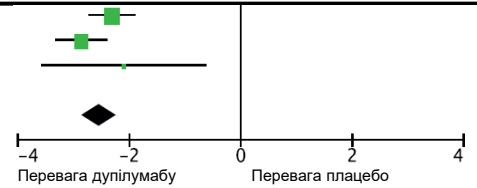


Рисунок 6.1.16.3. Лісова діаграма, що представляє ефект дупілумабу у порівнянні із плацебо на зміну оцінки в балах закладеності/обструкції носу у пацієнтів із ХРСЗНП через 4-6 місяців.

Дослідження або підгрупа	Експеримент Середнє значення	СВ Усього	Контроль Середнє значення	СВ Усього	Маса тіла	Різниця середніх в/в, фіксоване, 95% ДІ	Різниця середніх в/в, фіксоване, 95% ДІ	
Bachert 2019 - SINUS 52	1,19	0,9	295	2,02	0,77	153	52,4%	-0,83 [-0,99, -0,67]
Bachert 2019 - SINUS 24	0,94	0,75	143	1,9	0,85	133	37,0%	-0,96 [-1,15, -0,77]
Bachert 2016	0,7	0,7	30	1,4	0,7	30	10,6%	-0,70 [-1,05, -0,35]
<b>Всього (95% ДІ)</b>			<b>468</b>			<b>316</b>	<b>100,0%</b>	<b>-0,86 [-0,98, -0,75]</b>

Гетерогенність:  $\text{Chi}^2 = 1,98, \text{df} = 2 (P = 0,37); I^2 = 0\%$   
 Тест на сумарний ефект:  $Z = 14,68 (P < 0,00001)$

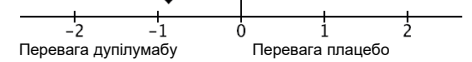


Рисунок 6.1.16.4. Лісова діаграма, що представляє ефект дупілумабу у порівнянні із плацебо на оцінку за шкалою UPSIT у пацієнтів із ХРСЗНП через 4-6 місяців.

Дослідження або підгрупа	Експеримент Середнє значення	СВ Усього	Контроль Середнє значення	СВ Усього	Маса тіла	Різниця середніх в/в, фіксоване, 95% ДІ	Різниця середніх в/в, фіксоване, 95% ДІ	
Bachert 2019 - SINUS 24	25,39	9,49	143	14,56	8,58	133	34,1%	10,83 [8,70, 12,96]
Bachert 2016	28,7	8,2	30	16,2	8,7	30	8,5%	12,50 [8,22, 16,78]
Bachert 2019 - SINUS 52	23,89	9,21	295	13,3	7,96	153	57,5%	10,59 [8,95, 12,23]
<b>Всього (95% ДІ)</b>			<b>468</b>			<b>316</b>	<b>100,0%</b>	<b>10,83 [9,59, 12,08]</b>

Гетерогенність:  $\text{Chi}^2 = 0,67, \text{df} = 2 (P = 0,72); I^2 = 0\%$   
 Тест на сумарний ефект:  $Z = 17,06 (P < 0,00001)$

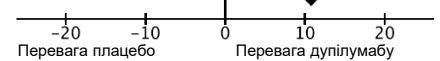


Рисунок 6.1.16.5. Лісова діаграма, що представляє ефект дупілумабу у порівнянні із плацебо на зміну балу за системою оцінки носових поліпів у пацієнтів із ХРСЗНП через 4-6 місяців.

Дослідження або підгрупа	Експеримент Середнє значення	СВ Усього	Контроль Середнє значення	СВ Усього	Маса тіла	Станд. різниця середніх в/в, випадкове, 95% ДІ	Станд. різниця середніх в/в, випадкове, 95% ДІ	
Bachert 2019 - SINUS 52	4,46	1,89	295	6,09	1,19	153	46,1%	-0,97 [-1,17, -0,76]
Bachert 2019 - SINUS 24	3,75	1,98	143	5,94	1,44	133	38,3%	-1,25 [-1,51, -1,00]
Bachert 2016	4	1,9	30	5,4	1,5	30	15,7%	-0,81 [-1,33, -0,28]
<b>Всього (95% ДІ)</b>			<b>468</b>			<b>316</b>	<b>100,0%</b>	<b>-1,05 [-1,29, -0,82]</b>

Гетерогенність:  $\text{Tau}^2 = 0,02; \text{Chi}^2 = 3,85, \text{df} = 2 (P = 0,15); I^2 = 48\%$   
 Тест на сумарний ефект:  $Z = 8,71 (P < 0,00001)$

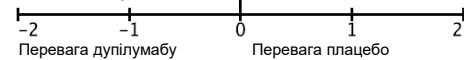


Рисунок 6.1.16.6. Лісова діаграма, що представляє ефект дупілумабу у порівнянні із плацебо на індекс оцінки рентгенограм за системою Ланд-Маккей у пацієнтів із ХРСЗНП через 4-6 місяців.

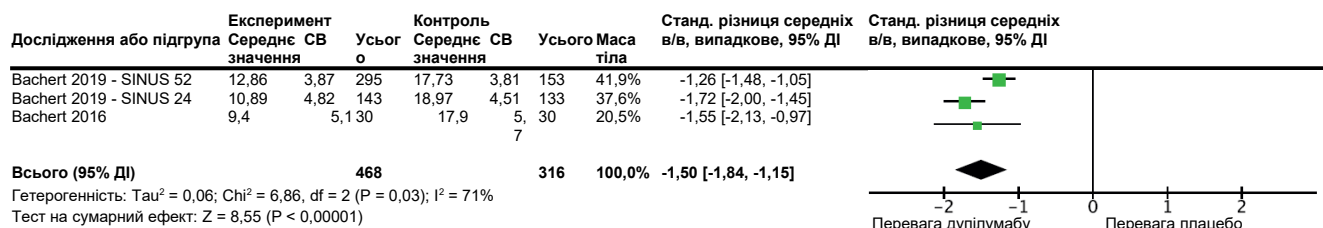
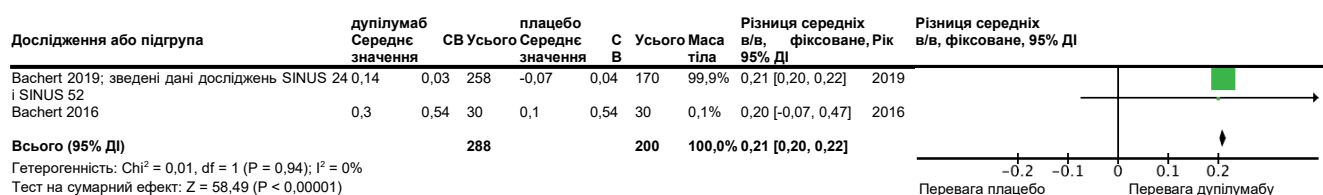


Рисунок 6.1.16.7. Лісова діаграма, що представляє ефект дупілумабу у порівнянні із плацебо на зміну показників ОФВ1 у пацієнтів із ХРСЗНП через 4-6 місяців.



Таблиця 6.1.16.1. Дупілумаб у лікуванні пацієнтів із ХРСЗНП.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Bachert 2019 <sup>(248)</sup>	2x DBPRCT	Дослідження SINUS-24: 276 пацієнтів з ХРСЗНП Дослідження SINUS-52: 448 пацієнтів з ХРСЗНП пц	Дослідження SINUS-24: • Дупілумаб (300 мг 1 р./2 тиж.) 24 тижнів (n=143) • 1 плацебо 24 тижнів (n=133) Дослідження SINUS-52: • Дупілумаб (300 мг кожні 2 тижні) 52 тижнів (n=150) • Дупілумаб (300 мг кожні 2 тижні) 24 тижнів, згодом кожні 4 тижні 28 тижнів (n=145) • Плацебо (кожні 2 тижні) протягом 52 тижнів (n=153) • Обидва дослідження передбачають 4-тижневий ввідний період, а протягом дослідження — мометазону назальний спрей 100 мкг у кожную ніздрю двічі на добу	Через 24 і 52 тижні: • SNOT-22 Оцінка важкості риносинуситу (за ВАШ) • Закладеність носу • Функція нюху (за шкалою UPSIT) • Бал за системою оцінки поліпів носу (NPS) • КТ (за шкалою LMS) • ACQ5 • ОФВ1	Застосування дупілумабу призвело до значущого покращення результатів за даними обох досліджень у порівнянні із плацебо через 24 та 52 тижні: • SNOT 22 • Оцінка важкості риносинуситу (за ВАШ) • Закладеність носу • Функція нюху (за шкалою UPSIT) • NPS • LMS • ACQ5 • ОФВ1
Bachert 2016 <sup>(247)</sup>	ПСРПКВ	60 хворих на ХРСЗНП, нечутливих до ІНКС	• Дупілумаб (600 мг «навантажувальна доза», 300 мг щотижня) (n=30) • Плацебо (n=30) • 4-тижневий ввідний період, а протягом дослідження — мометазону назальний спрей 100 мкг у кожную ніздрю двічі на добу	Через 16 тижнів: • ЯЖ (SNOT-22) • Оцінка важкості риносинуситу (за ВАШ) • Закладеність носу • Функція	Застосування дупілумабу призвело до значущого покращення результатів за даними обох досліджень у порівнянні із плацебо через 16 тижнів: • SNOT22 • Оцінка

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
				ноху (за шкалою UPSIT) • Бал за системою носових поліпів (NPS) • КТ (за шкалою LMS) • ACQ6 • ОФВ1	важкості риносинуситу (за ВАШ) • Закладеність носу • Функція ноху (за шкалою UPSIT) • NPS • LMS • ACQ6 • ОФВ1

ПСРПКВ — подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування; ХРСзНП — хронічний риносинусит з носовими поліпами; пц — пацієнти; SNOT — результати щодо приносних пазух і порожнини носу (Sino-Nasal Outcome); ВАШ — візуально-аналогова шкала; UPSIT — Тест Пенсільванського університету на розпізнавання запахів (University of Pennsylvania Smell Identification Test); NPS — бал за системою оцінки носових поліпів (Nasal Polyp Score); LMS — індекс оцінки рентгенограм за системою Ланд-Маккей (Lund-Mackay Score); ACQ5 — опитувальник контролю симптомів астми 5 (Asthma Control Questionnaire 5); ОФВ1 — об'єм форсованого видиху; ІНКС — інтраназальний кортикостероїдний спрей; ЯЖ — якість життя; ACQ6 — опитувальник контролю симптомів астми 6 (Asthma Control Questionnaire 6);

Таблиця 6.1.17.1. Пробиотики у лікуванні пацієнтів із ХРСзНП.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Martensson 2017 <sup>(258)</sup>	ПСРПКВ за перехресною схемою із періодом «вимивання» тривалістю щонайменше 4 тижні	21 пацієнт з ХРСбезНП	• Назальний спрей, що містить ЛАВ (суміш 9 видів лактобактерій та 4 видів біфідобактерій) протягом 14 днів • Назальний спрей, що містить плацебо протягом 14 днів	• SNOT-22 • Мікробіологія • Медіатори запалення у носовій порожнині	• Не було виявлено значущих відмінностей щодо жодного з підвищених показників
Mukerij 2009 <sup>(257)</sup>	ПСРПКВ	77 пацієнтів з ХРС	• Пробиотичний штам <i>Lactobacillus ghamnosus</i> R0011 (500 млн. активних клітин/таблетка) двічі на добу протягом 4 тижнів (n = 39) • Плацебо перорально двічі на добу протягом 4 тижнів (n=38)	Через 4 і 8 тижнів: • SNOT-20 • Симптоми	• Не було виявлено жодних значущих відмінностей між пробиотиком і плацебо

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без носових поліпів; ПСРПКВ — подвійне сліпе плацебо-контрольоване; ПСРПКВ — подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування; SNOT-22 — Тест на результати щодо приносних пазух і порожнини носу-22 (Sino-Nasal Outcome Test-22); SNOT-20 — Тест на результати щодо приносних пазух і порожнини носу-20 (Sino-Nasal Outcome Test-20).

До цього часу про жодні інші небажані явища в літературі не повідомлялось.

### 6.1.16.2. Висновок

На даний час дупілумаб — це єдиний препарат моноклональних антитіл, який затверджено в якості лікарського засобу для лікування ХРСзНП. Вищезгадана робоча група експертів рекомендує застосовувати дупілумаб у хворих на ХРСзНП, які відповідають критеріям лікування препаратами моноклональних антитіл<sup>(245)</sup>.

### 6.1.17. Пробиотики

#### 6.1.17.1. Короткий виклад доказової бази

Місцеві порушення коменсального мікробіому можуть бути етіологічним чинником хронічного риносинуситу. Попри значну неоднорідність у дизайні

дослідження, процедурах забору тканин, обробки результатів та аналітичних методів біоінформатики, у нещодавно опублікованих наукових працях простежуються співзвучні результати. Здорові особи та хворі на ХРС мають схожі загальні характеристики бактеріальних патогенів і мають чимало спільних типів мікроорганізмів. Однак слід зазначити, що хворим на ХРС притаманне значне зниження показників біотичної різноманітності. Як терапевтичні, так і хірургічні підходи до лікування вірогідно впливають на мікрофлору носової порожнини та приносних пазух; при цьому наявність деяких штамів бактерій супроводжується кращою результативністю лікування. Наявність мікробного дисбіозу при ХРС на даний час підтверджено результатами чисельних досліджень. Чим є цей дисбіоз — причиною патологічного процесу чи радше його наслідком, залишається невизначеним<sup>(255, 256)</sup>.

Ми виявили два дослідження щодо лікування пробіотиками — одне пероральної лікарської форми,<sup>(257)</sup> а інше — присвячене оцінці назального спрею<sup>(258)</sup> (Таблиця 6.1.17.1.). В якості критерію оцінки обидва дослідження використовували SNOT; при цьому не було виявлено жодних значущих відмінностей між пробіотиком і плацебо. Результати дослідження Mukerji et al. Вказують на значуще зниження показників SNOT-20 та вираженості симптоматики після чотирьох тижнів лікування у групі пробіотику (але не у групі плацебо) у порівнянні із відповідними показниками на початковому рівні. Проте відмінності між групами не мали значущого характеру, а зміни порівняно з початковим рівнем через вісім тижнів вже не виявлялись.

Окрім цього, не було виявлено жодних відмінностей щодо бактеріальних культур або медіаторів запалення.

#### **6.1.17.2. Висновок**

Хоча терапія пробіотиками теоретично має певні перспективи, проведені на даний час два дослідження не виявили жодних відмінностей у порівнянні із плацебо. З огляду на це, керівна група EPOS2020 не рекомендує застосовувати пробіотики у лікуванні пацієнтів із ХРСзНП.

#### **6.1.18. Мукоактивні препарати**

##### **6.1.18.1. Короткий виклад доказової бази**

Мукоактивні препарати регулярно застосовуються в якості варіанту лікування при порушеннях виділення слизу, у тому числі при його гіперсекреції. Ці препарати можна умовно поділити на відхаркувальні засоби (наприклад, гіпертонічний розчин натрію хлориду), мукорегулятори, які регулюють секрецію слизу (такі препарати, як карбоцистеїн та антихолінергічні засоби), муколітики, які знижують в'язкість слизу (наприклад, N-ацетилцистеїн, ердостеїн та ДНКаза) та мукокінетики; остання група препаратів збільшує мукоциліарний кліренс, впливаючи на в'язкий епітелій (наприклад, бронхолітики та сурфактант).

Дослідження нижніх відділів дихальних шляхів показало, що лікування муколітиками може дещо знижувати частоту загострень та мати незначний вплив на загальну якість життя хворих на хронічний бронхіт або ХОЗЛ<sup>(259)</sup>. Встановлено, що застосування манітолу, а також інгаляцій із фізіологічним та гіпертонічним розчином натрію хлориду дає незначний терапевтичний ефект у хворих на хронічні захворювання легень категорії «не муковісцидоз»<sup>(260)</sup>. Виражений побічний вплив рлДНКаз на легеневу функцію вказує на те, що цей препарат не слід застосовувати при бронхоектазах, що не спричинені муковісцидозом<sup>(260)</sup>.

Дані щодо застосування цих препаратів у хворих на ХРС носять дуже обмежений характер (Таблиця 6.1.18.1.). Було проведено одне РКД, у якому проводилася оцінка того, як впливає додавання S-карбоксиметилцистеїну (в дозі 1500 мг/добу) до

кларитроміцину (в дозі 200 мг/добу)<sup>(261)</sup>. Автори цього дослідження не виявили значущих відмінностей щодо впливу на показники SNOT-20 або дані КТ, отримані на 12 тижні, але значуще більший відсоток пацієнтів характеризувався вираженим зменшенням симптоматики через 12 тижнів (але не через чотири тижні та вісім тижнів), а також наявністю значуще більшого відсотка пацієнтів із покращеними характеристиками виділень з носу та зменшенням постназального затікання. На тлі цього лікування спостерігалось дещо більше небажаних явищ, ніж при монотерапії кларитроміцином, але жодне з цих явищ не було серйозним.

Друге дослідження — це нерандомізоване проспективне неінтервенційне дослідження з оцінки ефективності ердостеїну<sup>(262)</sup>. Ердостеїн було початково розроблено в якості муколітика. Але, окрім цього, у нього було також виявлено антибактеріальну, антиоксидантну і, що найважливіше, протизапальну дію<sup>(262, 263)</sup>.

Таблиця 6.1.18.1. Мукоактивні препарати у лікуванні пацієнтів із ХРСЗНП.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Noza 2013 <sup>(262)</sup>	Нерандомізоване проспективне неінтервенційне пост-реєстраційне дослідження	60 пацієнтів з ХРСЗНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ердостеїн в дозі 300 мг двічі на добу протягом 3 місяців (n=33)</li> <li>• Ердостеїн в дозі 300 мг двічі на добу в комбінації з мометазону назальним спреєм (дозування невідоме) протягом 3 місяців (n=27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-20</li> <li>• NPS</li> <li>• Небажані явища</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Через 3 місяці в групі монотерапії ердостеїном, у порівнянні з групами комбінованої терапії ердостеїном і мометазоном, спостерігалася значуще більш виражена позитивна динаміка показників SNOT-22 і оцінки поліпів у балах</li> <li>• Не спостерігалось жодних відмінностей щодо небажаних явищ; наявні небажані явища були легкого ступеня</li> </ul>
Majima 2012 <sup>(261)</sup>	РКД	425 РКД (з них 318 проаналізовано)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кларитроміцин (в дозі 200 мг/добу) протягом 12 тижнів (n=213)</li> <li>• Кларитроміцин (в дозі 200 мг/добу) + S-карбоксиметилцестеїн (в дозі 1500 мг/добу; група комбінованої терапії) протягом 12 тижнів (n=212)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNOT-20 через 12 тижнів</li> <li>• Дані КТ через 12 тижнів</li> <li>• % пацієнтів, у яких лікування було охарактеризовано як «надзвичайно ефективне» чи «ефективне» через, відповідно, 4, 8 та 12 тижнів</li> <li>• % пацієнтів з наявністю покращень даними</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При цьому не спостерігалось значущих відмінностей щодо впливу на показники SNOT-20 або дані КТ через 12 тижнів</li> <li>• Значуще більший % пацієнтів, у яких лікування було охарактеризовано як «надзвичайно ефективне» чи «ефективне» через 12 тижнів, але не через 4 та 8 тижнів</li> <li>• Значуще більший % пацієнтів, у яких покращилися показники виділень з</li> </ul>

ендоскопії	носу та зменшилась
• Небажа	вираженість
ні явища	постназального
	затікання
	• Відсутність
	серйозних небажаних
	явищ

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСзНП — хронічний риносинусит з носовими поліпами; SNOT-22 — Тест на результати щодо приносних пазух і порожнини носу-22 (Sino-Nasal Outcome-22); NPS — бал за системою оцінки носових поліпів (Nasal Polyp Score); SNOT-20 — Тест на результати щодо приносних пазух і порожнини носу-20 (Sino-Nasal Outcome-20); РКД — рандомізоване контрольоване дослідження.

### 6.1.18.2. Висновок

Дані щодо ефективності мукоактивних препаратів при ХРС носять дуже обмежений характер. Єдине наявне ПСПКВ продемонструвало значуще вищий відсоток пацієнтів з наявністю ефективною відповіді та покращення характеристик виділень з носу через 12 тижнів. Керівна група EPOS2020 вважає якість даних, одержаних у цьому дослідженні, недостатньою для того, щоб рекомендувати застосування мукоактивних препаратів у лікуванні пацієнтів з ХРС.

### 6.1.19. Фітотерапія

#### 6.1.19.1. Короткий виклад доказової бази

Рослинні препарати відносно часто застосовуються в якості додаткових та альтернативних методів лікування ХРС. Однак безпечність та ефективність препаратів рослинного походження у лікуванні ХРС на даний момент не з'ясовано. Більшість з наявних досліджень не є рандомізованими.

Ми знайшли п'ять різних РКД: чотири із місцевим застосуванням<sup>(264-267)</sup> і одне дуже велике за обсягом дослідження із застосуванням препарату BNO 1016 у вигляді таблеток<sup>(268)</sup>.

Препарат BNO 1016 є загально визнаним лікарським засобом для застосування у хворих на гострий риносинусит; препарат реалізується під торговим найменуванням «Синупрет екстракт КТ». До його складу входять сухі екстракти п'яти лікарських трав, а саме: кореню генціани, квіток первоцвіту, трави щавлю, квіток бузини та трави вербени, у пропорції 1:3:3:3:3. Ефективність цього препарату було продемонстровано у рандомізованому контрольованому дослідженні<sup>(269)</sup>.

Протягом ПСПКВ за участі 929 пацієнтів було проведено вивчення препарату BNO 1016 («Синупрет екстракт») при ХРС. Дві різні дози препарату «Синупрет екстракт» (240 мг або 480 мг щодня) порівнювали з плацебо; тривалість періоду лікування становила 12 тижнів. В якості первинної кінцевої точки розглядалася середня величина оцінки основних симптомів (Major Symptom Score, MSS) на 8 та 12 тижні лікування. Додаткові кінцеві точки включали вираженість симптомів за ВАШ, порушення працездатності та ЯЖ (оцінка за шкалою SNOT-20). Препарат «Синупрет екстракт» не мав переваг над плацебо щодо основної кінцевої точки. Однак у пацієнтів з діагнозом ХРС протягом >1 року та MSS на початковому рівні >9 (максимальна оцінка 15) ретроспективний аналіз чутливості виявив значущі переваги щодо показників MSS і впливу на порушення працездатності (WPAI:GH) через 12 тижнів лікування із застосуванням препарату «Синупрет екстракт» у порівнянні із плацебо<sup>(268)</sup>.

Назагал у 528 (57,0%) пацієнтів протягом періоду лікування спостерігалось 1215 небажаних явищ, більшість з яких були легкої чи помірної інтенсивності. Наявність зв'язку із застосуванням досліджуваного препарату запідозрили у 18 пацієнтів (5,9%), що отримували препарат «Синупрет екстракт» у дозі 480 мг, у 14 пацієнтів

(4,4%), що отримували препарат у дозі 240 мг та у 12 пацієнтів (3,9%), що отримували плацебо. Найбільш частими небажаними явищами, пов'язаними із прийомом досліджуваного препарату, що відмічались при застосуванні дози 480 мг, 240 мг і плацебо, були біль у верхній частині живота (1,3%, 1,3%, 0,7%), діарея (0,3%, 0,6%, 1,3%) та біль голови (1,3%, 0,3%, 0,7%). Небажані явища спричинили відміну препарату у 20 пацієнтів (назагал 2,2%; 1,6% в групі плацебо, 2,0% в групі дози 240 мг та 3,0% в групі дози 480 мг). Серйозні небажані явища відмічались у 11 пацієнтів (1,2%) протягом періоду лікування досліджуваним препаратом; в жодного з цих пацієнтів не було виявлено причинно-наслідкового зв'язку з прийомом досліджуваного препарату. У пацієнтів, які отримували лікування препаратом «Синупрет екстракт» не спостерігалось жодних важливих з медичної точки зору змін лабораторних показників чи показників життєдіяльності у порівнянні із плацебо.

З чотирьох досліджень препаратів для місцевого застосування, у трьох проводилося вимірювання якості життя за шкалою SNOT<sup>(264-266)</sup>, у двох — вираженість симптомів<sup>(265, 267)</sup> та у двох — дані КТ<sup>(264, 266)</sup>. Ці дослідження надто сильно відрізнялись, щоб їх можна було поєднати у мета-аналіз. У одному дослідженні в групі, яка отримувала лікування назальним спреєм *Nigella Sativa* порівняно з сольовим розчином, було встановлено значуще покращення показників SNOT-20, а також даних ендоскопії і КТ через чотири тижні лікування. У двох дослідженнях проводилось порівняння із лікуванням ФПНС. У одному дослідженні було показано відсутність відмінності порівняно із флютиказону дипропіонату назальним спреєм (ФПНС), але у іншому дослідженні, що порівнювало інтраназальне введення крапель «Синупім» (*P. anisium*) із ФПНС було одержано цікавий результат: інтраназальне введення *P. anisium* призводило до значуще більш вираженого покращення ( $p=0,012$ ) оцінки за SNOT-22, ніж застосування ФПНС. Однак відсутність процедури «засліплення» призначеного лікування збільшує вплив систематичної похибки, пов'язаної з перебігом дослідження<sup>(266)</sup>. Препарат «Синупім» добре переносився пацієнтами. В обох групах не було жодних серйозних небажаних явищ.

Таблиця 6.1.20.1. Засоби традиційної китайської медицини у лікуванні пацієнтів із ХРСЗНП.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Jiang 2012 <sup>(34)</sup>	ПСПКВ	53 пацієнтів з ХРСбезНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Китайський рослинний препарат (2 г гранул екстракту Tsang-Erh-San і 1 г порошку екстракту Houlttuunia двічі на добу протягом 8 тижнів) і тест плацебо еритроміцину (n=26)</li> <li>Еритроміцин (250 мг двічі на добу протягом 8 тижнів) і плацебо КРП (n=27)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-20</li> <li>Ендоскопічний індекс</li> <li>Сахариновий тест</li> <li>Частота позитивного бакпосіву до початку лікування і через 8 тижнів лікування</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не було виявлено жодних значущих відмінностей між групами</li> </ul>
Liang 2011 <sup>(271)</sup>	ПСПКВ	97 пацієнтів з ХРС після операції	<ul style="list-style-type: none"> <li>Китайський рослинний препарат (2 г гранул екстракту Tsang-Erh-San і 1 г порошку екстракту Houlttuunia двічі на добу протягом 8 тижнів) і тест плацебо амоксициліну протягом 4 тижнів (n=33)</li> <li>Амоксицилін (250 мг тричі на добу протягом 4 тижнів)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RSOM-31</li> <li>Ендоскопічний індекс</li> <li>Акустична ринометрія</li> <li>Мазки з носової порожнини через 8 тижнів після операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не було виявлено жодних значущих відмінностей між групами</li> </ul>



і плацебо КРП протягом 8 тижнів (n=34)  
 • Плацебо (n=30) КТ (оцінка за шкалою LM через 12 тижнів після операції)

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без носових поліпів; ПСПКВ — подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування; КРП — китайський рослинний препарат; SNOT-20 — Тест на результати щодо приносних пазух і порожнини носу-20 (Sino-Nasal Outcome Test-20); RSOM-31 — Критерії оцінки ефективності при риносинуситі з 31 пункту (Rhinosinusitis Outcome Measure-31); КТ — комп'ютерна томографія; LM — оцінка рентгенограм за системою Ланд-Маккей

Таблиця 6.1.20.2. Акупунктура у лікуванні пацієнтів із ХРСзНП.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Stavem 2008 <sup>(272)</sup>	РКД («Засліплення» дослідника відсутнє. «Засліплення» пацієнтів часткове.)	66 ХРСбезНП (49 з них проаналізовано)	Традиційна китайська акупунктура (10 сеансів протягом 4 тижнів) (n=17) • Імітація акупунктури (10 сеансів протягом 4 тижнів) (n=15) • Медикаментозне лікування (ксилометазолін та промивання фізіологічним розчином натрію хлориду протягом 1 тижня, пероральні кортикостероїди протягом 14 днів та антибіотики — або цефалексин в дозі 1500 мг щодня протягом 10 днів, або азитроміцин в дозі 500 мг протягом 7 днів) (n=17)	• CSS SF-36 на початковому рівні і через 12 тижнів	• Не було виявлено значущих відмінностей між групами
Rosberg 2005 <sup>(274)</sup>	РКД	55 хворих на ХРС (оцінку 49 хворих проведено через 4 тижні, 37 — через 12 тижнів і 29 — через 1 рік)	Традиційна китайська акупунктура (10 сеансів із двобічною стимуляцією акупунктурних точок протягом періоду тривалістю у 4 тижні; n=25) • Мінімальна («несправжня») акупунктура (10 сеансів із двобічною стимуляцією точок, що не визнаються в якості акупунктурних, протягом періоду тривалістю у 4 тижні; n=19) • Загальноприйнята медикаментозна терапія, що включає комбінацію ксилометазоліну і сольового розчину місцево протягом	• Показник SF-36 через 12 тижнів • ЯЖ (ВАШ) через 12 тижнів • Бал за шкалою загальних симптомів через 4, 12 та 52 тижні • Дані КТ через 4 тижні	• Під впливом загальноприйнятог о лікування показники КТ через 4 тижні покращились, на відміну від обох груп акупунктури • Бал за шкалою загальних симптомів через 4 тижні характеризувався тенденцією до покращення (p=0,06) у порівнянні із обома групами акупунктури • На тлі загальноприйнятог о лікування через 12 тижнів

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
			1 тижня і пероральні кортикостероїди протягом 14 днів (n=21). • Окрім цього, призначають цефалексин у щоденній дозі 1500 мг протягом 10 днів (n=14) або азитроміцин в дозі 500 мг протягом 7 днів (n=6)		спостерігалось значуще покращення показників SF-36 та ЯЖ (ВАШ) (на відміну від обох груп акупунктури) • Через 12 місяців у 15 пацієнтів було проведено хірургічне втручання з приводу хронічного синуситу (у 5 пацієнтів в групі традиційної терапії, у 6 пацієнтів в групі акупунктури і у 4 пацієнтів в групі імітації акупунктури); спостерігалися незначні відмінності щодо оцінки симптомів у балах між групами дослідження (p = 0,32).

CSS — обстеження хворих на хронічний синусит (Chronic sinusitis survey); ХРС — хронічний риносинусит; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без носових поліпів; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; SF-36 — Короткий опитувальник на 36 запитань для оцінки якості життя (Short form 36); ЯЖ — якість життя; ВАШ — візуально-аналогова шкала; КТ — комп'ютерна томографія.

### 6.1.19.2. Висновок

З п'яти РКД, присвячених оцінці рослинних препаратів, у великому за обсягом ПСПКВ, хоча воно й було ретроспективним аналізом чутливості, було виявлено значущі переваги над плацебо щодо оцінки основних симптомів через 12 тижнів лікування у пацієнтів з діагнозом ХРС тривалістю >1 року і вихідним значенням MSS >9 (максимальна оцінка 15); при цьому не було показано загального ефекту<sup>(268)</sup>. З чотирьох досліджень, присвячених оцінці різних рослинних препаратів для місцевого застосування, у трьох було виявлено позитивний ефект. Однак не в усіх дослідженнях використовувалось «засліплення» даних про призначене лікування і якість досліджень була різною.

Кількість небажаних явищ при застосуванні такого лікування не була значуще більшою, ніж у випадку плацебо. Якість доказової бази для місцевого лікування є низькою.

Виходячи з наявних даних, експертна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування рослинних препаратів у лікуванні ХРС.

### 6.1.20. Традиційна китайська медицина і акупунктура

Додаткова та альтернативна медицина (ДАМ) часто цікавить пацієнтів і нерідко використовується ними у лікуванні ХРС<sup>(270)</sup>.

Існує декілька різних методик лікування, що належать до ДАМ, у тому числі фітотерапія, гомеопатія і традиційна китайська медицина. Ми виявили п'ять РКД, які було відібрано для аналізу даних.

#### **6.1.20.1. Традиційна китайська медицина**

Застосування методів традиційної китайської медицини при ХРС вивчалось у двох дослідженнях. В одному дослідженні у 53 пацієнтів із ХРСбезНП проводилася порівняльна оцінка китайського рослинного препарату (КРП) Tsang-Erh-San + Houlttuunia і еритроміцину, який отримували пацієнти контрольної групи<sup>(34)</sup> (Таблиця 6.1.20.1). Через вісім тижнів в обох групах спостерігалось значуще покращення оцінки за SNOT-20; однак значущих відмінностей між двома групами не спостерігалось. Жодна з методик лікування не впливала на ендоскопічний індекс або на частоту позитивного бакпосіву. Через відсутність плацебо-контролю невідомо, наскільки ці покращення є достовірними. У іншому дослідженні за участі 97 хворих на ХРС, що перенесли оперативне втручання, той самий КРП (Tsang-Erh-San + Houlttuunia) порівнювали з амоксициліном і плацебо<sup>(271)</sup>. У всіх трьох групах відмічалось значуще покращення показників RSOM-31 і ендоскопічного індексу через вісім тижнів після операції; однак значущих відмінностей між цими трьома групами не спостерігалось. Після операції між цими трьома групами не спостерігалось значущих відмінностей щодо показників акустичної ринометрії та індексу оцінки КТ.

#### **6.1.20.2. Традиційна китайська акупунктура**

В деяких країнах для лікування ХРС застосовується акупунктура, хоча документальні підтвердження ефективності цієї методики практично відсутні. Ми знайшли два дослідження з однієї і тієї ж групи, протягом яких проводилась оцінка якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я. При цьому порівнювалась традиційна китайська акупунктура, імітація акупунктури і 2-4 тижні медикаментозної терапії із застосуванням антибіотиків, кортикостероїдів, 0,9% розчину натрію хлориду і антиконгестантів місцевої дії<sup>(272, 273)</sup>. Зміни показників якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я, оцінювали протягом 4-52 тижнів; при цьому застосовували опитувальник обстеження хворих на хронічний синусит (CSS), Короткий опитувальник на 36 запитань для оцінки якості життя (SF-36), бал за шкалою загальних симптомів та комп'ютерну томографію. В одному дослідженні<sup>(274)</sup> загальноприйняте лікування мало назагал кращий ефект, ніж традиційна китайська акупунктура та імітація акупунктури; між групами традиційної китайської акупунктури та імітаційної акупунктури не було виявлено відмінностей щодо впливу на показники CSS або SF-36 (Таблиця 6.1.20.2).

#### **6.1.20.3. Висновок**

Відсутні будь-які докази того, що традиційна китайська медицина чи акупунктура має більшу ефективність, ніж плацебо у лікуванні ХРС. Наскільки китайська народна медицина безпечна, невідомо, оскільки більшість присвячених цьому питанню публікацій не є легкодоступними<sup>(275)</sup>. Під час застосування акупунктури можуть виникати як незначні, так і серйозні небажані явища, всупереч поширеному уявленню, що акупунктура нешкідлива<sup>(276)</sup>. З огляду на це, керівна група EPOS2020 рекомендує утриматись від застосування традиційної китайської медицини чи акупунктури (голкорефлексотерапії).

#### **6.1.21. Місцеве застосування фуросеміду та пероральний прийом верапамілу**

##### **6.1.21.1. Короткий виклад доказової бази**

Хоча хірургічні втручання часто розглядаються в якості основного методу лікування носових поліпів, схильність деяких пацієнтів до рецидивів зумовила необхідність проведення подальших досліджень методів лікування, спрямованих на

запобігання рецидивам захворювання. До двох з цих лікарських препаратів належать верапаміл та фуросемід.

Верапаміл — це недигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів, який приймається перорально. Крім основного фармакотерапевтичного ефекту, цей препарат є інгібітором P-гр, а також має здатність блокувати секрецію ІЛ-5, ІЛ-6 та тимічного стромального лімфопоетину (TSLP). У одному подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні<sup>(277)</sup> вивчали пероральний прийом верапамілу для лікування хворих на ХРСЗНП. Пацієнти отримували верапаміл в дозі 80 мг або плацебо тричі на добу протягом восьми тижнів.

Через два, чотири та вісім тижнів у пацієнтів визначали зміни показників якості життя (за шкалою SNOT-22), симптоматики (за ВАШ) або даних КТ (за шкалою LMS). Окрім цього, у пацієнтів визначали побічні ефекти лікарського засобу. Порівняно із плацебо, у групі верапамілу в інтервалі від початкового рівня до восьмого тижня спостерігалось значуще покращення оцінок за шкалою SNOT-22 (РС -27,7 95% ДІ [від -49,36 до -6,05],  $p=0,01$ ) та оцінок за ВАШ (РС -37,97 95% ДІ [від -60,01 до -15,93],  $p=0,001$ ). В групі верапамілу спостерігалось також покращення індексу оцінки рентгенограм за системою Ланд-Маккей; абсолютна різниця середніх становила -5,20 (95% ДІ, від -9,66 до -0,74;  $p=0,02$ ). Крім цього, в групі верапамілу спостерігалось значуще зниження загального індексу Лунда-Кеннеді на четвертому тижні; відмінність оцінок за LSM при цьому становила -2,8 (95% ДІ, від -4,3 до -0,98;  $p=0,003$ ). Ця тенденція простежувалася до восьмого тижня, але вже не мала статичної значущості. У пацієнтів з підвищеним ІМТ верапаміл був менш ефективним; вважається, що це пов'язано із необхідністю застосовувати більш високі дози, які у такому випадку перевищували б терапевтичні (Таблиця 6.1.21.1). Дослідження із місцевим застосуванням верапамілу тривають (<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03102190>).

На противагу цьому, фуросемід — це петлевий діуретик, який впливає на  $Na^{+}$ - та  $K^{+}$ -канали та може посилювати абсорбцію як цих іонів, так і води. Це спричинює зневоднення поверхні епітелію, що вкриває дихальні шляхи. Було проведено ряд досліджень, протягом яких вивчалось застосування фуросеміду для профілактики носових поліпів (Таблиця 6.1.21.2).

Зокрема, Hashemian et al.<sup>(219)</sup> провели подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з оцінки ефективності місцевого застосування фуросеміду при носових поліпах.

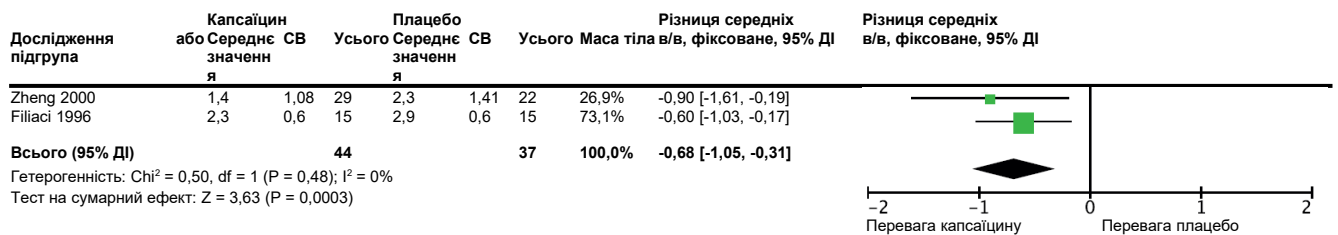
Таблиця 6.1.22.1. Капсаїцин у лікуванні пацієнтів із ХРСЗНП.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Zheng 2000 <sup>(282)</sup>	ПСПКРК Д	ХРСЗНП після поліпектомії (n=51)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Капсаїцин (<math>3 \times 10^{-6}</math> моль розчинений у 70% етанолі) (n=29)</li> <li>лише розчинник (70% етанол) (n=22) один раз на тиждень × 5 тижнів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка результатів через 9 місяців:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Закладеність носу (0-5)</li> <li>Ринорея (0-5)</li> <li>NPS (0-6)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 9 місяців не спостерігалось відмінностей щодо суб'єктивного сприйняття ринореї у будь-якій групі.</li> <li>В групі капсаїцину через 9 місяців спостерігалось значуще зниження показників NR у порівнянні із групою розчинника</li> <li>Дані щодо NPS?</li> </ul>
Filiaci	ПСПКРК	ХРСЗНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Капсаїцин</li> </ul>	Оцінка результатів	Через 1 місяць і 3 місяці, при

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
1996 <sup>(281)</sup>	Д	(n=30)	0,1 мл (30 мкмоль) кожну ніздрю один раз на тиждень протягом 5 тижнів знечуження носової порожнини (n=15) • 0,1 мл фізрозчину (n=15) в кожну ніздрю один раз на тиждень протягом 5 тижнів	через 1 місяць і в 3 місяці: Симптоми з боку носу: обструкція, підвищена секреція, свербіння, чхання (0-5) NPS (0-6) Назальний опір (активна передня риноманометрія) Специфічна назальна гіперреактивність (провокаційна проба з холодною водою та риноманометричним дослідженням) Еозинофіли у тканинах носу	і порівнянні групи капсаїцину з контрольною групою, у групі капсаїцину спостерігалось наступне: Значуще більш зниження вираженості усіх симптомів з боку носу Значуще більш зниження показників NPS Значуще більш покращення показників назального опору Значуще зниження збільшення еозинофілів у тканинах носу

ХРСЗНП — хронічний риносинусит з носовими поліпами; ПСПКРКД — подвійне сліпе, плацебо-контрольоване рандомізоване контрольоване дослідження; NPS — бал за системою оцінки носових поліпів (Nasal Polyp Score).

Рисунок 6.1.22.1. Лісова діаграма, що представляє ефект капсаїцину у порівнянні із плацебо щодо вираженості обструкції носу при ХРСЗНП (пацієнто-місяці).



Пацієнтам було у випадковому порядку призначено післяопераційне застосування назального спрею (два натискання на дозувальний пристрій двічі на день протягом двох місяців), який містив або 300мкг фуросеміду (на добу), або плацебо. Оцінку стану пацієнтів було проведено через шість місяців після хірургічного втручання. При цьому застосовувались такі інструменти оцінювання, як NPS (шкала Мельтцера), оцінка даних КТ (LMS), ЯЖ (SNOT-22) та оцінка поліпів за ВАШ. 84 пацієнти завершили програму лікування і були готові до проведення оцінювання, по 42 пацієнти в кожній групі (n=84). Протягом періоду дослідження не спостерігалось жодних значущих з клінічної точки зору небажаних ефектів. Після завершення лікування в групі фуросеміду значуще більша кількість пацієнтів мала оцінку поліпів у 0 балів порівняно з групою плацебо (79% пор. з 38%;  $p < 0,01$ ). Спостерігався значущий вплив фуросеміду на оцінку за шкалою SNOT-22 (РС, 8,05; 95% ДІ, 3,24-12,85) та оцінку за ВАШ (РС, 0,81; 95% ДІ, 0,22-1,39) у порівнянні із плацебо. Однак при цьому не було жодних значущих відмінностей щодо індексу оцінки рентгенограм за системою Ланд-Маккей (РС, 2,52; 95% ДІ, -0,35-5,39).

Дослідники Kroflic et al.<sup>(278)</sup> провели порівняльну оцінку ефективності пероральної лікарської форми метилпреднізолону (в дозі 1 мг/кг/добу) та інгаляцій розчину фуросеміду (концентрацією 6,6 ммоль/л), які тривали 10 хв. та здійснювались за допомогою струменевого небулайзера. Таким чином, пацієнт одержував максимально

20 мг фуросеміду на добу протягом семи днів. Вивчався вплив лікування на симптоми, що повідомляються пацієнтом (обструкція носу, назальна гіперсекреція, втрата відчуття нюху (0-3), постназальне затікання, хропіння, чхання, кашель, набрякання, носові кровотечі, біль голови (0-1), підвищена втомлюваність, підвищення температури тіла і попереднє хірургічне втручання (0-1); максимальна кількість балів за цією шкалою симптомів становила 20). Крім цього, визначався вплив лікування на оцінку NPS (Malm 0-6) та на результати гістоморфометричного аналізу еозинофілів, тучних клітин і вираженість набряку.

В обох групах відзначалося значуще покращення оцінок суб'єктивних симптомів (середній бал до застосування кортикостероїдів:  $15,5 \pm 3,4$ ; середній бал після застосування кортикостероїдів:  $9,5 \pm 3,6$ ,  $p < 0,001$ ; середній бал до застосування фуросеміду:  $15,6 \pm 3,9$ ; середній бал після застосування фуросеміду:  $9,8 \pm 3,7$ ,  $p < 0,001$ ) та покращення показників NPS (на тлі кортикостероїдів: з  $2,4 \pm 0,7$  до  $2,0 \pm 0,8$ ,  $p < 0,001$ ; на тлі фуросеміду: від  $2,2 \pm 0,9$  до  $1,7 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ). Жодних значущих відмінностей між двома групами не спостерігалось. Враховуючи невеликий розмір вибірки, це можна вважати помилкою 2 роду. В групі кортикостероїдів спостерігалось значуще покращення показників числа еозинофілів у поліпах (з  $50-2,35 \pm 392,66$  до  $190,65 \pm 291,41$ ;  $p < 0,01$ ), в той час як у групі фуросеміду цього не спостерігалось (від  $280,95 \pm 364,58$  до  $382,80 \pm 370,60$ ;  $p = 0,185$ ). В жодній з груп не спостерігалось значущих змін показників набряку чи тканинних тучних клітин.

Дослідники Passali et al.<sup>(279)</sup> провели «псевдо-рандомізоване» дослідження за участі пацієнтів із ХРСЗНП після хірургічного втручання. Пацієнтів було рандомізовано для отримання одного з наступних варіантів лікування: фуросемід місцево, жодного лікування або мометазону фууроату назальний спрей (МФНС) після операції передньої або повної етмоїдектомії. Протягом шести років дослідження (1991-1997) рандомізація пацієнтів передбачала варіанти «фуросемід для місцевого застосування» і «жодного лікування», а після 1997 року — варіанти «фуросемід» і «МФНС». Жодних детальних відомостей про процес рандомізації автори дослідження не повідомляють. Подальше спостереження тривало 1-9 років у групі в цілому. Пацієнти в групі фуросеміду робили по два натискання на дозувальний пристрій на добу в кожен ніздрю (кожен натискання на дозувальний пристрій = 50мкг) протягом 30 днів, потім перерва в лікуванні, а згодом — повторний курс лікування фуросемідом: усього чотири місяці на рік.

В групі МФНС пацієнти робили по два натискання на дозувальний пристрій на добу в кожен ніздрю (кожен натискання на дозувальний пристрій = 100мкг) протягом 30 днів; згодом пацієнти дотримувались такого ж режиму, як і група фуросеміду, а в групі варіанту «жодного лікування» після хірургічного втручання не застосовувались жодні подальші методики лікування. Проводилось обстеження пацієнтів на предмет виникнення рецидивів. Діагностика рецидивів проводилася на підставі акустичної ринометрії, активної передньої риноманометрії та наявності рецидивів носових поліпів. Акустична ринометрія та ендоскопія носової порожнини проводилися в кожного пацієнта один раз на шість місяців. Оцінка за шкалою NPS проводилася наступним чином: стадія «0» — відсутність видимих носових поліпів; стадія «1» — носові поліпи обмежені середньою частиною носового ходу при тому, що дані акустичної ринометрії (АР) знаходяться в межах норми ( $24,5 \pm 1,5$  см<sup>3</sup>); стадія «2» — носові поліпи поширюються за межі середньої носової раковини, при тому що зменшення об'єму носової порожнини становить менше 10% (за даними АР); та стадія «3» — суб-обструктивні носові поліпи, що вимагають проведення повторної операції (зменшення об'єму носової порожнини на >50%). В групі варіанту «жодного лікування» наприкінці

шестирічного періоду подальшого спостереження спостерігалось значуще зменшення об'єму носової порожнини ( $16,6 \pm 1,3 \text{ см}^3$ ;  $p = 0,02$ ). У порівнянні з пацієнтами, що отримували фуросемід або мометазон, в групі відсутності подальшого лікування рецидиви спостерігалися у більшій кількості пацієнтів (30% пор. з 17,5% пор. з 24,2%; значення  $p$  відсутнє). У пацієнтів, які не отримували подальшого лікування, спостерігалися значуще вищі показники NPS щодо рецидиву поліпів у порівнянні з пацієнтами, що отримували фуросемід та мометазону фууроату назальний спрей (20% пор. з 2% пор. з 3%;  $p < 0,05$ ).

Інше повідомлення Passali<sup>(280)</sup> вочевидь стосується підгрупи пацієнтів, що брали участь у дослідженні від 2003 року<sup>(279)</sup>.

#### **6.1.21.2. Висновок**

Наявні певні дані про те, що верапаміл може мати протизапальні ефекти. В одному дуже малому за обсягом пошуковому дослідженні було продемонстровано значуще покращення таких показників, як QOL (SNOT-22), оцінка поліпів у балах (ВАШ) та оцінка даних КТ (LMS) при пероральному застосуванні верапамілу порівняно з плацебо. Величина дози цього препарату була обмежена наявними (потенційними) побічними ефектами.

Існують певні дані про те, що місцеве застосування фуросеміду може мати позитивний вплив на симптоматику та ознаки ХРСЗНП. У нещодавно проведеному дослідженні категорії ПСПКВ спостерігалось значуще покращення показників ЯЖ (SNOT-22) та оцінки поліпів у балах (ВАШ), а також значуще більша кількість пацієнтів із оцінкою NPS «0 балів» в групі, яка отримувала назальний спрей фуросеміду, у порівнянні із плацебо. Не було жодних даних, які б вказували на відмінності щодо небажаних явищ між групою місцевого застосування фуросеміду та групою плацебо.

Якість доказової бази для перорального застосування верапамілу та місцевого застосування фуросеміду дуже низька. Враховуючи потенційні побічні ефекти, керівна група EPOS2020 рекомендує утриматися від перорального застосування верапамілу. Експертна група також не може рекомендувати місцеве застосування фуросеміду. Для того, аби встановити ефективність місцевого застосування фуросеміду та верапамілу та розробити відповідні критерії відбору пацієнтів, необхідні подальші плацебо-контрольовані дослідження.

#### **6.1.22. Капсаїцин**

##### **6.1.22.1. Короткий виклад доказової бази**

Вважається, що нейропептиди та парасимпатичні нерви у слизовій оболонці носової порожнини потенційно відіграють певну роль в утворенні носових поліпів. Таким чином, капсаїцин, препарат для місцевого застосування, розглядається в якості можливого лікарського засобу для попередження рецидивів носових поліпів. Вважається, що капсаїцин, який діє на С-волокна, чинить нейромодуляторний вплив на гіперреактивність слизової оболонки носу та потенційно здатний попереджати рецидиви носових поліпів.

Протягом двох досліджень було проведено подвійні сліпі, плацебо контрольовані рандомізовані випробування (Таблиця 6.1.22.1).

Filiaci et al.<sup>(281)</sup> обстежили 30 пацієнтів, половина з яких отримувала капсаїцин в дозі 0,1 мл (30мкмоль) в кожному ямку; в якості контрольованого лікування використовувався фізіологічний розчин 0,1 мл в кожному ямку один раз на тиждень протягом п'яти тижнів. Через три місяці було проведено обстеження пацієнтів щодо наявності симптомів з боку носу, у тому числі обструкції, свербіння та чхання; ендоскопічне стадіювання поліпів, визначення назального опору, специфічної назальної гіперреактивності та еозинофілів у

тканині носових поліпів. В групі капсаїцину спостерігалось значуще зниження вираженості усіх симптомів з боку носу в порівнянні із групою плацебо ( $p < 0,01$ ). При цьому спостерігалась значуща відмінність балів за системою оцінки носових поліпів (NPS) між групою капсаїцину та контрольною групою через один місяць ( $p < 0,05$ ) і через три місяці ( $p < 0,01$ ). В групі капсаїцину спостерігалось значуще покращення показників назального опору порівняно з контрольною групою через три місяці після завершення лікування ( $p < 0,01$ ). При цьому спостерігалась значуща відмінність назальної гіперреактивності між групою капсаїцину та контрольною групою через три місяці ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів, які отримували лікування капсаїцином, кількість еозинофілів в тканинах носу була значуще збільшена через один місяць і через три місяці ( $p < 0,01$ ).

Дослідники Zheng et al.<sup>(282)</sup> також провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, порівнюючи капсаїцин ( $3 \times 10^{-6}$  моль, розчинений у 70% етанолі) із самим лише розчинником (70% етанолі) один раз на тиждень протягом 5 тижнів після хірургічного видалення носових поліпів. Контрольне обстеження пацієнтів проводилося через 9 місяців; при цьому оцінювалися такі показники, як назальний опір (0-5), ринорея (0-5) та NPS (0-6 з одного боку). В групі капсаїцину спостерігалось значуще зниження показників назального опору у порівнянні із групою розчинника. ( $p < 0,01$ ). Не спостерігалось відмінностей щодо суб'єктивного сприйняття ринореї у будь-якій групі. У пацієнтів, що отримували капсаїцин, відмічався нижчий бал за системою оцінки носових поліпів, ніж у контрольній групі («стадія 0»: 41% в пор. з 4,5%,  $p < 0,01$ ). В публікаціях за результатами обох цих досліджень побічні явища не згадуються; але, як відомо з інших досліджень, ці явища здебільшого зводяться до місцевого подразнення<sup>(283)</sup>.

Аналіз зведених даних щодо показників обструкції носу (0-5) вказує на значуще кращі результати в групі капсаїцину (CPC -0,68 [-1,05, -0,31],  $p < 0,0003$ , два дослідження, 81 пацієнт). Показник I2 становив 0%, що вказує на відсутність гетерогенності ( $X^2=0$ ,  $df=1$ ,  $p=0,98$ ) (Рисунок 6.1.22.1).

Аналіз зведених даних щодо балів за системою оцінки носових поліпів вказує на значуще кращі результати в групі капсаїцину (CPC -1,82 [-2,93, -0,7],  $p < 0,01$ , два дослідження, 81 пацієнт). Показник I2 становив 0%, що вказує на відсутність гетерогенності ( $X^2=0$ ,  $df=1$ ,  $p=0,98$ ) (Рисунок 6.1.22.2).

#### 6.1.22.2. Висновок

Ефективність капсаїцину вивчали у двох невеликих за обсягом подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях<sup>1281, 282</sup>. Застосування капсаїцину супроводжувалося значущим зменшенням обструкції носу та балу за системою оцінки носових поліпів; однак дані щодо інших симптомів, таких як ринорея та порушення нюху, носили незначущий характер, або не повідомлялися. Дані, отримані протягом вищезгаданих двох досліджень, носили узгоджений характер, але через розбіжності результатів та високу ймовірність систематичної похибки ми розцінили ці дослідження як недостатньо якісні. Важливо зазначити, що «замаскувати» лікування капсаїцином надзвичайно важко, якщо взагалі можливо. Якість отриманих даних низька; через це керівна група EPOS дійшла висновку, що застосування капсаїцину в якості одного з варіантів лікування ХРСЗНП можливе, але необхідно провести більші за обсягом дослідження.

Таблиця 6.1.23.1. Омепразол у лікуванні пацієнтів із ХРСЗНП.

Дослідженн я	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
-----------------	--------	----------	-----------	------------	------------



Anzic 2013 <sup>(287)</sup>	ПСПКВ	60 хворих на ХРС із 20 супутньою ГЕРХ	• добу протягом 8 тижнів • Плацебо • один раз на (n=27) протягом 8 тижнів	Омепразол Через 8 тижнів: • Бал (n=33) системою оцінки (0-48) • Бал оцінки ендоскопії носової порожнини • Показник RSI • Показник RFS	Через за спостерігалось відмінностей між і плацебо, за винятком шкалою оцінки хвороби	8 тижнів не значущих омепразолом балу за рефлюксної
--------------------------------	-------	--	--	---	--	--

ХРС — хронічний риносинусит; ПСПКВ — подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування; ГЕРХ — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; RSI — індекс симптомів рефлюксу (reflux symptom index); RFS — бал за шкалою оцінки рефлюксної хвороби (reflux finding score).

### 6.1.23. Застосування інгібіторів протонної помпи у хворих на ГЕРХ

#### 6.1.23. 1. Короткий виклад доказової бази

Є певні дані, які вказують на наявність взаємозв'язку між гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) і ХРС. ГЕРХ визначається рефлюксом шлункового вмісту, що призводить до виникнення симптомів, які спричиняють значний дискомфорт, та/або різноманітних ускладнень. Було помічено, що пацієнтам з ХРС притаманна значуще більша частота гастроєзофагеального рефлюксу порівняно з безсимптомними особами контрольної групи<sup>(284)</sup>.

У хворих, які страждають на ГЕРХ, ХРС зустрічається з більшою частотою, ніж у осіб без ГЕРХ; однак слід зазначити, що цим двом захворюванням притаманні схожі симптоми, такі як відчуття слизу у горлі<sup>(285)</sup>. В той час як ХРС є багатофакторним процесом, наявні дані вказують на те, що ГЕРХ може відігравати певну роль у розвитку ХРС (принаймні у деяких пацієнтів). Потенційна патогенетична роль ГЕРХ у розвитку ХРС може включати заселення слизової носу *Helicobacter pylori* та рефлюкс кислого вмісту шлунку у ніс або у носоглотку. Існують суперечливі дані щодо того, чи можна вважати наявність ГЕРХ одним з факторів, що зумовлюють неефективність лікування ХРС<sup>(286)</sup>.

Було проведено одне ПСПКРКД, у якому проводилася оцінка ролі препаратів з групи інгібіторів протонної помпи у лікуванні ХРС<sup>(287)</sup> (Таблиця 6.1.23.1). Усього 60 пацієнтів (28 осіб жіночої статі віком 19-87 років) із одночасною наявністю ХРС та ГЕРХ протягом 8 тижнів отримували омепразол в дозі 20 мг один раз на добу (1 р/добу). Хоча автори дослідження стверджують, що такі показники, як бал за системою оцінки ХРС, бал оцінки ендоскопії носової порожнини, бал (індекс) оцінки рефлюксу та бал за шкалою оцінки рефлюксної хвороби значущим чином знизились через 8 тижнів лікування омепразолом у порівнянні із плацебо (за даними дисперсійного аналізу для повторних вимірювань або застосування критерію Мак-Немара), значущу відмінність між групами дослідження було встановлено на восьмому тижні лише за показником «бал за шкалою оцінки рефлюксної хвороби (reflux finding score)». На жаль, узгодженість груп за характеристиками учасників дослідження на початковому рівні була незадовільною, оскільки на початковому рівні показники ХРС і RSI значущим чином відрізнялися один від одного.

Довготривалий прийом інгібіторів протонної помпи аж ніяк не можна вважати позбавленим ризику, адже при цьому має місце підвищений ризик серцево-судинних захворювань та інших ускладнень<sup>(288, 289)</sup>.

#### 6.1.23.2. Висновок

Було проведено одне дослідження категорії ПСПКВ, протягом якого вивчався вплив омепразолу в дозі 20 мг один раз на добу протягом 8 тижнів у 60 пацієнтів; проте

незадовільна узгодженість характеристик пацієнтів на початковому рівні робить оцінку результатів цього дослідження проблематичною.

Наприкінці 8 тижнів лікування не спостерігалось відмінностей щодо оцінки ендоскопії носової порожнини та ХРС у балах. Більше того, довготривале застосування інгібіторів протонної помпи призводило до підвищення ризику серцево-судинних захворювань. З огляду на це, керівна група EPOS2020 рекомендує утриматись від застосування інгібіторів протонної помпи у лікуванні ХРС.

#### 6.1.24. Бактерійні лізати

##### 6.1.24.1. Короткий виклад доказової бази

Бактерійні лізати — це суміш антигенів бактерій, одержаних з різних видів бактерій дихальних шляхів. В процесі виготовлення таблеток бактерійного лізату змішуються різні антигени і додаються допоміжні речовини. Лікарські препарати на основі бактерійного лізату стимулюють як специфічний, так і неспецифічний імунітет. Бронхо-Ваксом® (OM-85 BV) — це лізат, отриманий з 21 штаму 8 бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus viridans* і *Diplococcus pneumoniae*). Цей препарат використовується в якості імуностимулятора з метою профілактики та лікування інфекцій верхніх та нижніх відділів дихальних шляхів та має здатність підсилювати бар'єрну функцію слизової оболонки і регулювати імунні реакції<sup>(290, 291)</sup>.

Таблиця 6.1.24.1. Бактерійні лізати у лікуванні пацієнтів із ХРСЗНП.

Дослідження	Метод	Учасники	Втручання	Результати	Результати	
Heintz 1989 <sup>(294)</sup>	ПСПКВ	284 хворих на ХРС (деякі пацієнти мали персистивний РС після пункції приносової пазухи) (проаналізовано дані щодо 258 хворих)	на • 1 капсулі щодня, курсами по 1 капсулі щодня, протягом одного місяця; назагал 3 місяці поспіль (n=127)	Бронхо-Ваксом® по симптомах у балах (0-4): біль голови, гнійні виділення з носу, кашель і виділення мокротиння	Шкала оцінки (0-4): послаблення гнійні симптоматики носу, кашель і виділення зменшення вираженості затемнення на рентгенограмах приносових пазух	Значуще (p < 0,05) • Значуще (p < 0,05) • Відмінності щодо небажаних явищ відсутні

CRS — хронічний риносинусит; ПСПКВ — подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування; РС — риносинусит.

Таблиця 6.1.26.1. Фототерапія у лікуванні пацієнтів із ХРСЗНП.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Dulguerov 2017 <sup>(256)</sup>	ПСПКВ	50 пацієнтів з ХРС без НПЗП	Застосування змішаного ультрафіолетового (UVA і UVB) світла протягом 3 тижнів	Наприкінці 3 тижнів лікування: RSDI Ступінь	Не відмічено жодного з показників, монооксиду вуглецю

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
			(n=26) • Видиме світло низької інтенсивності в якості монотерапії протягом 3 тижнів (n=24)	важкості симптомів (обструкція носу, порушення нюху, ринорея і біль в ділянці обличчя) (ВАШ) • Дані риноманометрії • Нюхові пороги • Назальний оксид азоту • Монооксид вуглецю	Значуще збільшення утворення монооксиду вуглецю в групі лікування у порівнянні із контрольною групою наприкінці лікування (5,24 в пор. з 3,88, p=0,048); тим не менше, не спостерігалось значущих відмінностей через 1 місяць після лікування (5,25 в пор. з 4,07, p=0,13)
Kiricsi et al. 2017 <sup>(300)</sup>	РКД	87 учасників дослідження (76 обстежено): пацієнти з ХРСзНП	• інтраназальна мUV/VIS фототерапія 3 рази на тиждень протягом 12 тижнів та МФНС 200мкг двічі на добу протягом 12 тижнів (n=52) • МФНС 200мкг двічі на добу протягом 12 тижнів (n=24)	Через 12 тижнів, через 16 тижнів і через 26 тижнів • Опитувальник NOSE • Оцінка симптомів з боку носу (загальна оцінка симптомів з боку носу і оцінка окремих симптомів) • Дані ендоскопії порожнини носу і розміри носових поліпів (0-5) • МШВН • Акустична ринометрія 3 • Поріг нюхової чутливості • NO у видихуваному з носу повітрі	У пацієнтів, що отримували фототерапію, було відзначено значуще покращення наступних показників: • NOSE (p < 0,001) на тижнях 12, 16 і 26 • Загальна оцінка симптомів з боку носу і оцінка закладеності носу та виділень з носу на тижнях 12, 16 і 26 • Тест на поріг нюхової чутливості (p < 0,001) на тижнях 12, 16 і 26 • PNIF на тижні 26 • Розміри носових поліпів на тижнях 16 і 26 • Жодних значущих змін показників акустичної ринометрії або вмісту NO у видихуваному з носу повітрі • У контрольній групі не встановлено жодних значущих змін на тижнях 12, 16 і 26 • Не проводилося жодного статистичного порівняння показників між групами

ХРСбезНП — хронічний риносинусит без носових поліпів; ХРСзНП — хронічний риносинусит з носовими поліпами; ПСПКВ — подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; mUV/VIS — змішане ультрафіолетове і видиме світло; UVA — ультрафіолетове світло діапазону А; UVB — ультрафіолетове світло діапазону В; МФНС — мометазону фураату назальний спрей; RSDI — Індекс непрацездатності внаслідок риносинуситу (Rhinosinusitis Disability Index); ВАШ — візуально-аналогова шкала; NOSE — Оцінка симптомів обструкції носу (Nasal Obstruction Symptom Evaluation); МШВН — максимальна швидкість видиху через ніс; NO — оксид азоту.

Результати нещодавно проведеного мета-аналізу вказують на наявність позитивної кореляції між застосуванням препарату «Бронхо-ваксом» та зниженням частоти

респіраторних інфекцій [РС = -2,33, 95% ДІ (-2,75, -1,90), P<0,00001] порівняно з контрольною групою. У порівнянні з контролем, в групі препарату «Бронхо-ваксом» спостерігалась вища ефективність щодо тривалості курсу антибіотикотерапії, інфекцій, гіпертермії, кашлю і хрипів (свистячого дихання), а також збільшення концентрації імуноглобулінів в сироватці крові (IgG, IgA або IgM) і підтипів Т-лімфоцитів (CD3+, CD4+ або CD8+)<sup>(292)</sup>. Препарат ОМ-85 ВV стимулює активність війкового епітелію та має імуногенні властивості у культурі епітеліальних клітин, що може частково зумовлювати притаманну йому ефективність в якості лікарського засобу для лікування захворювань дихальної системи. Вираженість цих реакцій носила NO-залежний характер і була співставною з активацією T2R<sup>(293)</sup>.

Також було показано, що пероральний прийом препарату «Бронхо-ваксом»(R) (ОМ-85 ВV) зменшує вираженість симптомів алергічного риніту і покращує загальний стан місцевого імунітету слизових оболонок, відновлюючи та підтримуючи нормальний баланс цитокінів Th1/Th2, який є базовим клітинним/сигнальним механізмом<sup>(290)</sup>.

Було проведено одне подвійне сліпе, рандомізоване контрольоване дослідження (ПСРКД) за участі дорослих пацієнтів із потенційним ХРС; однак вибірку його учасників було описано недостатньо і деякі пацієнти мали персистивний РС після пункції приносової пазухи<sup>(294)</sup> (Таблиця 6.1.24.1). Препарат «Бронхо-ваксом» або плацебо (по одній капсулі на добу курсами по 10 днів на місяць протягом назагал трьох місяців поспіль) застосовували у 284 пацієнтів з ознаками хронічного гнійного риносинуситу. Пацієнти проходили клінічне обстеження перед включенням у дослідження і через один, два, три і шість місяців від початку лікування. Застосування препарату «Бронхо-ваксом» призводило до значущого зменшення інтенсивності гнійних виділень з носу та болю голови протягом періоду тривалістю у повні шість місяців (у порівнянні із плацебо).

Окрім цього, позитивний вплив на такий показник, як затемнення на рентгенограмах приносових пазух був значуще більш вираженим в групі препарату «Бронхо-ваксом», ніж в групі плацебо. Не повідомлялось про виникнення жодних суттєвих побічних ефектів; як препарат ОМ-85, так і плацебо характеризувались співставною і доброю переносимістю.

#### **6.1.24.2. Висновок**

У одному ПСРКД, проведеному у 1989 р., проводилось порівняння бактерійного лізату, препарату «Бронхо-ваксом» із плацебо у великій групі хворих на ХРС. Результатами дослідження було значуще зменшення інтенсивності гнійних виділень з носу і болю голови протягом періоду тривалістю повних шість місяців у порівнянні із плацебо і зменшення затемнення на рентгенограмах приносових пазух. Виходячи з наявних обмежених даних, керівна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування препарату «Бронхо-ваксом» у лікуванні ХРС. Для належного вивчення характеристик пацієнтів і оцінки результативності лікування необхідні більші за обсягом і триваліші дослідження.

#### **6.1.25. Гомеопатія**

##### **6.1.25.1. Короткий виклад доказової бази**

Гомеопатія — це один з різновидів альтернативної медицини. Особи, що практикують гомеопатію, зветься гомеопатами; вони вважають, що речовина, яка викликає симптоми того чи іншого захворювання у здорових людей, можевилікувати схожі симптоми у хворих. Гомеопатичні препарати виготовляються за допомогою процесу т. зв. гомеопатичного розведення, протягом якого обрана субстанція зазнає багаторазових розведень у спирті або у воді (як правило, доти, поки від вихідної

субстанції не залишиться нічого). Застосування гомеопатії при ХРС передбачає лікування основного захворювання і основних його симптомів розведеннями речовин, які спричиняють/розпочинають захворювання.

Експерти чимало сперечаються про те, чи ці розведення фактично містять хоч якусь кількість молекул вихідної речовини і, отже, чи клінічний ефект від застосування таких препаратів зумовлений плацебо-ефектом чи систематичною похибкою дослідження.

#### **6.1.25.2. Висновок**

Ми не змогли знайти жодних РКД щодо застосування гомеопатії при ХРС, опублікованих після 1990 р. Виходячи з наявних даних, керівна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування гомеопатії у лікуванні ХРС.

#### **6.1.26. Фототерапія**

##### **6.1.26.1. Короткий виклад доказової бази**

Імуномодулюючу дію фототерапії досліджували в якості потенційної мішені терапевтичного впливу у пацієнтів із ХРС. Встановлено, що фототерапія в ультрафіолетовому діапазоні має глибоко виражену імуносупресивну дію — зменшення кількості та функціональної активності клітин Лангерганса, індукція апоптозу у інфільтруючих Т-лімфоцитах та індукція імуномодулюючих цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  та IL-10<sup>(295)</sup>. Було проведено два РКД (Таблиця 6.1.26.1.). Dulguero et al. (2017)<sup>(296)</sup> провели рандомізоване, сліпе і плацебо-контрольоване дослідження фототерапії у змішаному видимому/ультрафіолетовому діапазоні (спектр світла 310–600 нм) у порівнянні із фототерапією лише видимим світлом у 50 пацієнтів з ХРС без носових поліпів відповідно до діагностичних критеріїв EPOS<sup>(297)</sup>. У пацієнтів в групі лікування не було виявлено значущого покращення показників якості життя (ЯЖ) (RSDI; 0,71 в пор. з 0,72;  $p=0,84$ ), обструкція носу (4,87 в пор. з 4,56,  $p=0,63$ ), порушення відчуття нюху (3,78 в пор. з 4,25;  $p=0,54$ ), ринорея (5,56 в пор. з 4,18;  $p=0,09$ ), біль в ділянці обличчя (3,76 в пор. з 3,78,  $p=0,43$ ), загальний назальний опір (0,65 в пор. з 0,67,  $p=0,88$ ), загальний назальний опір після застосування судинозвужувальних засобів (0,56 в пор. з 0,44,  $p=0,12$ ), відмінність показників загального назального опору до та після застосування судинозвужувальних засобів (0,09 в пор. з 0,24,  $p=0,21$ ) або утворення оксиду азоту (571,45 в пор. з 656,85,  $p=0,21$ ) у порівнянні з контрольною групою наприкінці лікування. Схожі зміни виявлялись через один місяць після завершення лікування. Автори дослідження спостерігали значуще збільшення утворення монооксиду вуглецю в групі лікування у порівнянні із контрольною групою наприкінці лікування (5,24 в пор. з 3,88,  $p=0,048$ ); тим не менше, ця різниця не утримувалась через 1 місяць після лікування (5,25 в пор. з 4,07,  $p=0,13$ )

Дослідження, у яких застосовували змішане ультрафіолетове і видиме світло, продемонстрували проникний вплив цього виду фототерапії у тканини носових поліпів; світлова енергія досягала запальних клітини в стромі та спричиняла дозозалежне посилення процесів апоптозу еозинофілів та Т-лімфоцитів<sup>(298, 299)</sup>.

Kiricsi разом із співавторами провів рандомізоване клінічне дослідження, у якому порівнювалась фототерапія змішаним ультрафіолетовим і видимим світлом та інтраназальне введення кортикостероїдів і стероїдів у 87 пацієнтів із ХРСзНП<sup>(300)</sup>. Автори дослідження застосовували пристрій, який видавав змішане ультрафіолетове/видиме світло, яке містить 5% ультрафіолету В, 25% ультрафіолету А та 70% видимого світла, із спектром в діапазоні від 280 до 650 нм. Застосування фототерапії змішаним світлом в ультрафіолетовому/видимому діапазоні призводило до значущого зменшення симптомів закладеності носу і виділень з носу, а також до

покращення загальної оцінки стану носової порожнини, оцінки симптомів обструкції носу (NOSE) та відчуття нюху ( $p < 0,001$ ). Автори дослідження спостерігали значуще покращення ендоскопічного індексу носової порожнини щодо стадіювання поліпів з лівого та, відповідно, з правого боку ( $p < 0,001$  та  $p < 0,008$ , відповідно). У контрольній групі жодного значущого покращення цих показників не спостерігалось. В групах фототерапії або контролю не спостерігалось значущого покращення показників акустичної ринометрії або вмісту NO у видихуваному з носу повітрі. Жодних порівнянь між цими двома групами не проводилося.

#### 6.1.26.2. Висновок

У двох рандомізованих клінічних дослідженнях застосування фототерапії при ХРС мало неоднозначні результати. Дослідження категорії ПСПКВ не виявило жодного ефекту. Результати «незасліпленого» РКД, що проводилось за участі пацієнтів із ХРСзНП, які отримували фототерапію у поєднанні із назальними кортикостероїдами, вказують на значуще зниження показників за шкалою NOSE, вираженості симптомів, порушень нюху і оцінки поліпів у балах в групі фототерапії, чого не можна сказати про групу монотерапії назальними кортикостероїдами. Тим не менше, жодних порівнянь між групами не проводилось.

Якість доказової бази щодо застосування фототерапії у хворих на ХРС є дуже низькою. Виходячи з наявних даних, керівна група EPOS2020 не може рекомендувати застосування фототерапії у пацієнтів з ХРС.

#### 6.1.27. Філгастім (p-мет-лГ-КСФ)

Процеси проліферації та диференціювання нейтрофілів стимулює рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (рлГ-КСФ). Клінічні дослідження, що проводилися в осіб з відсутністю нейтропенії, вказують на те, що рлГ-КСФ може принести користь в якості допоміжної терапії у лікуванні серйозних бактеріальних інфекцій та інфекцій, спричинених умовно-патогенними грибами у пацієнтів з відсутністю нейтропенії, в тому числі у пацієнтів з порушеннями функції нейтрофілів.

#### 6.1.27. Філгастім (p-мет-лГ-КСФ) у лікуванні пацієнтів з ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Van Agthoven 2001 <sup>(301)</sup>	ПСПКВ	56 хворих на ХРСбезНП із ХРС, що важко піддається лікуванню	<ul style="list-style-type: none"> <li>Філгастрім в дозі 300 мг підшкірно один раз протягом перших 14 днів та згодом іще 10 тижнів</li> <li>Плацебо підшкірно один раз на день протягом перших 14 днів та згодом іще 10 тижнів</li> </ul> <p>Усім пацієнтам на початку дослідження було призначено комбінацію 500-750 мг ципрофлоксацину двічі на добу та 450-600 мг кліндаміцину тричі на добу протягом 14 днів.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 4, 8, 12 і 24 тижні:</li> <li>SF-36</li> <li>EuroQoI</li> <li>Опитувальник вираженості больового синдрому за Мак-Гілом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не було виявлено жодних значущих відмінностей між групами</li> </ul>

ХРС — хронічний риносинусит; ХРСбезНП — хронічний риносинусит без носових поліпів; ПСПКВ — подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування; SF-36 — Короткий опитувальник на 36 запитань для оцінки якості життя (Short form 36).

Протягом подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, рандомізованого клінічного випробування Van Agthoven et al. провели оцінку впливу застосування філгастриму на показники ЯЖ за анкетною EuroQoL, короткий опитувальник (SF)-36, та Опитувальник вираженості больового синдрому за Мак-Гілом. Дослідження проводилось у 56 пацієнтів з рефрактерним хронічним риносинуситом, у яких протягом 24-тижневого періоду була відсутня ефективність стандартної терапії<sup>(301)</sup>. Жодних значущих відмінностей щодо впливу на показники ЯЖ між двома групами не спостерігалось.

#### **6.1.28. Місцеві бар'єрні засоби, наприклад, продукти переробки водоростей (карагенани)**

Одним з альтернативних підходів до профілактики і лікування інфекцій слизової оболонки носу є створення захисного фізичного бар'єру у носовій порожнині за допомогою карагенанів, високомолекулярних сірчистоокислих полісахаридів, які одержують з червоних морських водоростей (*Rhodophyceae*). Протягом декількох рандомізованих клінічних випробувань було досліджено карагенани в якості потужного противірусного засобу у лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів<sup>(302-305)</sup>.

На даний час відсутні рандомізовані клінічні випробування з місцевого застосування карагенанів у лікуванні ХРС.

#### **6.1.29. Препарати колоїдного срібла**

Колоїдне срібло (КС), широко використовуваний засіб натуропатичної медицини, виявляє проти-біоплівкові властивості як *in vitro*, так і в умовах риносинуситу, змодельованого на тваринах. Протягом дослідження у 22 пацієнтів було проведено оцінку ефективності КС у вигляді місцевого носового спрею у пацієнтів з рефрактерним ХРСбезНП; при цьому не було встановлено жодного суттєвого покращення (суб'єктивного чи об'єктивного)<sup>(306)</sup>. У жодного з учасників дослідження не виникло негативних впливів на здоров'я, пов'язаних із інтраназальним застосуванням КС.

#### **6.1.30. Імуноterapia**

В процесі систематичного огляду не було віднайдено жодних РКД з оцінки ефектів імунотерапії (ІТ). При розгляді доказової бази нижчого рівня було виявлено сім досліджень, з яких три носили проспективний характер<sup>(307)</sup>.

Автори дійшли висновку, що у пацієнтів, які отримували ІТ, оцінки симптомів у балах покращилися порівняно з даними на початковому рівні і з пацієнтами контролю. За даними короткотривалих досліджень, об'єктивні показники ендоскопічного дослідження покращилися на тлі застосування ІТ. Значуще покращення спостерігалось щодо даних рентгенологічних досліджень; крім того, зменшилося число пацієнтів, які потребували ревізійної операції, кількість візитів до лікаря для проведення інвазивних процедур та потреба у інтраназальному та пероральному застосуванні кортикостероїдів. Відзначивши бідність наявних даних, автори дійшли висновку про наявність слабкої доказової бази на підтримку застосування ІТ в якості допоміжного лікування у хворих на ХРС, особливо в післяопераційному періоді. Нам невідомо про будь-які дослідження, опубліковані після цього систематичного огляду.

#### **6.1.31. Нові потенційні засоби, які ще не з'явилися на ринку**

##### **6.1.31.1. Вступ**

Чимало цитокінів, алармінів, маркерів на поверхні ефекторних клітин та нових варіантів (таких як ДНК-фермент та біофаги), які потенційно можуть бути використані як «мішені» терапевтичного впливу, було обговорено у розділі 5.2.2. та більш детальні відомості наведено саме там.

Тут ми зосередимо свою увагу на цитокінах, алармінах, маркерах на поверхні ефекторних клітин та на нових варіантах, які на даний час вивчаються в якості можливих лікувальних засобів.

#### **6.1.31.2. ДНК-фермент GATA-3**

Цілком очевидно, що імунні реакції 2 типу — це найбільш важливі з клінічної точки зору імунні розлади при назальному поліпозі, оскільки саме реакції 2 типу пов'язані із супутньою бронхіальною астмою, а також зумовлюють поєднання рецидивів після хірургічних втручань на приносних пазухах і супутньої бронхіальної астми<sup>(308)</sup>. Важливість цих питань з клінічної точки зору було підкреслено даними поточних досліджень фази 3, у яких застосовуються підходи на основі антитіл до IgE, антитіл до IL-5 або IL-5 рецептору альфа типу, або антитіл до IL-4 рецептору альфа типу (більш детально — див. розділ 6.1.13 – 6.1.15). Майбутні концепції, що спираються на застосування більшої кількості «мішеней», які «розташовані» у зворотному напрямку транскрипції, у тому числі GATA-3, навіть більшою мірою зосереджені на імунних відповідях 2 типу, оскільки саме GATA-3 є фактором транскрипції, необхідним для забезпечення розвитку і функцій Т-хелперів 2 типу (Th2) і лімфоїдних клітин вродженого імунітету (ЛКВІ-2)<sup>(309)</sup>. ДНК-ферменти - це одноланцюгові каталітичні молекули ДНК, які зв'язують і розщеплюють специфічні послідовності в цільовій молекулі мРНК, такі як мРНК GATA3; завдяки цьому гальмується розвиток Т-хелперів 2 типу- і ЛКВІ-2<sup>(310)</sup>. Їхній потенціал в якості нових лікарських засобів було продемонстровано у низці моделей захворювань, у тому числі таких як алергічна бронхіальна астма<sup>(310, 311)</sup> і ХОЗЛ<sup>(312)</sup>. Порівняно з початковим рівнем, GATA3-специфічний ДНК-фермент зменшував прояви пізньої астматичної реакції з боку дихальних шляхів у пацієнтів з алергічною бронхіальною астмою і наявністю еозинофілів у мокротинні в середньому на 34%, а прояви ранньої астматичної реакції — в середньому на 11%<sup>(313)</sup>. Це дослідження також вказує на проникнення даного лікарського препарату у тканини носових поліпів і, специфічно, у Th2-клітини, що підкреслює його потенційне терапевтичне застосування при ХРСЗНП. В той самий час це лікування добре переносилося. Існує потенційна можливість розробити місцевий назальний препарат для лікування ХРСЗНП, аналогічним чином до того, як це було продемонстровано для бронхіальної астми.

#### **6.1.31.3. Препарати антитіл до siglec-8**

Еозинофіли, тучні клітини та базофіли селективно експресують імуноглобуліноподібний лектин, який зв'язує сіалову кислоту (Siglec) 8; його експресія сильно виражена як у здорових, так і у хворих осіб. Оскільки активація лектину Siglec-8 може спричинити загибель клітин, він розглядається в якості потенційної мішені терапевтичного впливу<sup>(314)</sup>. Залучення Siglec-8 у еозинофілах, короткотерміново активованих IL-5, викликає продукцію активних форм кисню і фосфорилування кіназ сімейства Src: обидва ці процеси мають вирішальне значення у забезпеченні процесів Siglec-8-індукованої загибелі клітин<sup>(315)</sup>. Проте у дослідженні для перевірки обґрунтованості концепції із застосуванням препарату антитіл AK001 не вдалося продемонструвати ефективність (не опубліковано). На даний момент нові препарати антитіл до Siglec-8 знаходяться на ранніх стадіях клінічної розробки.

#### **6.1.31.4. Препарати антитіл до OX40L**

При важких формах бронхіальної астми препарати антитіл до OX40L можуть розглядатись в якості потенційної мішені терапевтичного впливу<sup>(316)</sup>, оскільки вони дають можливість розвитку регуляторних Т-лімфоцитів (Treg), які здатні пригнічувати запальні Т-лімфоцити. Однак слід зазначити, що при поєднанні двох препаратів



моноклональних антитіл (антитіл до OX40L і антитіл до TSLP) у дослідженні частоти Treg на моделі алергічної бронхіальної астми у людини не вдалося досягнути очікуваної супресії<sup>(317)</sup>.

Окрім того, попри наявний протизапальний ефект, зниження концентрації IgE в сироватці крові (на 17%) та зниження кількості еозинофільних клітин у мокротинні (на 75%), лікування препаратами моноклональних антитіл до OX40L не змогло зменшити інтенсивність ранньої і пізньої реакції з боку дихальних шляхів на інгаляційний алерген<sup>(318)</sup>. До цього часу не проводилося жодних досліджень щодо застосування антитіл до OX40L у лікуванні ХРСзНП.

#### **6.1.31.5. Препарати антитіл до ФНО-альфа**

На додачу до компонентів запальної реакції 2 типу, до потенційних майбутніх мішеней терапевтичного впливу препаратів моноклональних антитіл при ХРС належать реакції нейтрофілів «не-типу 2»/ «типу 2-низькі» або типу 1, ініційовані бактеріями або ендотоксинами<sup>(319)</sup>. За даними плацебо-контрольованого дослідження, проведеного за участі здорових добровольців, у якому препарати антитіл до ФНО порівнювали з оральними кортикостероїдами (ОКС), ендотоксин-індуковані реакції нейтрофілів в мокротинні зазнавали під впливом антитіл до ФНО значуще вираженої модуляції (на противагу ОКС і контрольній схемі лікування)<sup>(319)</sup>. Отже, препарати антитіл до ФНО можуть мати певний потенціал терапевтичного застосування у пацієнтів із нейтрофільними формами ХОЗЛ без інфекційної етіології<sup>(320)</sup>, окрім цього, такі препарати можуть ефективно знижувати важкість імунних відповідей змішаного Т1/Т2-типу при важких формах бронхіальної астми<sup>(321, 322)</sup>. Теоретично при ХРС можуть виявитись корисними такі тактики лікування, як «анти-тип 1», але жодних досліджень у цьому напрямку ще не проводилось. В якості застереження: за даними декількох досліджень, лікування препаратами антитіл до ФНО супроводжувалося серйозними побічними ефектами, зокрема інфекційної природи<sup>(323)</sup>.

#### **6.1.31.6. Препарати антитіл до ІЛ-17-альфа**

За виникнення ознак запалення у нейтрофілах при ХРСбезНП, а також у нейтрофілах хворих на муковісцидоз, головним чином відповідає ІЛ-17. При цьому ЛКВІ-3 є важливим джерелом ІЛ-17, в той час як його роль при ХРСзНП (із супутньою бронхіальною астмою або без неї) є сумнівною<sup>(324)</sup>. Результати перших клінічних досліджень із використанням препаратів антитіл до ІЛ-17, у тому числі таких препаратів як бродалумаб, секукінумаб та іксекізумаб, беззаперечно вказують на ту роль, яку відіграють сигнальні механізми на основі ІЛ-17 в патофізіології цілої низки запальних захворювань<sup>(325)</sup>. Однак дані, отримані протягом опорного рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження, у якому бродалумаб застосовувався у 300 пацієнтів з помірної важкості та важкою бронхіальною астмою, виглядають досить невтішними<sup>(326)</sup>. Аби зрозуміти потенційні можливості застосування вищезгаданих методів лікування у хворих на ХРСбезНП та у хворих на муковісцидоз, поєднаний з ХРСзНП, слід провести окремі дослідження у пацієнтів з даною патологією.

#### **6.1.31.7. Антитіла до CXCR2-рецептору**

Інша терапевтична тактика при нейтрофільних захворюваннях дихальних шляхів полягає у цілеспрямованому впливі на CXCR2-рецептор ІЛ-8, що дозволяє зменшити вираженість нейтрофілів дихальних шляхів<sup>(327)</sup>. У пацієнтів з неконтрольованою важкою формою (нейтрофільною) бронхіальної астми було проведено два плацебо-контрольованих дослідження із застосуванням препаратів-антагоністів CXCR2<sup>(328, 329)</sup>. Незважаючи на зниження кількості нейтрофілів в крові та у мокротинні пацієнтів за даними одного дослідження<sup>(328)</sup>, в жодному з цих досліджень не було досягнуто

значущої клінічної ефективності. Відповідно до негативних результатів, одержаних у клінічних дослідженнях із цільовим впливом на ІЛ-17РА, ці дані ставлять під сумнів важливість ролі нейтрофілів як потенційних «мішеней» терапевтичного впливу при бронхіальній астмі. Проте наразі жодних досліджень прицільного впливу на нейтрофіли при ХРС не проводилося.

#### **6.1.31.8. Антитіла до ГМ-КСФ/ІЛ-3/ІЛ-5**

Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ), ІЛ-3 та ІЛ-5 стимулюють прозапальну активність кровотворних клітин, через взаємодію з рецепторним комплексом, до складу якого входить спільний  $\beta$  рецептор ( $\beta_c$ , CD131)<sup>(330)</sup>. Ці цитокіни є критично важливими медіаторами у патогенезі запальних захворювань дихальних шляхів. Новий препарат моноклональних людських антитіл (CSL311) може одночасно взаємодіяти зі всіма трьома цитокінами; при цьому він чинить специфічний вплив на виживання еозинофілів. У дослідженні в умовах *ex vivo* препарат CSL311 інгібував виживання запальних клітин в індукованому мокротинні, одержаному у хворих на алергічну бронхіальну астму, у яких здійснювали тест на бронхіальну провокацію алергенами<sup>(330)</sup>.

На даний момент розпочалось дослідження фази 1 із застосуванням CSL311 при бронхіальній астмі легкого ступеня(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082754>).

#### **6.1.31.9. Антитіла до ТСЛП**

Після стимуляції епітелію дихальних шляхів можуть вивільнюватись декілька алармінів, таких як тимічний стромальний лімфопоетин (ТСЛП), ІЛ-33 та ІЛ-25, які можуть індукувати «розташовані» у прямому напрямку транскрипції реакції 2 типу, — за допомогою механізмів як вродженого, так і адаптивного імунітету. Ці цитокіни можуть слугувати в якості «мішеней» для розробки майбутніх засобів лікування захворювань, в основі яких лежать алергічні реакції 2 типу<sup>(331)</sup>. ТСЛП — це цитокін, який «запускає» опосередковані дендритними клітинами запальні реакції Т-хелперів 2 типу, посилює ІЛ-1-залежну продукцію цитокінів ТН2 в тучних клітинах, а також, спільно з ІЛ-33 або ІЛ-25, активує ЛКВІ-2. На відміну від епітелію слизової оболонки носу у здорових осіб контрольної групи, вплив вірусу на епітелій, що походить з носових поліпів, «запускає» продукцію ТСЛП<sup>(332)</sup>. Хоча порівняно з гачкоподібною тканиною, одержаною у пацієнтів з ХРС або у осіб з групи контролю, у носових поліпах хворих на ХРСзНП було виявлено підвищені рівні мРНК ТСЛП, вміст білку ТСЛП був значуще знижений, вочевидь через його руйнування тканинними протеазами<sup>(333)</sup>. Порівняно невелике за обсягом подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження за участі 31 пацієнта з легкою формою алергічної бронхіальної астми було проведено із використанням трьох щомісячних доз препарату AMG 157 (700 мг) або плацебо внутрішньовенно<sup>(334)</sup>. Застосування AMG 157 призводило до послаблення інтенсивності спричинених алергенами ранніх і пізніх астматичних реакцій і знижувало вміст еозинофілів в крові і мокротинні пацієнтів. Чи матимуть лікарські засоби на основі антитіл до ТСЛП клінічне значення у лікуванні ХРСзНП, ще залишається з'ясувати

#### **6.1.31.10. Препарати антитіл до ІЛ-25**

Як згадувалось вище, внаслідок стимуляції епітелію дихальних шляхів може відбуватись вивільнення декількох алармінів, у тому числі ІЛ-25, який може викликати «розташовані» у прямому напрямку транскрипції реакції 2 типу, — за допомогою механізмів як вродженого, так і адаптивного імунітету; отже, ці молекули можуть розглядатись в якості «мішеней» майбутніх методів лікування захворювань, в основі яких лежать алергічні реакції 2 типу. У порівнянні зі здоровими особами контрольної групи, у слизовій оболонці хворих на ХРСзНП також було виявлено підвищену

експресію ІЛ-25; ці дані характеризувались позитивною кореляцією із експресією декількох маркерів запалення, у тому числі GATA3 (див. вище), ТФР-  $\beta$ 1, та ТФР-  $\beta$ 2. Лікування препаратами антитіл до ІЛ-25 зменшувало кількість носових поліпів і зумовлену набряком товщину слизової оболонки, а також інфільтрацію запальних клітин у мишачій моделі ХРСзНП<sup>(335)</sup>. На основі цих даних було висунуто припущення, що антагонізм щодо ІЛ-25 може бути особливо перспективним у хворих на назальний поліпоз азійського походження.

#### **6.1.31.11. Препарати антитіл до ІЛ33**

Інтерлейкін-33 — це ключовий, «розташований» у зворотному напрямку транскрипції медіатор запалення типу 2 в дихальних шляхах. Ця молекула класу алармінів зв'язується з гетеродимерним рецептором на поверхні клітини, до складу якого входять акцесорний білок рецептора ІЛ-1 і ST2 на поверхні імунних клітин, таких як TH2-клітини, ЛКВІ-2, базофіли, еозинофіли, тучні клітини, дендритні клітини (ДК) та інші типи клітин; при цьому відбувається активація внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і, таким чином, утримується алергічне запалення дихальних шляхів. Безпосередній вплив на епітелій дихальних шляхів збудника *S. aureus* посилює експресію ІЛ-33 та ТСЛП, а в подальшому — експресію ІЛ-5 та ІЛ-13 у тканині носових поліпів, що супроводжується підвищенням рівня експресії рецепторів ТСЛП та ІЛ-33<sup>(336)</sup>. У мишей багаторазова внутрішньо-трахеальна експозиція до SpID (білка стафілококів) викликає продукцію ІЛ-33 та еотаксину, еозинофілію, гіперреактивність бронхів та гіперплазію келихоподібних клітин в дихальних шляхах.

Блокування активності ІЛ-33 за допомогою розчинного ST2-рецептора призводило до значущого зниження кількості еозинофілів у цій моделі<sup>(337)</sup>. В подальшому ІЛ-33 може спричиняти гіперпродукцію слизу в епітеліальних клітинах людини<sup>(338)</sup>. Було встановлено, що у хворих на ХРСзНП збільшена кількість ЛКВІ-2 у порівнянні з контролем і з тканиною ХРСбезНП; ці клітини спонтанно вивільнювали цитокіни 2 типу, в тому числі ІЛ-5 та ІЛ-13<sup>(339)</sup>. ЛКВІ-2 можуть виявлятися у особливо великих кількостях у пацієнтів із ХРСзНП із супутніми захворюваннями, в основі яких лежать алергічні реакції 2 типу, такими як бронхіальна астма<sup>(340, 341)</sup>. Регулювання ІЛ-33 і, таким чином, дії білків, подібних до серинових протеаз (SPLS) у тканинах великою мірою залежить від регулювання протеаз і від антитіл до протеаз<sup>(342)</sup>. Таке регулювання, так само як і специфічні антитіла до ІЛ-33 або до його рецептору, можуть у майбутньому застосовуватись в якості методів лікування ХРСзНП.

#### **6.1.31.12. Двофазні антитіла**

В якості препаратів для лікування захворювань дихальних шляхів у людини можуть бути спроектовані і розроблені нові високопотужні біспецифічні антитіла, наприклад, антитіла до ТСЛП/ІЛ-13, які одночасно інгібують сигнальні механізми, опосередковані двома або більше цитокінами, наприклад, антитіла до ІЛ-4R-альфа/антитіла до ІЛ-5<sup>(343)</sup>.

#### **6.1.31.13. Препарати антитіл до ІЛ-7R (CD127)**

Інтерлейкін (ІЛ)-7 — це цитокін, який конститутивно продукується клітинами стромы у тканинах за винятком крові, у лімфоїдній тканині (вилочкова залоза і кістковий мозок), а також у лімфатичних клітинах ендотелію. Щоразу більша кількість як доклінічних, так і клінічних даних свідчить про те, що підвищений рівень ІЛ-7 та/або рецептору до ІЛ-7 (ІЛ-7R, CD127) пов'язаний із різними захворюваннями та запальними станами. Декілька типів клітин, у тому числі макрофаги, дендритні клітини та фібробласти, виробляють ІЛ-7 у запалених тканинах. ІЛ-7 діє в першу чергу на Т-

лімфоцити і ЛКВІ, кількість яких зростає у вогнищах запалення і яку рясно експресують CD127<sup>(344)</sup>.

Хоча ІЛ-7R-опосередковані сигнальні механізми мають вирішальне значення для більшості Т-лімфоцитів та ЛКВІ, найбільшою мірою ЛКВІ-2 та ЛКВІ-3<sup>(345)</sup>, рівень експресії цього рецептора у регуляторних Т-лімфоцитах (Treg) низький або навіть такий, що не піддається виявленню. Було висловлено припущення, що блокування сигнальних механізмів ІЛ-7R може селективним чином «не зачіпати» функцію Treg-лімфоцитів, водночас здійснюючи інгібіторний вплив на інші потенційно «патогенні» типи Т-лімфоцитів<sup>(346)</sup>.

Суттєве зменшення вираженості запалення та імунопатології в експериментальних тваринних моделях при цих захворюваннях, якого було досягнуто блокуванням ІЛ-7 (його рецепторів) слугує доказом вищезгаданої ролі ІЛ-7 та вказує на те, що ІЛ-7 і його рецептори являють собою нові «мішені» для імунотерапії<sup>(347)</sup>.

CD127 є також компонентом рецептору ТСЛП і є необхідною складовою ефективного функціонування ТСЛП-опосередкованих сигнальних шляхів<sup>(348)</sup>. Більше того, опосередковане через комплекс рецептору ТСЛП запалення притаманне цілій низці захворювань алергічно-запальної природи<sup>(349)</sup>.

На сьогоднішній день проведено одне подвійне сліпе дослідження (дослідження із застосуванням однократної внутрішньовенної інфузії препарату моноклональних антитіл до CD127)<sup>(350)</sup>. Лікування переносилось добре; за умови повного зв'язування із цільовою молекулою досягалося блокування сигнальних механізмів, опосередкованих рецептором ІЛ-7. Хоча не спостерігалось помітного впливу на субпопуляції Т-лімфоцитів периферійної крові у здорових осіб, антитіла до CD127 можуть по суті модулювати аутозапальну активність «патогенних» Т-лімфоцитів/ЛКВІ в патологічно уражених тканинах.

#### **6.1.31.14. Препарати антитіл до DP2 або CRTN2**

Простагландин D2 (PGD2) — це метаболіт арахідонової кислоти через циклооксигеназний (COX) шлях та ключовий медіатор у патофізіології алергічного риніту, хронічного риносинуситу і бронхіальної астми<sup>(351)</sup>. PGD2 чинить притаманну йому біологічно активну дію завдяки взаємодії з рецептором DP1 і гомологічною до DP2-рецептора/хемоаттрактантного рецептора молекулою на поверхні Т-хелперів 2 типу (CRTN2), що знаходиться на поверхні структурних та запальних клітин декількох типів. Завдяки DP2-рецепторам, розташованим на поверхні Т-хелперів 2 типу, лімфоїдних клітин вродженого імунітету 2 типу (ILC2) та еозинофілів, PGD2 слугує в якості зв'язувальної ланки між механізмами адаптивного та вродженого імунітету і, таким чином, він видається привабливою «мішенню» для лікування захворювань, в основі яких лежать алергічні реакції 2 типу<sup>(352, 353)</sup>. Антагоністи CRTN2 представляють препарати з категорії т. зв. «малих молекул» (ММ), які на даний момент знаходяться на стадії розробки в якості лікарських засобів для лікування бронхіальної астми і пов'язаних із нею синдромів<sup>(354, 355)</sup>. В рамках перших досліджень для перевірки обґрунтованості концепції антагоністи CRTN2 забезпечували назагал помірно виражений захист від спричинених алергенами реакцій з боку верхніх<sup>(356)</sup> та нижніх відділів дихальних шляхів<sup>(357, 358)</sup>.

При застосуванні цих препаратів у якості монотерапії або на додачу до стандартних препаратів контролю у пацієнтів із бронхіальною астмою легкого або помірного ступеня протягом 4–12 тижнів, спостерігалася аналогічна помірно виражена ефективність щодо клінічних показників, таких як оцінка симптомів у балах, контроль захворювання, легенева функція і маркери запалення<sup>(359-362)</sup>. Донедавна у дослідженнях

при алергічних захворюваннях дихальних шляхів загальну терапевтичну ефективність антагоністів CRTH2 порівнювали з антигістамінними засобами<sup>(356)</sup> та антагоністами лейкотриєнових рецепторів (LTRA)<sup>(362)</sup>, в той час як результати деяких досліджень вказували на покращення показників ефективності у деяких категорій<sup>(361, 363)</sup>.

В той час як раніше отримані дані вказували на стимуляцію PGD2-шляху і CRTH2 при (більш) важких формах неконтрольованої бронхіальної астми 2 типу<sup>(364)</sup>, 12-тижневе лікування подвійним антагоністом DP/CRTH2 (AMG853) не мало клінічної ефективності у пацієнтів із помірно вираженими та важкими формами бронхіальної астми, які не піддавались контролю кортикостероїдами<sup>(365)</sup>.

В іншій ситуації, у схожій вибірці учасників дослідження, інший препарат-антагоніст рецепторів CRTH2, а саме февіпірант, який застосовували в комбінації з кортикостероїдами протягом 12 тижнів, зменшував кількість еозинофілів у дихальних шляхах та покращував клініко-фізіологічні показники у пацієнтів із бронхіальною астмою помірного та важкого ступеня із наявністю еозинофілів у мокротинні<sup>(366)</sup>.

Хоча наразі не опубліковано жодних даних щодо застосування антагоністів CRTH2 при ХРСзНП, виходячи з механізму їх дії, видається правдоподібним припущення, що ці ММ можуть мати певний клінічний потенціал у пацієнтів із захворюваннями, що зумовлені алергічними реакціями 2 типу (попри відмінні їх клінічні прояви), зокрема, при важких формах еозинофільної та/або резистентної до кортикостероїдів бронхіальної астми та ХРСзНП. Ймовірно, необхідну доказову базу буде здобуто у майбутніх дослідженнях щодо застосування антагоністів CRTH2 або їх комбінацій з антагоністами лейкотриєнових рецепторів (LTRA) або з біологічними препаратами (на додачу до кортикостероїдів)<sup>(367)</sup>.

#### **6.1.31.15. Бактеріофаги та проти-біоплівкові препарати**

Оскільки лікування антибіотиками може бути неефективним або призводити до резистентності мікроорганізмів, можуть принести користь альтернативні терапевтичні стратегії, спрямовані проти *S. aureus* та інших патогенів, які часто знаходяться в носі і в приносних пазухах. Як теоретичну можливість, запропоновано використовувати віруси, які прицільно діють на бактерії, знищуючи їх (бактеріофаги); ці віруси здатні знищувати навіть полірезистентні штами *S. aureus*<sup>(368)</sup>. Крім цього, «коктейль» з різних бактеріофагів ймовірно здатний зменшувати утворення біоплівок в умовах *in vitro*<sup>(369, 370)</sup>. Цей підхід може бути забезпечено завдяки прицільному впливу на обмін заліза, який відіграє критично важливу роль у процесах росту, виживання бактерій та патогенезу<sup>(371)</sup>.

У експерименті в умовах *ex vivo* з використанням слизової оболонки з носових поліпів було показано, що бактеріофаг до *S. aureus* здатний знищувати природно присутній у носовій порожнині *S. aureus* та зменшувати інтенсивність синтезу ІЛ-5, спричинену *S. aureus*<sup>(372)</sup>. Однак ще не було проведено жодних клінічних досліджень із застосування таких засобів при захворюваннях дихальних шляхів у людини, адже в першу чергу необхідно вирішити питання про потенційні проблеми з безпечністю.

*Під час вагітності рекомендується продовжувати застосування кортикостероїдних назальних спреїв для контролю симптомів ХРС.*

#### **6.1.32. Лікування ХРС під час вагітності**

##### **6.1.32.1. Короткий виклад доказової бази**

Нещодавно проведений систематичний огляд щодо оцінки методів лікування ХРС під час вагітності не виявив жодних релевантних досліджень 1, 2 або 3 рівня доказовості<sup>(373)</sup>. Учасники групи експертів сформулювали низку рекомендацій. Вони рекомендують продовжити застосовувати назальні кортикостероїди, оскільки сучасні назальні кортикостероїди, у тому числі будесонід, флутиказон і мометазон можна

вважати безпечними для застосування в якості підтримувальної терапії ХРС протягом вагітності за умови їх застосування в рекомендованих дозах. Застосування промивань (зрошень) з будесонідом або назальних крапель з ГКС поза затвердженими показаннями не рекомендується. Наявні досить вагомі докази безпечності застосування інгаляційних ЕКС під час вагітності для лікування астми. Будесоніду присвоєна категорія В безпечності застосування при вагітності; щодо цього лікарського засобу є в наявності найбільше даних про безпечність<sup>(374)</sup>. Спреї нової генерації мають нехтовно малий ступінь системного всмоктування і їх застосування може бути безпечним, але при цьому немає даних про те, що застосування цих лікарських засобів під час вагітності не супроводжується жодними несприятливими ризиками.

Експертна група дійшла висновку, що після першого триместру вагітності застосування пероральних кортикостероїдів у вигляді короткотривалої пульс-терапії може бути безпечним. Таке лікування більш обґрунтоване при важкому перебігу ХРС, особливо якщо останній спричиняє загострення бронхіальної астми. Експерти рекомендували узгоджувати такі питання з акушер-гінекологом, який веде дану пацієнтку.

За даними літератури з бронхіальної астми, слід очікувати, що застосування пероральних кортикостероїдів у вагітних може супроводжуватись дещо підвищеним ризиком «заячої губи» (як у поєднанні з незарощенням твердого піднебіння («вовча паща»), так і без нього), а також більшою частотою прееклампсії, передчасних пологів і низької ваги при народженні. Пероральні кортикостероїди можуть викликати гіперглікемію і спричиняти цукровий діабет/погіршувати його перебіг, що є причиною додаткових ризиків для матері і плоду. Якщо існує необхідність застосовувати кортикостероїди протягом більш тривалого часу, пацієнтки повинні пройти обстеження на цукровий діабет перед тим, як застосовувати ці препарати. Перший триместр вагітності характеризується найбільшим ризиком тератогенного впливу. Ризики, зумовлені нелікованою бронхіальною астмою, переважають ризики застосування пероральних кортикостероїдів; але у випадку ХРС це обґрунтування є менш переконливим, отже необхідно виходити з добре виваженого клінічного судження.

Пероральні кортикостероїди вважаються сумісними з грудним вигодовуванням.

Експертна група рекомендує застосовувати для лікування гострого бактерійного риносинуситу (ГБРС) або загострень ХРС пероральні антибіотики, які не завдають шкоди плоду. Пеніциліни та цефалоспорини — це найбільш безпечні класи антибактеріальних препаратів, які можуть застосовуватись за наявності ендоскопічних ознак нагноєння. Антибіотики, що становлять небезпеку для плоду, такі як тетрацикліни, аміноглікозиди, триметоприм-сульфаметаксазол та фторхінолони, не слід застосовувати під час вагітності; те саме стосується довготривалого застосування макролідів або доксицикліну.

Експертна група рекомендує уникати застосування препаратів групи антагоністів лейкотриєнів з метою підтримувальної терапії ХРС під час вагітності через низьку якість доказової бази щодо ефективності антагоністів лейкотриєнів при ХРС (див. розділ 6.1.9.2.). Тим не менше під час вагітності може бути продовжене/розпочате лікування монтелукастом, особливо якщо раніше він давав ефект. Більше того, ці експерти не радять застосовувати пероральні антиконгестанти та антигістамінні засоби першого покоління, зважаючи на їх седативні та антихолінергічні властивості. Алерген-специфічна імунотерапія (алерговакцинація), ймовірно за все, може безпечно продовжуватись під час вагітності.

Тим не менше, під час вагітності не слід вводити нові алергени чи проводити нарощування дози алергену. Лікування імунотерапевтичними дозами ацетилсаліцилової кислоти з приводу аспірин-індукованого респіраторного захворювання під час вагітності слід припинити.

### 6.1.32.2. Висновок

Рекомендації експертної групи щодо лікування риносинуситу під час вагітності включають наступне: продовжити застосування назальних спреїв з кортикостероїдами в якості підтримувальної терапії ХРС, застосування безпечних при вагітності антибіотиків у випадках гострого синуситу і загострень ХРС, і припинення десенсибілізації аспірином з приводу аспірин-індукованого респіраторного захворювання.

## 6.2. Хірургічне лікування

### 6.2.1. Первинні ендоскопічні хірургічні втручання

#### 6.2.1.1. Передопераційна комп'ютерна томографія: чи має принципове значення часовий проміжок між КТ і проведенням оперативного втручання?

На сьогоднішній день у попередніх редакціях настанов EPOS та у інших керівних рекомендаціях не міститься чітких вказівок щодо часу проведення цього обстеження, хоча у т. зв. «критеріях належності», сформульованих Американською колегією кардіологів (American College of Radiology, ACR), КТ без контрастування описана як «візуалізаційне обстеження вибору» для діагностики ХРС<sup>3</sup>. В залежності від обставин, попереднє клінічне обстеження хворих на ХРС може включати КТ, а може й не включати; наприклад, якщо діагноз підтверджується даними ендоскопії, проведення КТ може бути відтерміноване до моменту, коли планується провести хірургічне втручання (за винятком випадків, коли при первинному огляді виявлено нетипові ознаки, наприклад, при підозрі на мукоцеле)<sup>(375)</sup>.

Рисунок 6.2.1.1. Вплив застосування кортикостероїдів у передопераційному періоді на інтраопераційну крововтрату в порівнянні із плацебо.

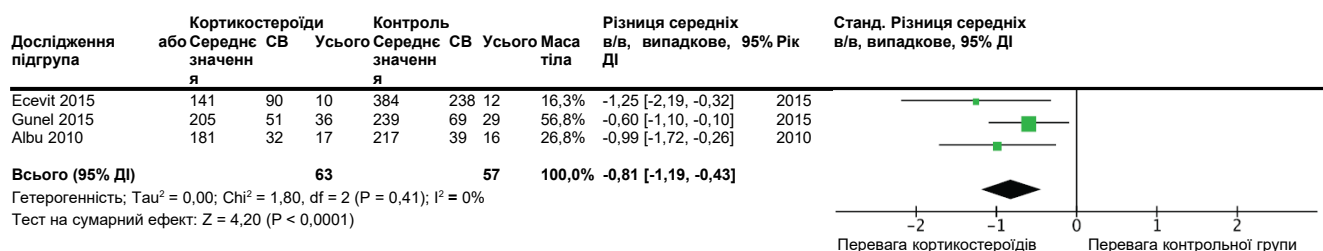


Рисунок 6.2.1.2. Вплив застосування кортикостероїдів у періопераційному періоді на якість операційного поля в порівнянні із плацебо.

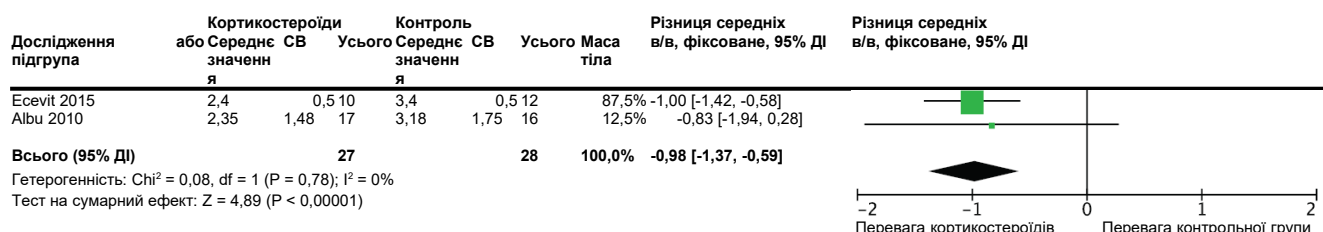
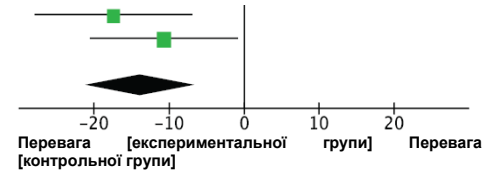


Рисунок 6.2.1.3. Вплив застосування кортикостероїдів у передопераційному періоді на тривалість хірургічного втручання.

Дослідження підгрупа	Кортикостероїди або Середнє значення	СВ	Контроль Середнє значення	СВ	Усього	Маса тіла	Різниця середніх в/в, фіксоване, 95% ДІ	Рік	Різниця середніх в/в, фіксоване, 95% ДІ
Albu 2010	70,4	12,9	17	87,8	17,3	16	46,9% -17,40 [-27,86, -6,94]	2010	
Ecevit 2015	61	10	10	71,7	13,5	12	53,1% -10,70 [-20,54, -0,86]	2015	
<b>Всього (95% ДІ)</b>			<b>27</b>		<b>28</b>	<b>100,0%</b>	<b>-13,84 [-21,01, -6,68]</b>		

Гетерогенність:  $\text{Chi}^2 = 0,84$ ,  $\text{df} = 1$  ( $P = 0,36$ );  $I^2 = 0\%$   
Тест на сумарний ефект:  $Z = 3,79$  ( $P = 0,0002$ )



Таблиця 6.2.1.1. Вплив застосування кортикостероїдів в передопераційному періоді на результати хірургічних втручань на приносових пазухах.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Ecevit 2015 <sup>(124)</sup>	ПСПКВ	23 пацієнтів з ХРСзНП, яким було виконано ФЕХПП (22 обстежено)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преднізолон в дозі 60 мг один раз на добу протягом 7 днів; подальшому преднізолон в дозі 10 мг через день протягом 10 днів передопераційного періоду</li> <li>• Плацебо один раз на добу протягом 7 днів; подальшому — плацебо через день протягом 8–10 днів передопераційного періоду</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Крововтрат</li> <li>• Якість операційного поля</li> <li>• Тривалість операції</li> <li>• Тривалість госпіталізації</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікування місцевими кортикостероїдами в порівнянні із плацебо призвело до значущих змін наступних показників: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зменшення крововтрати</li> <li>• Поліпшення якості операційного поля</li> <li>• Скорочення часу операції</li> <li>• Тривалість госпіталізації</li> </ul> </li> </ul>
Gunel 2015 <sup>(379)</sup>	ПСПКВ	65 пацієнтів з ХРСзНП, яким було виконано ФЕХПП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преднізолон перорально (в дозі 1 мг/кг), один раз протягом 2 днів наступною покровою відміною до 10 дня передопераційного періоду</li> <li>• Плацебо один раз на добу протягом 2 днів з наступною покровою відміною до 10 дня передопераційного періоду</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Крововтрат</li> <li>• Якість операційного поля (згідно ВАШ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікування пероральними кортикостероїдами в порівнянні із плацебо мало наступні результати: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не спостерігалось жодних відмінностей щодо крововтрати або якості операційного поля</li> </ul> </li> </ul>
Albu 2010 <sup>(380)</sup>	ПСПКВ	70 пацієнтів з ХРС (33 з ХРСзНП), яким було виконано ФЕХПП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мометазону назальний спрей 200 мкг (мл) двічі на добу протягом 4 тижнів передопераційного періоду (n=35)</li> <li>• Назальний спрей плацебо двічі на добу протягом 4 тижнів передопераційного періоду (n=35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Крововтрат</li> <li>• Якість операційного поля (за Voezaart, 0–5)</li> <li>• Тривалість операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікування місцевими кортикостероїдами в порівнянні із плацебо призвело до значущих змін наступних показників: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зменшення крововтрати</li> <li>• Поліпшення якості операційного поля</li> <li>• Скорочення часу операції</li> </ul> </li> </ul>
Wright 2007 <sup>(381)</sup>	ПСПКВ	26 пацієнтів з ХРСзНП, яким було виконано ФЕХПП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Преднізолон перорально (в дозі 30 мкг) на добу протягом 5 днів передопераційного періоду, а в подальшому — по 30 мг щодня протягом 9 днів передопераційного періоду (n=11)</li> <li>• Плацебо один раз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Крововтрат</li> <li>• Тривалість операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При лікуванні пероральними кортикостероїдами не спостерігалось жодних відмінностей щодо крововтрати або якості операційного поля у порівнянні із плацебо</li> </ul>



Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
			на добу протягом 5 днів передопераційного періоду і протягом 9 днів передопераційного періоду (n=15)		

ПСПКВ — подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування; ХРСЗНП — хронічний риносинусит з носовими поліпами; ВАШ — візуально-аналогова шкала; ФЕХПП — функціональна ендоскопічна хірургія приносних пазух.

*Проведення КТ перед хірургічним втручанням є обов'язковим, з огляду на необхідність як підтвердити наявність захворювання, так і визначити ступінь його поширення.*

Проведення томографії перед хірургічним втручанням є обов'язковим, з огляду на необхідність як підтвердити наявність захворювання, так і визначити ступінь його поширення, а також встановити наявність будь-яких анатомічних особливостей, які можуть зумовлювати ризик виникнення ускладнень. Для повноцінної оцінки анатомічних характеристик необхідно отримати зображення в декількох площинах. Опубліковано цілу низку систем, що ставлять за мету полегшити інтерпретацію зображень діагностичної візуалізації, одержаних в передопераційному періоді; зокрема, для оцінки зображень широко застосовується мнемонічне правило CLOSE (англійською) <sup>(376)</sup>.

C	Cribiform niche (решітчаста заглибина) – оцінюється її глибина та ознаки асиметрії
L	Lamina pargasea (орбітальна пластинка гратчастої кістки) – вивчається на предмет ознак щілоподібних дефектів
O	(Onodi) сфеноетмоїдальні комірочки, комірочки Оноді
S	Sphenoid sinus (клиноподібна пазуха) – вивчається на предмет ознак щілоподібних дефектів кістки, яка перекриває зоровий нерв і сонну артерію
E	Ethmoidal arteries (гратчасті артерії) – оцінюється розташування передніх і задніх гратчастих артерій відносно основи черепа

*Якщо у проміжному періоді не виконувалося жодних хірургічних втручань, виконання повторної КТ не є принциповим*

Якщо у проміжному періоді не виконувалося жодних хірургічних втручань, виконання повторної КТ не є принциповим (за умови, що томографію було проведено раніше). Наразі це питання вивчалось лише у одному дослідженні; Huang et al. виявили 56 пацієнтів, у яких до операції ЕХПП виконувались повторні дослідження діагностичної візуалізації; медіана відповідного часового проміжку склала 782 дні. Не спостерігалось жодних значущих відмінностей щодо рентгенологічної оцінки ступеня поширення захворювання, яку здійснювали згідно індексу оцінки рентгенограм за системою Ланд-Маккей, а дані повторної томографії не змінили попередньо визначений обсяг оперативного втручання.

**6.2.1.2. Медикаментозна терапія у передопераційному періоді: які вона повинна містити складники, щоб оптимізувати стан операційного поля і результати операції?**

Надмірна кровотеча під час хірургічних втручань на приносних пазухах може призвести до збільшення часу операції, підвищити її складність та потенційно

викликати серйозні ускладнення. Оцінку кровотечі під час операції ФЕХПП проводять за об'ємом крововтрати (хоча цей метод досить приблизний), за оцінкою хірургом якості операційного поля і часом операції.

До методів зменшення кровотечі відноситься також відміна за певний час до операції лікарських засобів, які можуть викликати кровотечу, таких як антикоагулянти та/або ацетилсаліцилова кислота/НПЗП, хоча нам невідомо про будь-які дослідження при ендоскопічних хірургічних втручаннях на приносних пазухах, які вказували б на якісь відмінності. Однак у випадку тонзилектомії мета-аналіз даних щодо повторної операції з приводу післяопераційної кровотечі вказує на 7,2-кратне збільшення ризику в групі аспірину<sup>(377)</sup>.

#### 6.2.1.2.1. Кортикостероїди

Було показано, що посилення запального процесу спричиняє збільшення об'єму кровотечі під час операції<sup>(378)</sup>.

Застосування кортикостероїдів у передопераційному періоді покращує показники якості операційного поля і тривалості хірургічного втручання.

Протягом чотирьох досліджень категорії ПСПКВ проводилася оцінка впливу кортикостероїдів під час операції<sup>(124, 379-381)</sup> (Таблиця 1). У двох з цих досліджень застосовувались системні кортикостероїди протягом 5–15 днів перед хірургічним втручанням<sup>(124, 379)</sup>.

У одному дослідженні системні кортикостероїди застосовувались протягом п'яти днів перед хірургічним втручанням<sup>(381)</sup>, а у іншому кортикостероїдний назальний спрей застосовувався протягом чотирьох тижнів перед хірургічним втручанням<sup>(380)</sup>. У всіх дослідженнях проводилася оцінка інтраопераційної крововтрати. У матеріалах одного дослідження не було вказано стандартні відхилення<sup>(381)</sup>, а у іншому не було проведено оцінку крововтрати. Дані трьох досліджень<sup>(124, 379, 380)</sup> було можливо об'єднати у мета-аналізі, результати якого вказують на значуще, але в числовому відношенні досить невелике середнє зниження крововтрат, що складало -54 мл (ДІ від -100 до -7). Спостерігалася значуща гетерогенність ( $I^2$  74%), отже дані представлено у вигляді СРС (СРС -0,81 (ДІ від -1,19 до -0,43), три дослідження, 120 пацієнтів (Рисунок 6.2.1.1.).

У двох дослідженнях проводилася оцінка якості операційного поля за шкалою Voezaart (0-5)<sup>(382)</sup>; їх дані можливо було об'єднати у мета-аналіз<sup>(124, 380)</sup>. Було виявлено значущий вплив передопераційного застосування кортикостероїдів на показники якості операційного поля (РС -0,98 (ДІ від -1,37 до -0,059, два дослідження, 55 пацієнтів) (Рисунок 6.2.1.2.).

Нарешті, об'єднано дані двох з чотирьох досліджень, протягом яких проводилася оцінка впливу кортикостероїдів на тривалість хірургічного втручання<sup>(124, 380)</sup>. Застосування кортикостероїдів призводило до значущого зниження тривалості хірургічного втручання, майже на 14 хвилин (РС -13,84, ДІ від -21,02 до -6,68, 2 дослідження, 55 пацієнтів) (Рисунок 6.2.1.3.).

Цікаво зазначити, що, вочевидь, немає відмінностей між результатами чотирьох тижнів місцевого застосування кортикостероїдів та 15 днями застосування системних кортикостероїдів. Не завжди було можливо з'ясувати, чи системні кортикостероїди призначалися паралельно з кортикостероїдами місцевого застосування, чи окремо. Дослідження Ecevit<sup>(124)</sup>, у якому системні кортикостероїди застосовувались після місцевих кортикостероїдів, зазнало невдачі, але при цьому його автори не повідомили, чи продовжилось застосування місцевих кортикостероїдів.

Висновки: Застосування кортикостероїдів у периопераційному періоді призводить до зменшення крововтрати і скорочення часу операції, а також покращує показники

якості операційного поля. Було показано, що цей ефект спостерігався протягом одного дослідження із застосуванням назальних кортикостероїдів та трьох досліджень із застосуванням системних кортикостероїдів. Чи існує адитивний вплив на показники ефективності системних кортикостероїдів при застосуванні назальних кортикостероїдів, невідомо. Керівна група EPOS рекомендує застосовувати (назальні) кортикостероїди перед проведенням ендоскопічних хірургічних втручань на приносних пазухах.

Не існує жодних інших лікарських засобів, які доведено покращують стан операційного поля і результативність оперативного лікування. Антибіотики в даному випадку неефективні (див. також 6.1.1.)

У периопераційному періоді може бути вжито низку заходів для покращення стану операційного поля. Огляд цих заходів — див. 6.2.4.

### **6.2.1.3. Покази до проведення операції — яка існує доказова база щодо термінів проведення операції?**

Принцип, що хірургічні втручання на приносних пазухах слід проводити лише у пацієнтів із наявністю синуситів, які не піддаються первинній медикаментозній терапії, визнавався і застосовувався з моменту, відколи було вперше запроваджено ендоскопічні хірургічні втручання<sup>(383)</sup>. Тим не менше, бракує ясності щодо питання, що саме слід розуміти під належно проведеним випробуванням медикаментозної терапії (щодо терапевтичних класів препаратів, способів введення і тривалості, важливості дотримання пацієнтом режиму лікування (комплаєнтності) і критеріїв визначення неефективності таких підходів).

Це, ймовірно, є причиною великих розбіжностей щодо частоти хірургічних втручань між країнами Північної Америки і Європи, як між окремими штатами США, так і між різними країнами. В США середній стандартизований коефіцієнт на 1000 населення становив 0,94 у 2015 році; при цьому спостерігалась чотирикратна відмінність між найвищим (1,8) та найнижчим (0,5) показниками<sup>(384)</sup>. У Великій Британії середній стандартизований коефіцієнт майже вдвічі нижчий — 0,53 на 1000 населення, при цьому спостерігається п'ятикратна відмінність між регіонами країни з найвищою і найнижчою частотою (<https://www.england.nhs.uk/rightcare/products/atlas/>). Середній щорічний стандартизований коефіцієнт в провінції Альберта, Канада, становить 0,33/1000<sup>(385)</sup> а у Фінляндії<sup>(386)</sup> щорічний показник частоти проведення операцій ЕХПП назагал по країні становить 0,71 на 1000 населення, але при цьому спостерігається дуже висока варіабельність показників між різними регіонами країни. У Фінляндії показники у різних шпитальних округах коливались від 0,25/1000 (95% ДІ: від 0,18 до 0,32) до 1,15/1000 (95% ДІ: від 1,09 до 1,21). За даними дослідження, яке проводилося у Канаді, середній найвищий коефіцієнт для різних визначених урядом регіонів за станом здоров'я населення становив 6,9, що вказує на наявність семикратної відмінності між регіонами із найвищою і найнижчою частотою цих операцій. Назагал спостерігалось прогресивне збільшення частоти виконання хірургічних втручань, попри негативну динаміку частоти діагнозів ХРС<sup>(387)</sup>; кількість втручань, виконаних на приносних пазухах, збільшувалась. Певною мірою зазначені вище відмінності можуть бути зумовлені географічною варіабельністю частоти захворювання, неоднаковою доступністю послуг охорони здоров'я і відмінностями у особистих преференціях пацієнтів, але, за даними кожного з досліджень, спостерігалася цікава закономірність: регіони із високими показниками безпосередньо межували із регіонами з низькими показниками. В нещодавно проведеному дослідженні було показано, що така варіабельність зберігається у разі, якщо розділити випадки ХРС в залежності від статусу поліпів<sup>(388)</sup>.

*Бракує ясності щодо питання, що саме слід розуміти під належно проведеним випробуванням медикаментозної терапії (щодо терапевтичних класів препаратів, способів введення і тривалості, важливості дотримання пацієнтом режиму лікування (комплаєнтності) і критеріїв визначення неефективності таких підходів).*

В літературі описано декілька спроб стандартизувати показання до проведення хірургічного втручання. У систематичному огляді досліджень, в яких повідомлялись результати проведення операції ЕХПП, було виявлено 387 досліджень, опублікованих протягом п'ятирічного періоду; проте лише у 21% випадку повідомлялося про застосування медикаментозного лікування перед проведенням хірургічного втручання<sup>(389)</sup>. До згаданих у цих дослідженнях схем медикаментозної терапії належали інтраназальні кортикостероїди для місцевого застосування у 91% досліджень (середня тривалість вісім тижнів), системні кортикостероїди у 61% досліджень (18 днів), пероральний прийом антибіотиків у 89% досліджень (23 дні), промивання сольовим розчином у 39% випадків та пероральний прийом антигістамінних препаратів у 11% випадків.

*Оскільки метою хірургічного втручання є зменшити важкість наявних у пацієнта симптомів, рішення щодо проведення операції є виправданим лише у пацієнтів із захворюванням, яке супроводжується відповідними симптомами, за винятком пацієнтів із фактичною наявністю ускладнень або із загрозою ускладнень.*

У одному дослідженні, протягом якого проводилася оцінка різних факторів (у тому числі демографічних даних, клінічних показників, соціальної підтримки і типу особистості пацієнта), які чинять вплив на вибір пацієнта здійснити операцію, було виявлено, що лише вираженість симптомів до операції, яку визначали за допомогою Тесту на результати щодо приносних пазух і порожнини носу (SNOT)-22 була достовірним прогностичним фактором вибору хірургічного втручання<sup>(390)</sup>. Оцінки симптомів у балах у передопераційному періоді дозволяють передбачити покращення показників у післяопераційному періоді, а також оцінити ймовірність досягнення значущих з клінічної точки зору змін оцінки симптомів у балах<sup>(84, 391)</sup>. Більше того, зміни оцінки симптомів у балах у післяопераційному періоді також можуть прогнозувати потребу у проведенні ревізійної операції<sup>(392)</sup>.

Як було сказано раніше, проведення КТ вважається обов'язковим заходом перед хірургічним втручанням на приносних пазухах з метою планування хірургічного втручання.

Тим не менше, існують докази на користь того, що у відносно великої частини прооперованих пацієнтів індекс оцінки КТ за системою Ланд-Маккей вкладається у діапазон значень, притаманний здоровій популяції. Зокрема, за даними проведеного у Великій Британії порівняльного аудиту хірургічних втручань в 2006 році (проспективне дослідження за участі 3128 пацієнтів, яким було виконано хірургічне втручання на приносних пазухах на базі 87 різних медичних закладів<sup>(393)</sup>, у 35% хворих на ХРСбезНП показник LMS був  $\leq 4$ , аналогічна картина спостерігалася у 8% хворих на ХРСзНП. Кореляція між LMS до операції і показниками якості життя<sup>(394)</sup> досить слабка; тим не менше, бажано було б мати принаймні якісь ознаки захворювання на КТ. У невеликому за обсягом дослідженні пацієнтів із ХРС низької стадії за даними КТ (показник LMS в межах 1–3), проведеному Rudmik et al., покращення показників ЯЖ було співставним із показниками у пацієнтів із більш дисемінованими формами захворювання<sup>(395)</sup>. У публікації від 2017 року, в якій проводилася оцінка важкості захворювання у пацієнтів, яким було виконано балонну дилатацію приносних пазух, у 57% показник LMS становив  $\leq 4$ , при тому що у 19% із загальної когорти учасників дослідження не

спостерігалось жодних ознак затемнення або набряку слизової оболонки у жодній з приносних пазух. На противагу результатам дослідження, що проводилося при ХРС низької стадії, за даними рандомізованого дослідження балонної дилатації у пацієнтів із відсутністю ознак синуситу (LMS=0), результати хірургічного втручання були не кращими, ніж результати «процедури-пустишки» (оцінювалось покращення показників ЯЖ або зменшення інтенсивності болю голови)<sup>(396)</sup>.

У одній з ранніх публікацій щодо показань для проведення хірургічних втручань на приносних пазухах зроблено такий висновок: «якщо у пацієнта належний анамнез, належні результати фізикального обстеження та належні дані КТ, ендоскопічне хірургічне втручання на приносних пазухах, як правило, буде показаним і принесе пацієнту користь»<sup>(383)</sup>. За 25 років, що минули від часу цієї публікації, цей висновок мало чим може бути вдосконалений. У спробі визначити показання до операції на базі доказової медицини, Rudmik скористався т. зв. методологією відповідності RAND/UCLA; при цьому міжнародна міждисциплінарна експертна група 10 експертів з ХРС, які здійснили два раунди обробки даних за модифікованим дельфійським методом, поруч із зустрічами віч-на-віч<sup>(397)</sup>.

Усього було оцінено 624 клінічні сценарії — по 312 сценарії для ХРС з носовими поліпами і для ХРС без носових поліпів. Щодо дорослих пацієнтів із неускладненим перебігом ХРС із носовими поліпами, дійшли згоди, що ЕХПП можна належно пропонувати пацієнтам із індексом оцінки КТ за системою Ланд-Маккей  $\geq 1$  та за умови мінімальної тривалості спроби досягнути бажаного ефекту за допомогою терапії місцевими інтраназальними кортикостероїдами у вісім тижнів в поєднанні з коротким курсом системних кортикостероїдів, при тому, що після такого лікування загальний бал за шкалою SNOT-22 становить  $\geq 20$ . Щодо дорослих пацієнтів із неускладненим перебігом ХРС без носових поліпів, ЕХПП можна належно пропонувати пацієнтам із індексом оцінки КТ за системою Ланд-Маккей  $\geq 1$  та за умови мінімальної тривалості спроби досягнути бажаного ефекту за допомогою терапії місцевими інтраназальними кортикостероїдами у вісім тижнів в поєднанні з коротким курсом системного антибіотика (широкого спектру дії або підбраного за результатами бакпосіву) або в поєднанні з тривалим курсом системного протизапального антибіотика у низькій дозі, при тому, що після такого лікування загальний бал за шкалою SNOT-22 становить  $\geq 20$ . Ці критерії розглядалися в якості «мінімального порогу»; не у всіх пацієнтів, які відповідали цим критеріям, необхідно було проводити операцію, але застосування цієї методики здатне зменшити кількість недоцільних операцій та розбіжності у хірургічній практиці. У подальшому дослідженні ці критерії було ретроспективним чином застосовано до пацієнтів, набраних для участі у мультикогортному дослідженні, у якому було встановлено, що ті пацієнти, у яких хірургічне втручання було визнано «недоцільним», мали значуще менш виражене покращення показників якості життя<sup>(398)</sup>.

Оскільки для застосування інтраназальних кортикостероїдів і промивань сольовими розчинами існують рекомендації «сильної доказовості», які базуються на доказовій базі високої якості (1 рівня)<sup>(399, 400)</sup>, наявні настанови одногосно рекомендують застосовувати їх до того, як запропонувати пацієнтові хірургічне лікування.

На противагу цьому, настанови, прийняті у різних країнах світу, мають розходження щодо того, чи слід включати довготривалі курси антибіотикотерапії та пероральних кортикостероїдів в якості складової т. зв. «належної медикаментозної терапії» (НМТ), що відображає суперечливий характер доказової бази у сучасній літературі<sup>(297, 397, 401)</sup> та побоювання щодо побічних ефектів.

#### 6.2.1.4. Прогнозування успішності хірургічного втручання

Brooks et al. вивчали питання, чи можливо розглядати індекс оцінки КТ за системою Ланд-Маккей (LMS) в якості прогностичного фактору показників ЯЖ після операції у дорослих пацієнтів із резистентними до медикаментозної терапії випадками ХРС (n = 665) в рамках проспективного спостережного когортного дослідження<sup>(402)</sup>. Було продемонстровано значущий взаємозв'язок між індексом оцінки КТ до операції і оцінкою за SNOT-22 як до операції, так і після операції, спираючись на екстраназальний та ринологічний субдомени опитувальника ЯЖ. Пацієнти, які відносилися до квартиля найнижчих показників LMS до операції, характеризувались найнижчою середньою зміною показників SNOT-22 через 12 місяців (16,8 балів; 95% довірчий інтервал [ДІ], 12,2–21,3). Пацієнти, у яких показники LMS до операції відносилися до другого і третього найнижчого квартиля (тобто «з кінця»), мали середні зміни через 12 місяців, що складали 21,1 балів (95% ДІ, 16,7–25,4) та 23,1 балів (95% ДІ, 18,3–27,9). Пацієнти, які відносилися до квартиля найвищих показників LMS до операції, характеризувались найбільш вираженим покращенням показників SNOT-22 після операції ФЕХПП (29,9 балів; 95% ДІ, 24,9–34,8). Відмінність щодо зміни показників ЯЖ через 12 місяців між квартилями, відповідно, найвищого та найнижчого передопераційного індексу LMS, становила 13,1 балів (95% ДІ, 6,0–20,2;  $p < 0,001$ ). Основним обмеженням, яке характеризувало це дослідження, ймовірно були умови його проведення, адже воно проводилося на базі великої спеціалізованої оториноларингологічної установи третинного рівня медичної допомоги і, як таке, не може бути перенесено в умови ширшої медичної практики.

Lal et al. Намагалися провести ретроспективну оцінку тих факторів, які могли б спрогнозувати результати ендоскопічної хірургії приносних пазух (ЕХПП) за допомогою клінічних та ендотипічних ознак, даних КТ, даних гістопатологічного дослідження та оцінки за шкалою SNOT-22 у 146 дорослих пацієнтів, яким було виконано операцію ЕХПП<sup>(403)</sup>. Дослідники спромоглися віддиференціювати ступені важкості ХРС без НП в якості т. зв. кластерів: від кластеру помірної обтяженості захворюванням (кластер D) до кластеру надзвичайно сильної обтяженості захворюванням (кластер A); в останньому випадку було одержано високі бали за всіма чотирма доменами. Обтяженість симптомами бронхіальної астми була значуще вищою у кластері C ( $p = 0,03$ ) і через три місяці після операції ЕХПП; у всіх групах спостерігалася значуще покращення ( $p < 0,0001$ ). Через шість місяців у пацієнтів в кластері C спостерігалася тенденція до погіршення показників.

У проспективному спостережному багатоцентровому дослідженні за участі 690 хворих на ХРС Soler et al. Намагалися ідентифікувати кластери пацієнтів, виходячи з трьох спільних клінічних перемінних<sup>(404)</sup>. Оцінювання за шкалою SNOT-22 було проведено на початковому рівні і через 18 місяців після продовженого медикаментозного чи хірургічного лікування (відповідно до преференцій пацієнта). У 42% (289/690) пацієнтів попередньо було проведено хірургічні втручання на приносних пазухах та часто зустрічалися супутні захворювання, такі як алергія (25%, 172/690), бронхіальна астма (37%, 255/690) та носові поліпи (37%, 254/690). З метою оцінки факторів, пов'язаних із досягненням мінімального рівня клінічно значущої відмінності (minimal clinically important difference, MCID) для кожного з критеріїв оцінки ЯЖ після медикаментозного чи хірургічного лікування, враховуючи при цьому показники на початковому рівні та тривалість подальшого спостереження, було застосовано метод логістичної регресії. Було показано, що пацієнти можуть бути розділені за трьома змінними: оцінка за SNOT-22 в балах до операції, вік пацієнта та втрата працездатності.

Такий показник, як «обсяг хірургічного втручання» було залишено на розсуд кожного лікуючого хірурга зокрема, як такий, що не дозволяє робити висновки щодо потенційного впливу різноманітних поширень хірургічного втручання.

Використовуючи ідентичний метод регресії для визначення скорегованих за ризиком результатів у проспективній когорті з 3128 пацієнтів, яким було виконано хірургічні втручання на приносових пазухах, Hopkins et al.<sup>(393)</sup> виявили, що оцінка за шкалою SNOT-22 до операції є сильним прогностичним фактором оцінки за шкалою SNOT-22 після операції; при цьому пацієнти із вищим балом до операції мали більш виражене зменшення оцінки за шкалою симптомів, але при цьому характеризувались незмінно вищими оцінками після операції. У старших пацієнтів спостерігалось більш виражене покращення показників; у хворих на бронхіальну астму спостерігалось менш виражене покращення показників. У пацієнтів чоловічої статі спостерігалися нижчі оцінки в балах, але при цьому не спостерігалось відмінностей щодо того, наскільки в загальному покращилася симптоматика, в залежності від статі пацієнта.

Результати проведеного останнім часом систематичного огляду та мета-аналізу методом регресії було встановлено змінні, які у 3048 пацієнтів значущим чином корелювали із покращенням результату щодо оцінки за шкалою SNOT-22<sup>(405)</sup>, а саме: старший вік, наявність супутньої бронхіальної астми, попередні операції ЕХПП та вищий бал за шкалою SNOT-22 до операції. Видається очевидним, що вищий бал за шкалою SNOT-22 на початковому рівні із більшою ймовірністю знижується після хірургічного втручання. Цей взаємозв'язок стосувався також пацієнтів старшого віку, у яких до операції відмічався вищий бал за шкалою SNOT-22. Куріння тютюну на даний час і тривалість подальшого спостереження корелювали із гіршими результатами за SNOT-22.

Підсумовуючи, можна зазначити наступне: неодноразово було показано, що оцінка симптомів у балах у передопераційному періоді — це найкращий прогностичний фактор успішності хірургічного втручання у пацієнтів з високою оцінкою в балах до операції, котрі зазвичай мають більш виражене покращення оцінки симптомів у балах.

*Неодноразово було показано, що оцінка симптомів у балах у передопераційному періоді — це найкращий прогностичний фактор успішності хірургічного втручання у пацієнтів з високою оцінкою в балах до операції, котрі зазвичай мають більш виражене покращення оцінки симптомів у балах.*

#### **6.2.1.5. Часові рамки проведення хірургічного втручання відносно тривалості захворювання — чи впливає це на результати?**

Щоб оцінити вплив часових рамок проведення хірургічного втручання на його результати, Hopkins et al. провели аналіз даних, одержаних як у проспективному аудиті операцій з приводу ХРС у Великій Британії, так і з електронних масивів даних<sup>(406)</sup>. Пацієнтів було класифіковано відповідно до того часу, що пройшов від появи симптомів ХРС до першого хірургічного втручання з приводу ХРС. Було визначено три когорти пацієнтів: «рання» когорта — від моменту появи симптомів захворювання пройшло менше ніж 12 місяців; «середня» когорта — пройшло 12–60 місяців і «пізня» когорта — пройшло більше ніж 60 місяців. Серед учасників британського дослідження-аудиту було виявлено 1493 пацієнтів, яким було проведено первинне хірургічне втручання — 11,5% в «ранній» групі, 50,2% в «середній» групі та 38,2% в «пізній» групі. У пацієнтів в «ранній» групі не лише спостерігалось більш виражене покращення симптоматики у процентному відношенні, але це покращення більш стійко утримувалось протягом п'яти років. Через п'ять років в «ранній» групі була значуще більша частка пацієнтів, у яких утримувалось клінічно значуще покращення порівняно із початковим рівнем (71,5%),

ніж у «середній» (57,3%) або у «пізній» (53,0%) групі. Частота звернень за медичною допомогою може розглядатись в якості непрямого показника покращення симптоматики (за даними Інформаційно-дослідної служби клінічної практики Великої Британії — Clinical Practice Research Datalink, CPRD). При цьому, виходячи з припущення, що більш часті візити до закладу охорони здоров'я і застосування рецептурних лікарських препаратів відповідає гіршій результативності хірургічного лікування, було виявлено подібні закономірності. Пацієнти, у яких хірургічне втручання було проведено раніше, рідше звертались до свого сімейного лікаря і приймали менше рецептурних препаратів кожного року після хірургічного втручання, ніж пацієнти в «середній» або у «пізній» когортах.

В подальшому ці результати було відтворено в США за даними електронної бази даних MarketScan<sup>(407)</sup>.

Можливо, ще більший інтерес для населення в цілому становить вплив операцій ЕХПП на розвиток бронхіальної астми, тому було також вивчено і це питання. Використовуючи як британські, так і американські бази даних, було встановлено, що операції ЕХПП зумовлюють зменшення частоти нових діагнозів бронхіальної астми після хірургічного втручання, і що це зменшення найбільш притаманне особам, яким операцію було виконано у ранні терміни<sup>(408)</sup>.

В подальшому вплив термінів проведення хірургічного втручання вивчали інші дослідницькі групи. За даними проспективного дослідження, проведеного в Швеції, пацієнти, які хворіли на синусит менше 12 місяців, отримували найбільшу користь від проведення операції ЕХПП<sup>(409)</sup>. На противагу цьому, за даними багатоцентрового когерентного дослідження, проведеного у США, покращення показників ЯЖ було більш вираженим у осіб з більшою тривалістю симптомів до операції. У найбільш недавно опублікованому дослідженні проводилась оцінка впливу термінів очікування операції; автори дійшли висновку, що тривалий час очікування операції призводив до вельми несприятливих результатів<sup>(410)</sup>.

Хоча раніше вплив термінів проведення хірургічного втручання не вивчався у рандомізованому дослідженні, все більша кількість даних свідчить, що відкладання операції на тривалий час вкрай негативно позначається на перспективах значного покращення симптоматики захворювання. Який за цим стоїть механізм, ще не відомо. Зменшення інтенсивності запалення 2 типу та запобігання незворотному ремоделюванню слизової оболонки через покращення доступу для впливу лікувальних засобів місцевої дії належать до можливих хворобо-модифікуючих переваг хірургічного втручання.

*Все більша кількість даних свідчить, що відкладання операції на тривалий час вкрай негативно позначається на перспективах значного покращення симптоматики захворювання.*

#### **6.2.1.6. Як вид або поширеність хірургічного втручання впливають на результати лікування?**

З моменту появи ФЕХПП у 80-х роках минулого століття з'явилося чимало додаткових аббревіатур, які характеризують обсяг хірургічного втручання.

Вперше описана в літературі у 1996 році, мінімально інвазивна методика операції на приносних пазухах (minimally invasive sinus technique, MIST) — це консервативний підхід, який передбачає лише покращення вентиляції нижніх приносних пазух. Вважається, що таке втручання вирішує проблему навіть у важких випадках і деякі автори підтримують використання цього методу у сучасній практиці<sup>(411, 412)</sup>. Тим не менше, цілком ймовірно, що для застосування методики MIST більш відповідний вибір



випадків із менш агресивними ендотипами ХРС. Основний популяризатор методики MIST у науковій літературі — д-р Пітер Каталано (Peter Catalano), штат Массачусетс, США, який вперше опублікував серію випадків 85 пацієнтів, яким було виконано операцію MIST у 2003 році<sup>(413)</sup>. Пацієнти, включені до цієї статті, мали широкий віковий діапазон — від чотирьох років до 81 року, але із однаковим розподілом за чоловічою і жіночою статтю. Використовуючи стандартну методологію обстеження хворих на хронічний синусит (Chronic Sinusitis Survey, CSS) за пацієнтами велось контрольне спостереження середньою тривалістю два роки. Середня оцінка за шкалою CSS покращилась на 124%; при цьому спостерігалось 30%-не покращення середнього балу медикаментозної терапії за CSS та 62%-не покращення загальної оцінки за шкалою CSS (усі р-величини < 0,00001). У 13% пацієнтів симптоматика захворювання погіршилась, а у 8% — залишилась без змін. До кінця періоду подальшого спостереження у 6% пацієнтів було виконано повторну ревізійну операцію MIST; в подальшому у цих пацієнтів спостерігалось покращення.

#### 6.2.1.6.1. Верхньощелепна пазуха

Після передніх гратчастих пазух (*sinus ethmoidalis*), верхньощелепна пазуха — це найбільш часта ділянка проведення будь-яких видів втручань на приносних пазухах, незалежно від поширеності таких втручань<sup>(393)</sup>; раніше необхідність втручання на цій пазусі обґрунтовувалась необхідністю покращити функціональність остео-меатального комплексу або навпаки<sup>(414)</sup>.

Автори Wadwongtham і Aeumjaturapat вивчали відмінності частоти прохідності між великою за обсягом операцією середньої меатальної антростомії та відсутністю хірургічного втручання на верхньощелепному отворі при ендоскопічних хірургічних втручаннях на приносних пазухах з приводу ХРСЗНП у 60 випадках із схожим ступенем поширеності поліпозу в умовах рандомізованого дослідження<sup>(415)</sup>. Частота прохідності після великої за обсягом операції середньої меатальної антростомії становила 71,7–85% у порівнянні із 61,7–65% у випадках відсутності хірургічного втручання на верхньощелепному отворі. Статистично значуща відмінність спостерігалась лише стосовно оцінки на ранніх стадіях між двома методиками хірургічного лікування (р-величина = 0,002). У 36 з 60 випадках (60%) були добрі результати з адекватними дренажними отворами, відсутністю інфекції і відсутністю рецидивів поліпозу за даними заключного обстеження. Ранні та невеликі за розміром носові поліпи (поліпи I стадії) — це основний фактор, що корелював з успішністю ендоскопічної хірургії приносних пазух при ХРСЗНП (р=0,017). Прохідність великою мірою залежала від частоти рецидивів поліпозу, які викликали блокаду носу.

Albu і Tomescu провели проспективне рандомізоване контрольоване дослідження за участі 133 пацієнтів з метою встановити, чи впливає розмір середньої меатальної антростоми — тобто маленька антростома (<6 мм) чи велика (>16 мм) на зменшення симптомів риногенного хронічного верхньощелепного риносинуситу (обструкція, біль голови і виділення з носу). Розміри післяопераційного отвору не корелювали з клінічними результатами хірургічного лікування. Тим не менше, персистивні додаткові верхньощелепні отвори і наявність рубцювання в гратчастій порожнині/гратчастих пазухах були статистично значущими прогностичними факторами незадовільних результатів хірургічного лікування<sup>(416)</sup>.

Подібним чином, Kim et al. дослідили 98 хворих на ХРСЗНП, яким було виконано верхньощелепну антростомію. При цьому у 32 пацієнтів (група А) спостерігалась запалена/поліпозно змінена слизова оболонка, яку було радикально (але не повністю) видалено за допомогою мікродабридера з електричним приводом; у 28 пацієнтів

(група В) було видалено лише частину слизової оболонки (слизову оболонку у нижній половині пазухи було збережено), і у 38 пацієнтів (група С) було проведено лише розширення верхньощелепного отвору без жодного видалення слизової оболонки<sup>(417)</sup>. Між цими трьома групами проводилася порівняльна оцінка до- і післяопераційних змін симптоматики, ендоскопічної стадії поліпів та індексу оцінки КТ за системою Ланд-Маккей. Через дванадцять місяців подальшого спостереження між трьома групами дослідження не було виявлено жодних значущих відмінностей щодо симптоматики (за ВАШ), даних оцінки слизової оболонки пазух за 4-бальною шкалою або індекс оцінки КТ (LMS).

У проспективному рандомізованому дослідженні з однобічним «засліпленням» Muller et al. порівнювали сторони носу на предмет збереження або збільшення отвору верхньощелепної пазухи<sup>(418)</sup>. У 30 пацієнтів із ХРСбезНП вищезгадані дослідники провели операцію ЕХПП із унцінектомією з одного боку та виконанням додаткової антростоми верхньої щелепи з іншого боку. З того боку, де проводилося збільшення отвору, природний отвір було розширено в задньому напрямку таким чином, щоб подвоїти його розмір; важливо відмітити, що у 25 з 30 пацієнтів було також проведено двобічну ґратчасту булектомію. Показники LMS та діаметр отворів було проаналізовано за даними комп'ютерних томограм із товщиною зрізу 1 мм, які виконувались до операції і через дев'ять місяців після операції; ці дані використовувались для порівняння двох хірургічних методик. Окрім того, за допомогою простих опитувальників вивчався взаємозв'язок між даними КТ і суб'єктивними результатами; для цього використовувалась 16-бальна шкала загальної оцінки симптомів. Оцінка проводилася з інтервалами в один місяць до операції і через один, 9 та 36 місяців після операції.

Порівняння комп'ютерних томограм, виконаних до і після операції, вказувало на значуще зменшення оцінки за системою Ланд-Маккей з обох боків, незалежно від того, якого типу втручання було виконано. Площа отвору після операції залишалась значуще більшою з боку антростоми порівняно з тим боком, на якому було виконано унцінектомію. Наявність великого за розмірами отвору верхньощелепної пазухи супроводжувалась нижчими післяопераційними показниками LMS; тим не менше, оцінка післяопераційних симптомів в балах не корелювала з будь-якими з показників післяопераційної КТ ( $p > 0,05$ ); це вказувало на те, що вищевказана операція не мала переваг щодо зменшення симптоматики.

Автори Вуун і Лее провели порівняння часткової і повної резекції гачкоподібного відростку, у випадковому порядку призначивши 25 хворим на однобічне запалення верхньощелепної пазухи (формулювання діагнозу — «хронічний верхньощелепний синусит», «грибковий синусит», «антрохоанальний поліп» та «одонтогенний синусит») якесь із двох хірургічних втручань<sup>(419)</sup>. Випадки ХРСзНП виключались із дослідження. В групі парціальної резекції було проведено резекцію нижньої половини гачкоподібного відростку. Між групами проводилось порівняння таких показників, як час, необхідний для проведення операції унцінектомії, тривалість загоєння після унцінектомії та ускладнення, такі як утворення шварт (синехій) у середньому носовому проході. Часткова (парціальна) унцінектомія характеризувалась нижчою частотою ускладнень, меншою тривалістю хірургічного втручання та швидшим загоєнням післяопераційної рани. Тим не менше, результативність щодо зменшення симптоматики або покращення стану верхньощелепної пазухи не оцінювали ні рентгенологічно, ні ендоскопічно.

Слід зазначити, що деякі з цих досліджень не приділили жодної уваги нормальній фізіології верхньощелепної пазухи. Критично важливий фактор — чи прохідний природний отвір, тому що мукоциліарний шлях завжди прямує до природного отвору

незалежно від розмірів створеної хірургічним шляхом антростоми. (Опис більш радикальних хірургічних втручань на приносних пазухах — див. розділ 6.2.1.6.4).

Рандомізоване проспективне дослідження, у якому порівнювалось втручання з обмеженим обсягом на базі одного центру із більш розширеним втручанням на базі іншого центру було проведено Kuehnemund et al. у 2002 році за участі 65 хворих на ХРС (статус щодо поліпів невідомий)<sup>(420)</sup>. До обмежених за обсягом втручань відносились інфундибулотомія, гратчаста булектомія та верхньощелепна антростомія; до розширених втручань відносились інфундибулотомія, етмоїдектомія, сфеноїдотомія, відкриття лобної кишені, верхньощелепна антростомія та редукція середньої носової раковини. Із застереженням, що застосовувалась невалідована шкала симптомів, автори дійшли висновку, що більш обмежене за обсягом хірургічне втручання може дати змогу уникнути ускладнень у периопераційному періоді, ризик яких високий за умови, що операція виконується менш досвідченим хірургом (і попри це досягнути мети покращеної вентиляції і дренажування). Ці дані однозначно вимагають підтвердження результатами двадцятирічного спостереження із використанням валідованої шкали результатів лікування, повідомлених пацієнтами (РЛПП) для порівняння груп і кращого опису характеристик пацієнтів.

Антральний лаваж на даний час становить здебільшого лише історичний інтерес; у дослідженні Pang et al. від 1996 р. не вдалося продемонструвати будь-які переваги внаслідок додавання антрального лаважу до медикаментозного лікування ХРС у РКД за участі 114 пацієнтів<sup>(421)</sup>. Тим не менше, у дослідженні від 2013 р., проведеному у Південній Кореї, було порівняно операцію пункції собачої ямки (canine fossa puncture, CFP) із середньою меатальною антростомиєю (middle meatal antrostomy, MMA) у 25 пацієнтів із важким одностороннім ураженням верхньощелепних пазух<sup>(422)</sup>. Суб'єктивні результати порівнювали до операції і через три, 6 і 12 місяців після операції за допомогою шкали SNOT-20 і візуально-аналогової шкали (ВАШ). Оцінка за шкалою SNOT-20 і за ВАШ значуще покращилася через три, 6 і 12 місяців після операції в обох групах дослідження.

Тим не менше, у порівнянні з групою операції MMA, в групі операції CFP спостерігалось значуще покращення показників SNOT-20 через 12 місяців і оцінки в балах за ВАШ для таких показників, як гнійні виділення, неприємний запах та постназальне затікання через шість і через 12 місяців; ці результати було віднесено на рахунок видалення важкого ураження слизової оболонки верхньощелепної пазухи, що неможливо здійснити за допомогою операції MMA.

#### **6.2.1.6.2. Гратчасті пазухи**

У невеликому за обсягом проспективному дослідженні, результати якого було опубліковано у 2017 р., вивчалась роль щипкової синусотомії гратчастої пазухи за допомогою пристрою Relieva Circa™ у групі з 10 хворих на ХРС без НП, у яких медикаментозне лікування виявилось безрезультатним<sup>(423)</sup>. За даними подальшого спостереження, 90% ділянок пункцій в передніх і задніх гратчастих пазухах залишались прохідними; стеноз був наявний у 28% пазух. Порівняння оцінок за системою Ланд-Маккей виявило зниження оцінки на 1 або 2 бали до 0 балів. Порівняльна оцінка оцінок за шкалою SNOT-22 до і після втручання виявила значуще середнє їх зниження на 33,1 ( $p < 0,0001$ ). Але очевидним є те, що цей засіб оцінювання потребує подальшого вивчення в умовах РКД належної статистичної потужності для визначення його місця як складової хірургічної стратегії MIST.

### 6.2.1.6.3. Нюхова ямка

У єдиному наявному РКД вивчали роль видалення поліпів нюхової щілини за допомогою мікродебрідера під час операції ЕХПП з приводу ХРСЗНП для оцінки впливу на нюхову функцію<sup>(424)</sup>. Для оцінки стану пацієнтів на початковому рівні і через шість місяців використовували Тест Пенсільванського університету на розпізнавання запахів (UPSIT), ВАШ і шкалу SNOT-20. Було рандомізовано 17 пацієнтів, у яких або проводилось видалення поліпів нюхової щілини, або не виконувалось жодного втручання на нюховій щілині. У тих пацієнтів, яким було проведено втручання на нюховій щілині, покращилися усі досліджувані параметри, а у пацієнтів без цього втручання — лише ВАШ ( $p < 0,05$ ). Спостерігалася статистично значуща відмінність балів за шкалою UPSIT між групами дослідження через шість місяців після операції ( $p = 0,00512$ ), хоча дані довготривалого спостереження свідчать про повернення показників до початкового рівня. Хоча 17 пацієнтів — це невелика за обсягом вибірка, одержані результати дають певне уявлення, що ретельна хірургічна обробка ділянки нюхової щілини ймовірно є ефективним методом лікування розладів нюхової функції у пацієнтів, яким виконують операцію ЕХПП з приводу ХРСЗНП, із застереженням, що для відновлення нюху може знадобитись відносно тривалий час.

### 6.2.1.6.4. Радикальні методики

У роботі, опублікованій у 2016 р., повідомляються результати когортного дослідження розширеної ЕХПП (РЕХПП), яка включає резекцію середньої та верхньої носової раковини у поєднанні з тотальною етмоїдектомією<sup>(425)</sup>. У 47 пацієнтів з діагнозами ХРСЗНП і бронхіальної астми було виконано або операцію РЕХПП, або менш радикальне втручання (ФЕХПП). Проведена через один рік оцінка результатів вказує на наявність кращих результатів щодо нюхової функції (виміряними лише за ВАШ) в групі РЕХПП; результати ендоскопії в цій групі також покращилися, але крім цього жодних інших відмінностей між цими групами не було. Це дослідження характеризувалось малим обсягом вибірки, а відсутність рандомізації та психофізичного тестування нюхової функції обмежують практичне значення його результатів.

Рандомізоване контрольоване дослідження з паралельним дизайном було проведено в період з липня 2000 р. по грудень 2004 р.; у ньому взяли участь 119 пацієнтів із ХРСЗНП (III ступеня або вище)<sup>(426)</sup>. Пацієнтів було у випадковому порядку поділено на дві групи лікування: класична ендоскопічна антростомія середнього носового ходу та ендоскопічна радикальна антректомія.

Опис останнього втручання відповідає медіальній резекції верхньої щелепи; при цьому виконується повне видалення слизової оболонки верхньощелепної пазухи, мега-антростомія через середній носовий хід та ад'ювантна пункція собачої ямки. Антростома розширювалась в напрямку донизу, до рівня нижнього носового ходу (з резекцією середньої частини нижньої носової раковини), та вгору, до нижньої стінки очниці. Спостерігалася значуща відмінність між групами: у 32% пацієнтів в групі ендоскопічної антростомії середнього носового ходу результат операції було розцінено як «невдача», в порівнянні із 14,5% в групі ендоскопічної радикальної антректомії ( $p = 0,023$ ). Патологічно змінені верхньощелепні пазухи значуще частіше зустрічались у групі ендоскопічної антростомії середнього носового ходу ( $p = 0,029$ ).

Протягом РКД Jakob et al. порівнювали висліди 40 випадків хронічного верхньощелепного синуситу, у яких було виконано операцію за Калдвел-Люком, та 40 випадків, у яких було виконано операцію антростомії середнього носового ходу<sup>(427)</sup>. Назагал 77,5% учасників дослідження мали ХРСЗНП. Через 12 місяців 44% пацієнтів в групі операції за Калдвел-Люком та 89% пацієнтів в групі операції ФЕХПП відмітили

зменшення наявних у них симптомів. Ці результати свідчать про те, що операція ендоскопічної антростомії середнього носового ходу дає кращі результати хірургічного лікування хворих на ХРСЗНП, ніж операція за Калдвел-Люком. Таким чином, отримано додаткові докази на користь того, що застосування методики Калдвел-Люка в якості стандартного підходу до ЕХПП є не виправданим<sup>(428)</sup>. У проведеному раніше РКД за участі 150 пацієнтів з хронічним верхньощелепним риносинуситом було встановлено, що хоча як операція за Калдвел-Люком, так і ендоскопічна методика призводять до зменшення симптомів після операції, стеноз верхньощелепного отвору спостерігався у 18,6% оперованих пазухах в групі ЕХПП та у 31,4% пазухах в групі операції за Калдвел-Люком, але при цьому великі поліпи частіше утворювалися після операції ЕХПП. Окрім того, у 41% пацієнтів після операції за Калдвел-Люком спостерігалися патологічні зміни чутливості шкіри щоки, а 23% з цих пацієнтів страждали від сильного болю. Однак важливо зазначити, що операцію за Калдвел-Люком (КЛ) у цьому дослідженні виконували 16 різних хірургів, в той час як операцію ЕХПП весь час виконував лише один хірург<sup>(102)</sup>. У 1997 р. було опубліковано звіт про контрольне дослідження, у якому було представлено віддалені результати у 128 пацієнтів з первинної когорти через 5–9 років після виконаної їм операції. Через рік після операції 51% пацієнтів в групі КЛ і у 77% пацієнтів в групі FES відмітили відсутність симптомів захворювання або значне зменшення їх загальної інтенсивності, у той час як через 5–9 років після операції про наявність такого результату повідомили 82% пацієнтів в групі КЛ та, відповідно, 76% в групі FES. У 13 пацієнтів з групи КЛ (18%) та у 14 пацієнтів з групи FES (20%) протягом 7–9 років подальшого спостереження було проведено повторну операцію<sup>(429)</sup>.

Woodworth et al допускали можливість виконання медіальної резекції верхньої щелепи при ХРС, але лише в тих ситуаціях, коли первинна операція виявилася невдалою<sup>(430)</sup>.

#### **6.2.1.6.5. Розширені операції на лобних пазухах**

Alsharif et al. провели ретроспективне дослідження в когортах, у якому взяли участь 50 послідовно відібраних пацієнтів з ХРСЗНП<sup>(431)</sup>. У тих пацієнтів (n=12), у яких була виконана повна резекція слизової оболонки типу Драф III (за «методикою перезавантаження») у всіх пазухах, у тому числі у лобних пазухах, частота рецидивів носових поліпів значущим чином знизилась протягом 30 місяців після операції у порівнянні із поточною методикою ЕХПП, ошадною до слизової оболонки. Це нова методика, але необхідно провести більше досліджень; крім того, незрозуміло, чим саме зумовлені кращі результати — видаленням слизової оболонки чи тим, що більш радикальна методика сама по собі вимагала проведення повного очищення.

У 2009 р. Silvermann et al. виконали систематичний огляд ендоскопічних втручань на лобних пазухах, у тому числі ретроспективних досліджень серій випадків без контрольної групи (16 статей), проспективних досліджень серій випадків без контрольної групи (три статті) та ретроспективних досліджень серій випадків із внутрішнім контролем (чотири статті); у більшості випадків ці дані мали 3-й рівень доказовості<sup>(432)</sup>.

У згаданих вище роботах застосовувались наступні методики операцій: лобова синусотомія (n=4), лобова синусотомія або розсвердлювання лобної пазухи (n=1), розсвердлювання лобної пазухи в якості монопроцедури (n=1), ендоскопічна модифікована операція за Лотропом (endoscopic modified Lothrop procedure, EMLP) (n=9), операція типу Драф I, II або III (n=6); транссептальна лобова синусотомія (n=1); та заздалегідь ефективний метод синусотомії лобної пазухи (n=1). Середня кількість учасників дослідження складала 44; середня тривалість періоду подальшого

спостереження — 23,6 місяців. Показник успішності хірургічного лікування коливався в межах від 50 до 100%. На жаль, враховуючи обмежений характер літературної бази на момент проведення цього огляду, якісь однозначні висновки зробити неможливо.

Abuzei et al. провели детальний мета-аналіз результатів операції типу Драф III після невдачі первинної ФЕХПП<sup>(433)</sup>. Хоча отримані авторами дані свідчать про доцільність застосування операції типу Драф III при лобовому синуситі, що важко піддається лікуванню, після невдачі первинної ЕХПП, ці дані не є релевантними в даному випадку, оскільки розглядається питання первинної операції. Більш ранній огляд, проведений того ж року Silverman et al, також охоплював лише випадки ревізійних операцій<sup>(434)</sup>; інші дослідження також не стосуються розгляду первинної операції з тієї ж причини<sup>(435-440)</sup>.

#### **6.2.1.7. Рекомендації для випадків, коли необхідне проведення більш обширного або радикального втручання**

Перед хірургами часто стоїть дилема: чи відкривати всі пазухи незалежно від поширеності патологічного процесу, чи обмежитись втручанням лише на уражених пазухах. DeConde спробував дати відповідь на це запитання у своєму спостережному дослідженні<sup>(441)</sup>. Отримані авторами результати дозволили провести порівняння 147 пацієнтів, яким виконували «всеосяжну» операцію із 164 пацієнтами, у яких втручання не охоплювало всі пазухи. Група «повної операції» характеризувалася значуще вищою частотою бронхіальної астми, підвищеної чутливості до ацетилсаліцилової кислоти (АСК), ХРСЗНП та ревізійних операцій ( $p \leq 0,002$ ). У цих пацієнтів також спостерігалось більш виражене середнє покращення показників SNOT-22 та результатів нюхових тестів (B-SIT) ( $p = 0,011$  та  $0,005$ , відповідно). До основного обмеження цього дослідження відносився неналежний склад груп порівняння, чого неможливо було уникнути в умовах не-РКД, адже пацієнтам із важчим загальним станом, зумовленим захворюванням дихальних шляхів, проводилась «повна» операція.

Masterson et al. провели ретроспективний огляд 149 пацієнтів, яким було проведено т. зв. «розширену» операцію ЕХПП (РЕХПП) на базі районної лікарні загального профілю у Великій Британії<sup>(442)</sup>. Оцінка за шкалою SNOT-22 проводилась до і після операції; крім цього, проводилась реєстрація даних щодо частоти ревізійних операцій і ускладнень у периопераційному періоді; згодом проводилося співставлення цих даних із даними загальнодержавного аудиту (UK National Comparative Audit). У більшості із цих пацієнтів було виконано поліпектомію (в якості монопроцедури) або обмежену операцію на пазухах, яка поширювалася на передню гратчасту порожнину. Частота ревізійних операцій через 36 місяців була значуще нижчою, ніж за даними загальнодержавного аудиту — 4% у порівнянні з 12,3%. Не було виявлено жодних відмінностей щодо частоти ускладнень; спостерігалось значуще покращення оцінки за шкалою SNOT-22. Хоча автори називають цю когорту «когорта розширеного хірургічного втручання», у світлі вищезгаданого дослідження DeConde тут мова радше йде про «повне» хірургічне втручання.

Що ж до питання вибору первинної операції у випадку ХРСбезНП, для проведення більш розширеного хірургічного втручання, такого як операція типу Драф 3 або ендоскопічна медіальна резекція верхньої щелепи здебільшого рідше бувають підстави, зважаючи на характер цього захворювання. Перед хірургом, який консультує пацієнта, стоїть питання — яка ж мета хірургічного втручання у конкретного пацієнта. Навіть при ХРСЗНП доказова база рекомендує обмежити застосування розширених методик випадками ревізійних втручань, а не використовувати їх в якості первинної операції (це особливою мірою стосується лобної пазухи, де більш консервативний підхід зазвичай розглядається як виправданий)<sup>(443, 444)</sup>.

## 6.2.1.8. У чому полягає цінність додаткових хірургічних втручань?

### 6.2.1.8.1. Пластика носової перетинки

Автори проспективного дослідження із недостатньою статистичною потужністю за участі 26 пацієнтів, яке було розроблено з метою встановити роль ліквідації викривлення носової перетинки при операції ЕХПП стверджували, що пластика носової перетинки в якості монопроцедури може мати вищу лікувальну ефективність при ХРС, ніж пластика носової перетинки в поєднанні з ЕХПП<sup>(445)</sup>. При цьому для порівняння двох груп використовували опитувальник симптомів з 14 пунктів і індекс оцінки КТ; було зроблено висновок, що 93% пацієнтів відчували симптоматичне покращення після пластики носової перетинки в якості монопроцедури у порівнянні із 81% після поєднання пластики носової перетинки і ЕХПП (n=9). У іншому дослідженні це питання було розглянуто із прицільною увагою до верхньощелепного риносинуситу; знову ж таки, це дослідження мало невеликий обсяг вибірки (n=40), але показало протилежне, тобто що операція ЕХПП в поєднанні з пластикою носової перетинки забезпечувала кращий загальний контроль симптомів за наявності ХРСЗНП<sup>(446)</sup>.

Є три питання щодо викривлення носової перетинки (ВНП), на які хірург має дати відповідь, приймаючи рішення щодо того, чи робити її пластику під час операції ЕХПП:

- Чи спричиняє ВНП значну обструкцію носу?
- Чи перешкоджає ВНП доступу до приносних пазух під час операції ЕХПП?
- Чи забезпечить корекція ВНП кращий післяопераційний догляд?

У дослідженні, яке проводили Smith et al., проводилось вивчення результатів хірургічного лікування на базі трьох клінічних лікувальних закладів у Північній Америці. Автори цього дослідження встановили, що частота викривлення носової перетинки і відповідна частота виконання септопластики значно відрізнялись у різних дослідницьких центрах (в діапазоні від 16% до 54%), проте більш важливим результатом цього дослідження було те, що пластика носової перетинки значуще покращувала післяопераційну оцінку за шкалою SNOT-22.<sup>(447)</sup> Невідомо, які саме причини зумовлювали відмінності щодо частоти проведення пластики носової перетинки у різних дослідницьких центрах; автори дослідження дійшли висновку про те, що необхідно провести додаткові дослідження для встановлення чітких показань до пластики носової перетинки як складової частини операції ЕХПП. Тим не менше, враховуючи що покращення стосувалися не лише назального домену опитувальника SNOT-22, видається, що ця додаткова процедура має є й інші переваги, — зокрема, завдяки їй після операції може покращуватися проникнення лікувальних засобів місцевої дії у приносіві пазухи.

### 6.2.1.8.2. Хірургічні втручання на носових раковинах

Як і у випадку додаткових хірургічних втручань на носовій перетинці, доказова база щодо операцій на носових раковинах носить обмежений характер. У одному дослідженні розглядалися два методи втручання на носових раковинах під час операції ЕХПП, протягом якого 54 пацієнти з ХРС були рандомізовані для проведення операції руйнування кістки нижньої носової раковини і радіочастотної абляції нижньої носової раковини або операції руйнування кістки нижньої носової раковини в якості монопроцедури. Оцінка за шкалою SNOT-20 та індекс Лунда-Кеннеді були значуще кращими в групі поєднання абляції і руйнування кістки<sup>(448)</sup>. У іншому невеликому за обсягом дослідженні за участі лише 16 пацієнтів не було виявлено явних переваг резекції середньої носової раковини у випадках ХРСЗНП протягом шести місяців після операції, але через недостатню статистичну потужність наукова цінність цього дослідження невелика<sup>(449)</sup>.

### **6.2.1.8.3. Поєднання пластики носової перетинки і хірургічного втручання на носових раковинах**

Статистичні дані лікарняної мережі у Великій Британії (Hospital Episode Statistics) вказують на те, що у 2017-2018 рр. в Англії було проведено 11,177 операцій ЕХПП з приводу ХРСзНП, під час яких у 6% випадків було паралельно виконано пластику носової перетинки та хірургічне втручання на носових раковинах; у 13% було паралельно виконано пластику носової перетинки і у 11% було паралельно виконано пластику носової перетинки, що становить приблизно 1 з 3 операцій ЕХПП з приводу ХРСзНП (усі випадки).

Аналогічні дані щодо ХРСбезНП вказують на те, що з 3876 операцій ЕХПП у 12% паралельно було виконано пластику носової перетинки та хірургічне втручання на носових раковинах,

у 16% випадків було паралельно виконано пластику носової перетинки і у 14% випадків було паралельно виконано хірургічне втручання на носових раковинах; це становить приблизно 40% усіх операцій з приводу ХРСбезНП. Назагал у всіх випадках ХРС, під час 33% операцій ЕХПП було додатково проведено пластику носової перетинки та/або хірургічне втручання на носових раковинах. Хоча ці дані нічого не говорять нам про результативність цих операцій, вони чітко вказують на вибір, який роблять хірурги в таких випадках. Невідомо, чи поняття «хірургічні втручання на носових раковинах» відносилося до середніх чи до нижніх носових раковин.

### **6.2.1.9. Хірургічні інструменти з електричним приводом**

Хоча в багатьох лікувальних закладах хірургічні інструменти з електричним приводом на даний час є складовою стандарту надання медичної допомоги, окремим чином це питання вивчалось лише у чотирьох дослідженнях. У 2013 р. Saafan et al. провели проспективне РКД з метою порівняння ефективності і безпечності застосування ендоскопічних інструментів для втручань на приносових пазухах із електричним приводом у порівнянні із класичними інструментами у пацієнтів, яким виконуються операції ЕХПП з приводу ХРСзНП із обсягом вибірки у 200 пацієнтів<sup>(450)</sup>. У цьому дослідженні вивчали умови під час операції та результати після операції, у тому числі ускладнення в періопераційному періоді. Через 12 місяців покращення функції нюху в групі інструментів з електричним приводом було єдиною ключовою, помітною та статистично значущою відмінністю між двома групами щодо оцінки симптомів за ВАШ ( $p < 0,001$ ). Показники тривалості операції та умов хірургічного втручання, а також частоти виникнення післяопераційних синехій були значуще кращими в групі інструментів з електричним приводом; при цьому спостерігалася тенденція щодо прискорення відновлення слизової оболонки в порожнинах приносових пазух. За даними окремого дослідження, у якому взяли участь 60 пацієнтів, рандомізованих щодо того, на якому боці носу застосовувались хірургічні інструменти з електричним приводом (лише з одного боку), час операції також був менший на тому боці, де хірург працював інструментом з електричним приводом<sup>(451)</sup>. Тим не менше, за даними більш сучасного дослідження, через 13 місяців не спостерігалось значущих відмінностей між групою з 48 пацієнтів, у яких використовувались звичайні інструменти, і групою з 49 пацієнтів, у яких використовувався мікродебридер (при цьому в якості критеріїв оцінки результатів використовувались такі показники, як бал за назальною ендоскопічною шкалою Купферберга, бал за опитувальником SNOT з 20 пунктів, індекс Ланд-Маккей і швидкість мукоциліарного кліренсу)<sup>(452)</sup>. Це підтверджує результати старішого дослідження від 2003 року, де спостерігалися подібні результати<sup>(453)</sup>. Справді, у 2013 р. Tirelli et al. провели аналіз даних по 311 випадку двобічного ХРСзНП в рамках



проспективного рандомізованого дослідження з однобічним «засліпленням», в якому кожен пацієнт розглядався як своя власна «контрольна група» — з одного боку використовували затискач Блейкслі, а з іншого — мікродебридер. Після періоду подальшого спостереження середньою тривалістю  $13,3 \pm 1,2$  місяця при застосуванні затискача Блейкслі спостерігався значуще нижчий показник рецидивів носових поліпів, ніж при застосуванні мікродебридера ( $p < 0,001$ ), хоча мікродебридер виявився більш ефективним щодо профілактики утворення синехій ( $p < 0,05$ )<sup>(454)</sup>.

Цікаво зазначити, що за результатами дослідження, у якому порівнювалися традиційні ріжучі і неріжучі інструменти, також спостерігалось менше синехій у тих пацієнтів, у яких використовувались ріжучі інструменти; середня тривалість періоду подальшого спостереження — 12 років<sup>(455)</sup>.

Початкові побоювання, що тканина, отримана за допомогою інструментів з електричним приводом, може не підходити для гістологічного дослідження, було розвіяно роботою McGarry et al., яке показало, що тканину можна збирати у вбудований збирач зразків, а якість таких зразків є співставною із матеріалом, що береться для гістологічного дослідження у звичайний спосіб<sup>(456)</sup>.

Більш «свіжа» розробка від фірми Medtronic — так званий «гідродебридер», у якому для очищення порожнини носових пазух під час операції ЕХПП використовується промивання сольовим розчином під тиском. Тим не менше, у дослідженні, що вивчало «струменеве промивання» носових пазух, не було виявлено жодних суб'єктивних чи об'єктивних переваг цього методу лікування. Однак слід зазначити, що це дослідження мало недостатню статистичну потужність (кількість учасників — лише 12) і у ньому порівнювали різні боки носу у одного і того ж пацієнта<sup>(457)</sup>.

#### **6.2.1.10. Балонна пластика приносних пазух**

У проведеному в 2012 р. РКД (дослідження REMODEL) проводилась перевірка наступної гіпотези: «покращення симптоматики після балонної дилатації не поступається операції ЕХПП і балонна дилатація має переваги над ЕХПП щодо післяопераційної санації порожнини». До участі у дослідженні залучалися пацієнти із патологічним процесом, обмеженим верхньощелепними пазухами, як із ураженням передніх гратчастих пазух, так і без нього. Було проведено лікування 92 пацієнтів (50 — балонна дилатація і 42 — ЕХПП); середнє покращення показників SNOT-20 складало  $1,67 \pm 1,10$  і  $1,60 \pm 0,96$  в групах балонної дилатації і ФЕХПП, відповідно. В обох групах спостерігалось клінічно істотне і статистично значуще ( $p < 0,0001$ ) покращення показників; при цьому група балонної дилатації не поступалася групі ФЕХПП ( $p < 0,001$ ). Група балонної дилатації мала перевагу щодо зниження необхідності в проведенні післяопераційної санації ( $p < 0,0001$ ). Ускладнення в післяопераційному періоді, такі як носові кровотечі, необхідність у застосуванні знеболювальних засобів та тривалість періоду відновлення — усі ці показники були нижчими в групі балонної дилатації ( $p < 0,01$ ).

Жодних інших ускладнень не спостерігалось, але в кожній групі було проведено по одній ревізійній операції. Результати цього дослідження підкреслюють, що за умов, коли пацієнти звертаються за медичною допомогою на ранніх стадіях захворювання, балонна синуспластика може відігравати значну позитивну роль у легших випадках ХРС<sup>(458)</sup>.

У Великій Британії Національний інститут охорони здоров'я і якості медичної допомоги схвалив застосування дилатаційної системи «XprESS мульти-синус» у лікуванні неускладненого хронічного риносинуситу у разі неуспішності попереднього

медикаментозного лікування. До специфічних критеріїв, яких вони рекомендують дотримуватись при застосуванні балонної синуспластики, належать відбір хворих на ХРС, які не мають важких форм назального поліпозу або ускладнених випадків захворювання. Процедуру рекомендується виконувати під місцевим знечуленням, хоча економічні аспекти цієї методики не вписуються у британські стандарти практичної охорони здоров'я<sup>(459)</sup>.

Ці рекомендації було підтверджено систематичним оглядом<sup>(460)</sup> даних 9 досліджень у тому числі РКД «REMODEL», яке включало первинних 92 пацієнтів, але вони входили до розширеної когорти, 135 пацієнтів з резистентним до медикаментозного лікування ХРС, яких лікували за допомогою операції ЕХПП або амбулаторної балонної дилатації. Щодо 130 пацієнтів були в наявності дані за 12 місяців, щодо 66 — за 18 місяців і щодо 25 — за 24-місячний період. Результати ФЕХПП і балонної дилатації були співставними; в обох групах дослідження спостерігалось значуще зниження оцінки симптомів у балах, зменшення відсутності на робочому місці за станом здоров'я, зменшення звернень за медичною допомогою та використання антибіотиків. Видужання у групі балонної дилатації наступало швидше. Слід зазначити, що усі пацієнти, включені у дане дослідження мали дуже обмежені рентгенологічні ознаки синуситу.

Vizhaki et al., чие дослідження від 2014 р. Jenks включив до свого огляду літератури, в подальшому опублікував три роботи, у яких розглядалися питання якості життя, мукоциліарного кліренсу і назального опору після шестимісячного подальшого спостереження у когорті дослідження<sup>(461-463)</sup>. Автори дослідження продемонстрували покращення показників ЯЖ (яке вимірювали за шкалою SNOT-22), відсутність змін мукоциліарного кліренсу (за даними сахаринового тесту, тесту з барвником «метилен-синій» і тесту з альбуміном, міченим Tc99m) та зниження назального опору (за даними акустичної ринометрії та риноманометрії) в обох групах дослідження; але при цьому були відсутні статистично значущі відмінності між балонною пластикою приносних пазух та операцією ЕХПП.

У більш «свіжому» дослідженні за авторством Minni et al.<sup>(464)</sup> взяли участь 102 пацієнтів із легким або помірної важкості/важким хронічним фронтальним ХРС на підставі оцінки за індексом LMS. Учасників дослідження було рандомізовано для проведення балонної катетерної дилатації (БКД) або операції ЕХПП.

До основних критеріїв результативності належали рентгенологічний індекс та оцінка за шкалою SNOT-20. Між групами дослідження не спостерігалось жодних значущих відмінностей, за винятком пацієнтів, яким з приводу помірної важкості/важкого ХРС була виконана БКД; у цих пацієнтів відмічено значуще покращення оцінки за шкалою SNOT-20.

#### **6.2.1.11. Стенти з покриттям, яке виділяє лікарські засоби (СПВЛЗ)**

##### **6.2.1.11.1. Носові тампони/прокладки, просочені лікарськими засобами (див. також розділ нижче щодо носових тампонів)**

Стенти з покриттям, яке виділяє лікарські засоби, коштують дорого. У декількох дослідженнях вивчали більш доступну альтернативу — перев'язувальні матеріали зі здатністю до розсмоктування, просочені триамцинолоном; проте швидкість виділення лікарської речовини та кількість, що виділяється, невідомі. Дослідники Cote і Wright рандомізували 19 пацієнтів для отримання або кортикостероїду, або перев'язувального матеріалу зі здатністю до розсмоктування, просоченого сольовим розчином; при цьому до шести місяців після операції спостерігалось значуще покращення ендоскопічної оцінки<sup>(465)</sup>. Xu et al. відтворили це дослідження у 80 пацієнтів, отримавши схожі результати — покращення оцінки ендоскопічних даних за стандартизованими шкалами

на тлі застосування триамцинолону<sup>(466)</sup>. Hong et al.<sup>(467)</sup> встановили, що рівень кортизолу в сироватці крові знижувався на 2-й день після операції у пацієнтів, які отримували пов'язки, просочені триамцинолоном, але до 10-го дня цей показник прийшов до норми, що вказує на той факт, що триамцинолон швидко всмоктується. Цим даний метод лікування відрізняється від стентів з покриттям, яке виділяє лікарські засоби, які поступово, у контрольований спосіб виділяють лікарський засіб протягом довшого проміжку часу.

Dautremont et al. пішов на один крок далі — серед пацієнтів, у яких при операції ЕХПП застосовувалась пов'язка Nasopore, просочена в 2 мл (80 мг) триамцинолону, було рандомізовано 36 учасників дослідження для отримання або таблеток преднізолону по 30 мг протягом семи днів, або відповідних таблеток плацебо<sup>(125)</sup>. Між цими двома групами не спостерігалось значущих відмінностей щодо оцінки за шкалою SNOT-22 або ендоскопічних індексів протягом періоду тривалістю до двох місяців, але невеликий обсяг вибірки та короткий період подальшого спостереження, ймовірно, не дозволяють занадто сильно покладатися на результати цього дослідження. Іншими словами, його результати недостатньо переконливі для того, аби відмовитися від застосування пероральних кортикостероїдів у периопераційному періоді.

У нещодавно проведеному дослідженні проводилося порівняння полівінілових спиртових тампонів, просочених триамцинолоном, і таких самих тампонів, просочених сольовим розчином. Тампони видаляли на другий день після операції; стан порожнин оцінювали ендоскопічно на третій тиждень після операції. При цьому встановлено значуще зниження середніх показників індексу Лунда-Кеннеді на боці лікування у порівнянні із боком контролю та більш значуще зменшення таких ознак, як утворення кірочок, набряк і рубцювання, хоча лише зниження набряку було розцінено як статистично значуще<sup>(468)</sup>.

У пілотному дослідженні, в якому взяли участь лише 10 хворих на ХРС, яким було виконано операцію ЕХПП, застосування стенту, який вивільнював доксициклін, призвело до значущого зменшення концентрації ММП-9 та бактерійної колонізації на боці активного препарату у порівнянні з протилежним боком, де встановлювався стент-плацебо. Через 3 місяці після операції ЕХПП на цьому боці спостерігалася краща якість заживлення післяопераційної рани<sup>(469)</sup>.

#### **6.2.1.11.2. Встановлення СПВЛЗ під час операції ЕХПП**

Зараз на ринку з'являється все більше СПВЛЗ; при цьому найбільше даних зібрано про систему PROPEL<sup>(470)</sup>. Стенти Propel, біологічні імплантати зі здатністю до розсмоктування, що вивільняють кортикостероїди, містять мометазону фуроат в дозі 370мкг. Ці медичні вироби пройшли оцінку у спеціальному дослідженні, в результаті якої було показано їх здатність покращувати післяопераційні результати щодо отворів лобної пазухи<sup>(471)</sup>. В цій публікації повідомляються дані зведеного аналізу даних РКД, в яких взяло участь 160 пацієнтів, котрим в порядку рандомізації з одного боку носу встановлювали імплантат в один отвір лобної пазухи. Протилежний бік при цьому слугував в якості контролю; подальше спостереження за цими пацієнтами велось до трьох місяців.

Основний критерій, що оцінювався, — необхідність у проведенні хірургічних втручань в післяопераційному періоді (хірургічна санація обструктивних шварт або рубцювання в ділянці лобної кишені). На боці активного лікування досліджуваній показник знизився на 47% (95% довірчий інтервал: від -60,7 до -27,9) через один місяць; через три місяці спостерігалось значуще зниження ( $p < 0,05$ ; відносне зниження — 30,2%). Потреба у застосуванні пероральних кортикостероїдів також зменшилася (на

37%). Крім цього, за оцінками, спостерігалось зменшення діаметру отвору лобної пазухи (абсолютна різниця — 1 мм); відмінність була на користь того боку, де застосовувався активний препарат. За даними інших аналізів у підгрупах не було виявлено жодних значущих результатів щодо впливу на показники LMS та застосування операції типу Драф ПВ. Тим не менше, цінність результатів цих досліджень зменшується через те, що не було передбачено контрольну групу із встановленням імплантату, який не вивільнював кортикостероїдний гормон.

Однак інший медичний виріб, Sinuband FP (біологічний імплантат зі здатністю до розсмоктування, який вивільнює флутиказону пропіонат [ФП]) застосовували у невеликому за обсягом рандомізованому, частково подвійно сліпому контрольованому дослідженні на базі єдиного консультативного центру третинного рівня медичної допомоги (n=30) у хворих на ХРСзНП, яким було виконано операцію ЕХПП, що включала етмоїдектомію. Виріб «Sinuband» (з кортикостероїдом та без нього) порівнювали з виробом «Merocel» в якості контролю. Візуально ендоскопічна картина після операції краще виглядала в групі Sinuband FP<sup>(121)</sup>. Протягом систематичного огляду двох РКД, до якого було включено дані щодо 143 пацієнтів, було встановлено, що застосування СПВЛЗ призводить до певних значущих післяопераційних змін, у тому числі, спостерігалось 40%-не зменшення застосування пероральних кортикостероїдів та 46%-не зниження кількості випадків маніфестного поліпозу зі зменшенням частоти утворення синехій у порівнянні з групою виробу «Merocel»<sup>(472)</sup>.

Систематичний огляд, проведений у 2015 р., включив сім досліджень (п'ять проспективних рандомізованих контрольованих досліджень та два проспективні дослідження з єдиною когортою пацієнтів). У цих дослідженнях біологічні інтраназальні вироби зі здатністю до розсмоктування, які вивільнюють кортикостероїди, було закладено у 394 пазухи. Подальше спостереження за пацієнтами тривало від двох до шести місяців. У шести дослідженнях було продемонстровано ефективність із статистичною значущістю ( $p < 0,05$ ) щодо використання вищезгаданих виробів з метою зниження утворення шварт, утворення поліпів, запалення, показників індексу Лунда-Кеннеді та даних періопераційної ендоскопії пазух, оціненої в балах<sup>(473)</sup>.

Було проведено економічне моделювання з метою обґрунтування доцільності застосування стероїдних стентів після операції ЕХПП, виходячи з профілактики необхідності післяопераційного роз'єднання шварт протягом 60 днів після операції ЕХПП<sup>(474)</sup>. Тим не менше, це, вочевидь, дуже короткий проміжок часу з огляду на тривале лікування хворих на ХРС, і утворення шварт може носити клінічно незначущий характер.

Дані більш «свіжого» економічного аналізу, проведеного у США, у якому на додачу до вищезгаданих показників розглядалось також зменшення частоти рецидивних поліпів, подібним чином свідчать на користь економічної ефективності застосування СПВЛЗ<sup>(475)</sup>.

### **6.2.1.11.3. Встановлення СПВЛЗ у амбулаторних пацієнтів**

Інші стенти було розроблено з огляду на їх майбутнє застосування в амбулаторних (поліклінічних) умовах. Одним з таких стентів є імплантат SINUVA, який розроблено таким чином, щоб забезпечувати вивільнення 1350мкг мометазону фууроату в слизовій оболонці гратчастої пазухи протягом тримісячного періоду. В якості продовження дослідження RESOLVE I, до участі в РКД RESOLVE II (Kern et al) було залучено 301 дорослого пацієнта з ХРСзНП, у яких раніше було виконано етмоїдектомію, подальша медикаментозна терапія (у тому числі ІНКС та  $\geq 1$  курс пероральних КС) не дала результату, і у яких розглядається можливість проведення ревізійної операції

ЕХПП<sup>(118)</sup>. Пацієнтам, які відповідали критеріям включення у дослідження, в гратчасті пазухи з двох боків встановлювали імплантати ( під місцевим знечуленням). У контрольній групі виконувалась «процедура-пустишка» (імплантати встановлювали і тут же видаляли).

В обох групах дослідження пацієнти отримували мометазону фуруат в дозі 200мкг у вигляді назального спрею один раз на добу. В якості критеріїв оцінки результатів використовувалися оцінки у балах таких симптомів, як обструкція/закладеність носу і ендоскопічна оцінка поліпів у балах. Проводилась рандомізація у співвідношенні 2:1, внаслідок чого у 201 пацієнта було встановлено стенти, а у 99 пацієнтів було проведено «процедуру-пустишку» (враховуючи 1 пацієнта, якого було виключено з числа учасників дослідження через сильно виражені шварти). В групі лікування спостерігалось значуще зниження оцінки симптомів у балах ( $p=0,0074$ ) та ендоскопічної стадії поліпів ( $p=0,0073$ ) у порівнянні із контрольною групою. Через три місяці спостереження значуще зниження спостерігалось також щодо вторинних (додаткових) критеріїв результативності, а саме: повторна ревізійна операція ЕХПП була виконана у 39% пацієнтів в основній групі порівняно із 63% пацієнтів контрольної групи ( $p=0,0004$ ); оцінка в балах таких симптомів, як обструкція носу і втрата нюху була значуще кращою в групі імплантатів ( $p=0,0248$  та  $0,0470$ , відповідно). Оцінка за симптомами «біль/відчуття розпирання в ділянці обличчя» в основній групі не була кращою ( $p=0,9130$ ), але при цьому спостерігалось лише одне серйозне небажане явище — у одного пацієнта, в якого виникла носова кровотеча. Імплантат SINUVA необхідно видалити наприкінці тримісячного періоду; крім цього, наразі його було випробувано лише у пацієнтів, яким раніше було виконано операцію.

На противагу цьому, альтернативним засобом доставки мометазону фуруату є виріб LYR-210 (Lura), який виділяє кортикостероїди в слизову носової порожнини та приносних пазух протягом шести місяців та може призначатися пацієнтам, у яких після невдалої звичайної медикаментозної терапії не було проведено операцію ЕХПП. Система LYR-210 закладається у середній носовий хід під місцевим знечуленням, а згодом повільно розправляється. Оцінку цього медичного виробу було проведено у невеликому за обсягом проспективному багатоцентровому відкритому дослідженні, у якому взяли участь 20 хворих на ХРС (12 з ХРСбезНП та вісім з ХРСзНП), у яких було визначено показання до проведення операції ЕХПП.<sup>(476)</sup> Оскільки це випробування являло собою дослідження ранньої фази, його було розроблено з метою оцінки (в якості основного критерію результативності) небажаних явищ, що виникли протягом чотирьох тижнів; при цьому не було виявлено жодних таких явищ. Не спостерігалось жодних проблем, пов'язаних із безпечністю медичного виробу, стосовно концентрації лікарського засобу в плазмі крові, щодо ранкових рівнів кортизолу в сироватці крові та показників внутрішньоочного тиску (ВОТ). Хоча ці імплантати розроблялись як біорозсмоктувальні, 86% виробів все ще залишались у середньому носовому ході через шість місяців. Спостерігалось значуще зниження оцінок за шкалою SNOT-22 до кінця періоду проведення дослідження ( $p<0,01$ ). Цей виріб однозначно потребує подальших випробувань і оцінки; можливо, його доведеться видаляти після завершення періоду лікування, але у ньому є перспектива додаткового амбулаторного методу лікування, який міг би скласти альтернативу операції ЕХПП. Це було б особливо цінним для тих пацієнтів, чий супутній захворювання ускладнюють проведення операції ЕХПП під загальним наркозом.

### 6.2.1.12. Тампони і прокладки

На даний момент застосування тампонів і прокладок залишається здебільшого питанням переваг того чи іншого хірурга. Їх можна умовно поділити на вироби з нерозсмоктувальних матеріалів та розсмоктувальні матеріали (у тому числі гелі та інші гемостатики), які можна інстилювати в порожнину носу та/або приносових пазух.

#### 6.2.1.12.1. Гелі, гемостатики та розсмоктувальні пов'язки

У мета-аналізі, проведеному Соеу et al., порівнювали фібриновий тканинний клей (ФТК) і носові тампони. Цей аналіз було обмежено лише чотирма дослідженнями, які характеризувались суттєвою гетерогенністю і необ'єктивністю. Через це здебільшого було зроблено висновок, що попри наявність тенденції, що тампони зменшують кровотечу, а ФТК зменшує обструкцію і грануляцію, рішення щодо застосування ФТК має поки що ґрунтуватись на фінансових міркуваннях, оскільки значущих відмінностей виявлено не було<sup>(477)</sup>. Карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) (у вигляді сітки або гелю) оцінювалась у одному дослідженні з рандомізацією різних боків носу у одного й того ж пацієнта. При цьому дослідники не могли продемонструвати жодного покращення суб'єктивних відчуттів пацієнта зі сторони досліджуваного лікування у порівнянні із протилежним боком, де тампон не закладався<sup>(478)</sup>.

Схожі результати стосовно покращення суб'єктивних відчуттів пацієнта було отримано у дослідженні, протягом якого з одного боку носу закладали назальну пов'язку Nasopore, а з іншого — марлевий тампон<sup>(479)</sup>.

Желатинова пов'язка під назвою Cutanplast вивчалася у дослідженні Cho et al, в якому брали участь 100 пацієнтів ЕХПІ з рандомізацією різних боків носу у одного й того ж пацієнта<sup>(480)</sup>. Тампони обидвох марок — Merocel (контроль) і Cutanplast ефективно запобігали післяопераційній кровотечі до моменту видалення тампону Merocel, коли мала місце кровотеча. Між двома медичними виробами не спостерігалось значущих відмінностей щодо фінансових витрат або заживлення рани, але при застосуванні виробу Cutanplast був менш виражений дискомфорт пацієнта.

У дослідженні, в якому проводилось порівняння поліуретанових тампонів (Nasopore) із відсутністю тампонів, було встановлено переваги для цього тампону, у тому числі значуще покращення прохідності остіомеатального комплексу (ОМК) з боку використання матеріалу, що розсмоктується (через 4 тижні після проведення хірургічного втручання), а через 12 тижнів — значуще покращення щодо утворення синехій та виділень з носу<sup>(481)</sup>.

Просочення кортикостероїдами пов'язок, що розсмоктуються, вивчала дослідницька група Zhao et al., яка провела рандомізацію різних боків носу у одного й того ж пацієнта у 64 пацієнтів з ХРСЗНП, яким виконувалась двобічна операція ЕХПІ. У цих пацієнтів застосовували пов'язку Nasopore, просочену 4 мл або 8 мл розчину мометазону фууроату з одного боку і пов'язку Nasopore, просочену такою ж кількістю фізіологічного розчину натрію хлориду з протилежного боку<sup>(482)</sup>. В подальшому пов'язку Nasopore видаляли через сім або через 14 днів після операції; таким чином, порівнювались чотири різні варіанти лікування. Використовуючи для оцінки результатів шкалу POSE та індекс Лунда-Кенеді, автори встановили, що залишити пов'язку Nasopore, просочену 8 мл розчину кортикостероїду, на два тижні — це найкращий варіант щодо результативності; значущі відмінності спостерігались при цьому й через три місяці після операції. Подібним чином, дослідники Xu et al. застосовували пов'язку Nasopore, просочену триамцинолоном, у 80 хворих на ХРСЗНП, яким виконувалась двобічна операція ЕХПІ<sup>(466)</sup>. Протягом цього дослідження пацієнтів було рандомізовано згідно призначеного лікування, а не за стороною носу, але тривалість подальшого

спостереження у післяопераційному періоді була аналогічною. Ці дослідники використовували ті ж самі ендоскопічні індекси що й попередні автори, але в якості критеріїв оцінки результатів додатково використовувалась оцінка за шкалою SNOT-20 і результати тесту з нюховими паличками Sniffin' Sticks. При цьому при порівнянні групи пов'язок з триамцинолоном із контрольною групою пов'язок з фізіологічним розчином виявлено значущі покращення всіх показників, за винятком оцінки за шкалою SNOT-20. У іншому дослідженні з порівняльної оцінки пов'язок Nasopore, просочених триамцинолоном, також через шість місяців було виявлено значущі відмінності ендоскопічних індексів у порівнянні із пов'язкою, просоченою фізіологічним розчином, хоча обсяг вибірки складав лише 19 пацієнтів<sup>(465)</sup>. В останньому дослідженні, проведеному в Бразилії, застосовували пов'язки Nasopore, просочені бетаметазоном або ципрофлоксацином, порівнюючи їх із пов'язками Nasopore, просоченими фізіологічним розчином; при цьому у групі кортикостероїду зовнішній вигляд слизової оболонки через 90 днів був найкращим, тобто спостерігалось найбільш виражене зменшення набряку слизової оболонки ( $p=0,007$ )<sup>(483)</sup>. Дані цих досліджень свідчать про доцільність імпрегнації назальних пов'язок розчинами кортикостероїдних препаратів та застосування цих пов'язок наприкінці операції ЕХПП. У нещодавно проведеному дослідженні за авторством Bing et al. 31 пацієнта з діагнозом ХРС було рандомізовано для закладання желатинової губки (контрольна група) або місцевого застосування ацелюлярного дермального матриксу, який утримувався желатиновою губкою в тій чи іншій хірургічній порожнині. Індекс Лунда-Кенеді в групі ацелюлярного дермального матриксу був значуще нижче порівняно з контрольною групою через 8 тижнів у порівнянні зі станом через 2 ( $p<0,05$ ) тижні; час епітелізації через вісім тижнів в групах ацелюлярного дермального матриксу був значуще меншим порівняно з контрольною групою<sup>(484)</sup>.

Розсмоктувальні пов'язки з альгінатом кальцію порівнювали із вкритою хітином марлею в когорті, що складалась з 40 хворих на ХРС, яким проводилась операція ЕХПП. При цьому було встановлено, що застосування розсмоктувальних пов'язок дозволило зменшити вираженість післяопераційних симптомів, покращити показники ЯЖ та зменшити інтенсивність больового синдрому; слід, однак, зазначити, що у цьому дослідженні не було контрольної групи<sup>(485)</sup>. Порівняння альгінату кальцію і КМЦ проводилося у 27 пацієнтів з ХРС, яким проводилась операція ЕХПП. Після завершення операції одну ніздрю заповнювали матеріалом на основі альгінату кальцію, а іншу — матеріалом на основі карбоксиметилцелюлози. На противагу даним, які отримав Okushi, не спостерігалось значущих відмінностей щодо оцінки за ВАШ таких показників, як біль після операції; дискомфорт, зумовлений виділеннями з носу, або біль під час видалення матеріалу. Однак показники вираженості шварт і оцінки набряку в балах через чотири тижні були значуще нижчими при застосуванні матеріалу на основі альгінату кальцію<sup>(486)</sup>.

#### **6.2.1.12.2. Прокладки і пов'язки з нерозсмоктувальних матеріалів**

На ринку представлено цілий діапазон різноманітних матеріалів; хоча прокладки можна виготовляти самостійно і дуже дешево, використовуючи прості назальні тампони і хірургічні рукавички. Було проведено дослідження, у якому вивчали, який вплив на процеси заживлення чинять тампони з покриттям із відрізаного «пальця» хірургічної рукавички та тампони, що не мають такого покриття (рандомізація проводилась щодо того, на якому боці носу застосовувався той чи інший вид тампону). Результати цього дослідження виявили перевагу першого типу тампонів лише щодо комфортності для пацієнта<sup>(487)</sup>. Доказова база щодо застосування прокладок має обмежений характер через

проблеми з якістю наявних досліджень. Мета-аналіз післяопераційних результатів виявив лише тенденцію до зменшення утворення синехій, але, знову ж таки, незважаючи на те, що до цього аналізу було включено 18 публікацій, ці роботи характеризувались значною гетерогенністю, що ускладнювало аналіз даних та знижувало практичну цінність одержаних висновків<sup>(488)</sup>. До іншого РКД, проведеного Baguley et al., було включено 42 пацієнти, яким виконувалась операція ЕХПП з приводу CRS. Цих пацієнтів було рандомізовано таким чином, що наприкінці операції з одного боку носу в середній носовий хід закладалась шина з силластиду; з іншого боку шина не закладалась. Шини видаляли через два тижні після операції. Для лівого та правого боку носу реєстрували оцінки симптомів у балах протягом періоду тривалістю до 12 тижнів після операції, а оцінка стану гратчастих порожнин проводилась на візитах через шість і через 12 тижнів після операції, разом з оцінкою шварт. Завдяки закладанню в середній носовий хід шин з силластиду зменшувалось утворення шварт, але при цьому посилювались ранні прояви обструкції носу і дискомфорт. При застосуванні цих шин не було виявлено значущих змін оцінки симптомів у балах або оцінки стану гратчастих порожнин через 12 тижнів<sup>(489)</sup>.

Протягом подібного дослідження, проведеного Chan у 36 пацієнтів, також вивчалась ефективність стентів з силластиду, які встановлювали у середній носовий хід з одного боку; тривалість спостереження складала до 24 тижнів. Латералізація середньої носової раковини спостерігалася у 13 випадках без стенту і лише у одному випадку, коли було встановлено стент. У порівнянні зі стороною контролю, на боці встановлення стенту спостерігалось значуще зменшення інтенсивності утворення шварт — через 2 тижні та через 8 тижнів ( $p < 0,001$ ) та утворення кірочок ( $p < 0,01$ ), але через шість місяців ця різниця була практично непомітною (що також стосувалося відмінності у симптоматиці); протягом цього дослідження переносимість стентів була доброю<sup>(490)</sup>.

Згідно результатів мета-аналізу, при порівнянні пов'язок, що розсмоктуються, і пов'язок, що не розсмоктуються, не виявлено суттєвих відмінностей щодо вираженості симптомів після хірургічного втручання<sup>(491)</sup>. Результати наступного мета-аналізу не дають можливості зробити висновок про перевагу одного типу матеріалу пов'язок над іншим. Знову ж таки, це зумовлено проблемою гетерогенності наявних досліджень, хоча на рівні тенденцій спостерігалось дещо знижене утворення синехій у тих пацієнтів, де застосовувались пов'язки, що розсмоктуються<sup>(492)</sup>. Проте результати лише одного РКД все ж таки підтверджують кращий ефект пов'язок, що розсмоктуються, щодо зменшення утворення шварт (в порівнянні зі промиванням сольовим розчином, які застосовувались в якості монотерапії)<sup>(493)</sup>. Останній доступний на даний момент мета-аналіз дає більші підстави довіряти результатам вищезгаданих досліджень (рівень рекомендацій подано в дужках)<sup>(494)</sup>.

Зменшення інтенсивності післяопераційної кровотечі: при порівнянні тампонів, що розсмоктуються, із варіантом без тампонів відмінності відсутні (А); проте тампони, що розсмоктуються, були дещо більш ефективні, ніж тампони, що не розсмоктуються (С).

Зменшення утворення післяопераційних синехій: Тампони, що розсмоктуються, були більш ефективні, ніж тампони, що не розсмоктуються (В), і варіант без тампонів (С); тампони, що не розсмоктуються, також мали більшу ефективність, ніж відсутність тампонів (А). Зменшення післяопераційного дискомфорту: Тампони, що розсмоктуються, відчуються як більш комфортні, у порівнянні з тампонами, що не розсмоктуються (А) або з варіантом без тампонів (В).

Цікавий підхід до дискусії щодо застосування назальних тампонів викладено у роботі дослідників Stern-Shavit et al., які виконали систематичний огляд усіх



рандомізованих контрольованих досліджень, де порівнювали тампонаду до відмови від тампонів при ЕХПП. Автори цього мета-аналізу створили аналітичну модель для прийняття рішень, яка вказує на те, що тампонування середнього носового ходу не має переваг у пацієнтів, яким проводиться операція ЕХПП. Хоча, з іншого боку, матеріали, що розсмоктуються мають менш виражений негативний вплив на якість життя пацієнтів, ніж матеріали, що не розсмоктуються.<sup>(495)</sup>

Тим не менше, дані усіх мета-аналізів підтверджують, що необхідне проведення досліджень із краще продуманим дизайном для того, щоб у майбутньому мати можливість отримати більш однозначні результати. Більш детальне обговорення ролі, яку назальні тампони і прокладки відіграють у профілактиці синехій, — див. нижче у розділі 6.2.1.22.

### **6.2.1.13. Роль систем візуалізаційної підтримки та робототехніки**

#### **6.2.1.13.1. Системи візуалізаційної підтримки, комп'ютерна навігація та технології доповненої реальності**

Системи візуалізаційної підтримки знаходять все ширше застосування при проведенні операцій ЕХПП; в США ці технології знайшли підтримку у настановах AAONHS щодо ЕХПП та у документі «Міжнародний консенсусний висновок щодо алергії та ринології для риносинуситу» від 2016 р.<sup>(496)</sup> (401, 497) До прикладів хірургічних втручань, які згідно вищезгаданого документу можуть проводитись під візуалізаційним контролем (ХВК), відносяться наступні:

- Ревізійна операція на приносових пазухах.
- Хірургічне лікування порушень анатомічної будови чи розвитку приносових пазух (ятрогенної чи травматичної природи).
- Запущені випадки поліпів приносових пазух і порожнини носу.
- Патологія лобних, задніх гратчастих та клиноподібних пазух.
- Патологічні процеси та утвори, що прилягають до основи черепа, очниці, зорового нерва або сонної артерії.
- Витікання спинномозкової рідини (СМР) з носу або наявність кісткових дефектів основи черепа.
- Доброякісні та злоякісні новоутворення приносових пазух і порожнини носу.

Оцінюючи роль, яку відіграють хірургічні втручання під візуалізаційним контролем (ХВК) або комп'ютеризовані хірургічні втручання на приносових пазухах (computer-assisted sinus surgery, CASS), слід враховувати наступні ключові моменти:

- Їх роль у зменшенні частоти ускладнень
- Їх роль у покращенні клінічних результатів
- Їх цінність у навчанні та професійному вдосконаленні лікарів
- Їх економічна ефективність

#### **6.2.1.13.1.1. Частота виникнення ускладнень при операціях**

У систематичному огляді, проведеному Smith et al. у 2007 р., було виявлено п'ять досліджень, які відповідали критеріям включення до огляду. Проте зроблені висновки носили обмежений характер; автори просто висловили думку, що ті дослідження, які необхідні були б для визначення безпечності, не є можливими з етичної точки зору<sup>(498)</sup>. Tabee et al. провели порівняння частоти ускладнень на базі одного центру проведення дослідження до і після того, як там було запроваджено ХВК<sup>(499)</sup>. Ця серія випадків включала 179 не-ХВК випадків та 60 випадків ХВК.

Не спостерігалось жодних статистично значущих відмінностей щодо частоти значних інтраопераційних та післяопераційних ускладнень (частота всіх ускладнень знаходилася на рівні 5–6%). Ключовою важливою відмінністю була вища частота

підтікання спинномозкової рідини під час операції в групі «не-ХВК» (0% у порівнянні з 2,2%). У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному в США в період 2005–2008 рр. було розглянуто 78,944 випадків первинних операцій ФЕХПП та 4151 випадків ревізійних операцій (за базами даних страхових компаній у штатах Флорида і Каліфорнія). Було встановлено, що ті пацієнти, у яких хірургічне втручання захоплювало лобну пазуху, або пацієнти, у яких застосовувалась ХВК, характеризувалися вищим ризиком виникнення серйозних ускладнень<sup>(500)</sup>. Одержані цими дослідниками результати ймовірно за все відображають вплив процесу підбору пацієнтів, яким показане те чи інше втручання. До таких факторів належать ступінь поширеності захворювання, анатомічні особливості та, можливо, переоцінка хірургом власного досвіду і навичок. Masterson et al. повідомили результати, одержані протягом восьмирічного дослідження-серії випадків ЕХПП із застосуванням технологій ХВК; до цього дослідження було включено 110 хворих на ХРС<sup>(501)</sup>. Одержані цими дослідниками результати вказують на те, що у чотирьох пацієнтів (3%) виникли серйозні ускладнення, а у трьох випадках хірургічне втручання довелося перервати через надмірну кровотечу, що виникла під час операції. Masterson et al. застосовували ХВК у дослідженні серії випадків у 250 пацієнтів з ХРС/алергічним грибовим риносинуситом (АГРС) яким було виконано операцію ЕХПП. Частота серйозних ускладнень становила 1,2%; при цьому лише у двох випадках протягом чотирирічного періоду дослідження виникла необхідність у проведенні ревізійної операції<sup>(502)</sup>.

Розглядаючи такі критерії оцінки, як тривалість операції та крововтрата, Fried et al. провели порівняння випадків із використанням ХВК (n=97) та без використання ХВК (n=63)

під час операції ЕХПП<sup>(503)</sup>. Недоліком цієї роботи було те, що групи дослідження мали неоднаковий склад пацієнтів за нозологіями: так, в групі ХВК було 74% пацієнтів з діагнозом ХРСзНП, в той час як в групі «не-ХВК» — лише 40%. В групі ХВК розрахункова крововтрата (РКВ) становила 134 мл, а середня тривалість втручання складала 154 хвилини у порівнянні з, відповідно, 94 мл та 133 хвилини в групі «не-ХВК». Однак слід зазначити, що в групі «не-ХВК» спостерігались сім випадків серйозних ускладнень і одне незначне ускладнення у порівнянні з, відповідно, одним серйозним і трьома незначними ускладненнями в групі ХВК; щодо ревізійних операцій, через три місяці в групі «не-ХВК» було проведено три таких втручання, а в групі ХВК — одне. Таким чином, з результатів цього дослідження видно, що більшу тривалість операції та більшу крововтрату в групі ХВК ймовірно зумовили складніші випадки захворювання; попри це, у пацієнтів в групі ХВК спостерігалася нижча частота ускладнень.

У 2013 р. Dalgorf et al. провели більш новий систематичний огляд літератури та мета-аналіз<sup>(504)</sup>. З 55 досліджень, що їх було включено до цього огляду, 14 — це порівняння когорт випадків ХВК і когорт випадків «не-ХВК», використаних для проведення мета-аналізу. На противагу деяким з вищезгаданих досліджень і попереднім мета-аналізам<sup>(505)</sup>, автори вищезгаданого огляду встановили, що серйозні ускладнення та ускладнення загалом частіше виникали в групі «не-ХВК» (ВР для серйозних ускладнень = 0,48; 95% довірчий інтервал [ДІ], 0,28–0,82; P = 0,007), (ВР для всіх ускладнень = 0,66; 95% ДІ, 0,47–0,94; P = 0,02). Якщо розглядати ускладнення з боку очниці, внутрішньочерепні ускладнення та кровотечі як окремі категорії, з лісових діаграм також видно переваги ХВК, але значення ВР при цьому не були статистично значущими. Зрештою, автори враховували такий фактор як «завершення операції», але, знову ж таки, не було показано значущої переваги ХВК у цьому відношенні. На

противагу цьому, у іншому систематичному огляді, який було опубліковано того ж самого року, отримано протилежні результати<sup>(506)</sup>; зокрема, його автори встановили, що використання ХВК не призводить до зменшення кількості хірургічних ускладнень або до покращення результатів хірургічного лікування. Однак їхні рекомендації базуються на даних лише шістьох досліджень, які, в свою чергу, мають певні обмеження в своїй методології. Цікаво зазначити, що попри свої висновки, вищезгадані автори стверджують у даній статті про переважання користі над ризиком і вказують, що застосування ХВК допомагає знизити кількість ускладнень.

#### **6.2.1.13.1.2. Клінічні результати операцій за технологією ХВК**

Вивчаючи результати щодо оцінки якості життя при застосуванні ХВК, Javer et al. використовували опитувальник RSOM-31 при порівнянні випадків ХВК і випадків «не-ХВК»<sup>(507)</sup>. Якщо обидві групи дослідження розглядати в сукупності, статистично значуще покращення стану пацієнтів після операції у порівнянні з їх станом до операції спостерігалось в обох групах. Однак якщо порівняти ці дві групи між собою, у групі ХВК спостерігалось більш виражене покращення показників якості життя ( $p < 0,001$ ). У своєму одноцентровому дослідженні Tabee et al. встановили, що пацієнти в групі ХВК не мали відмінностей щодо оцінки за шкалою SNOT-22: середня оцінка після операції становила 23,6 та 23,4 у, відповідно, групі ХВК та в групі «не-ХВК»<sup>(499)</sup>.

Tabee et al. також порівняли частоту ревізійних операцій на базі одного лікувального закладу до і після запровадження ХВК; автори не виявили жодних значущих відмінностей щодо частоти ревізійних операцій (7%)<sup>(499)</sup>. За даними попереднього дослідження, яке проводилось на базі того ж самого лікувального закладу у 2003 р., при виконанні операцій ЕХПП за допомогою технологій ХВК частота ревізійних операцій становила 8%; але за відсутності групи порівняння ці результати просто підтверджують показник у 7%, одержаний у більш «свіжому» дослідженні<sup>(508)</sup>. Дослідники Masterson et al. повідомили, що з їх вищезгаданої серії 11 пацієнтів потребували проведення ревізійної операції (10%)<sup>(501)</sup>, а Farhadi et al. повідомили про частоту ревізійних операцій 11,11% та 7,1% для випадків, відповідно, ХРСзНП і ХРСбезНП після ЕХПП з ХВК (за даними серії випадків у 62 пацієнтів протягом п'яти років), але, знову ж таки, у дослідженні не було групи порівняння<sup>(509)</sup>.

*Одна з важливих переваг хірургічних втручань під візуалізаційним контролем — це пришвидшення та покращення якості професійної підготовки хірургів при проведенні операцій ЕХПП.*

#### **6.2.1.13.1.3. Цінність ХВК для підготовки хірургів**

У невеликій кількості досліджень розглядалось питання значення ХВК як засобу навчання лікарів-хірургів. Theodoraki et al. повідомили про дослідження за участі вісьмох хірургів-стажерів, які виконали 32 операції ЕХПП, у якому розглядався вплив ХВК на рівень стресу<sup>(510)</sup>. Рандомізація випадків проводилась щодо того, на якому боці носу застосовувалась методика ХВК, а на якому — ні. У цих хірургів-стажерів проводився моніторинг різних фізіологічних показників, зокрема таких як варіабельність серцевого ритму, частота дихання та дані електроміографії (ЕМГ) жувального м'язу. Наявність стресу визначалась як збільшення частоти серцевих скорочень та зниження показників варіабельності серцевого ритму. Автори дослідження показали, що рівень стресу під час виконання операції був вищим, ніж до та після ЕХПП, але при цьому застосування ХВК не чинило значущого впливу на ці показники. Єдиним винятком були ті стажери, які вже до цього виконали понад 30 операцій ФЕХПП і у яких в зв'язку з цим розумове навантаження при використанні засобів навігації було дещо меншим (це твердження не було чисельно і статистично

підтверджено). В окремій статті, яка базувалася на тій самій вибірці хірургів-стажерів та на тих самих хірургічних втручаннях, автори дослідили, як часто стажери використовували навігаційний «пойнтер», а потім змінювали методику роботи на тій стороні носу, де застосовувалась методика ХВК<sup>(511)</sup>.

Автори показали, що при використанні системи навігації операція тривала в середньому на 16 хвилин довше, але лише у 10–13% випадках після того, як хірург скористався «пойнтером», він змінював тактику операції. Учасники дослідження заповнювали спеціальну анкету; при цьому було виявлено, що при використанні системи візуалізаційної підтримки вони мали значуще більшу готовність ризикувати. Жоден з хірургів-стажерів не поскаржився на негативний вплив системи навігації на його хірургічні навички. Навпаки, майже всі хірурги відмітили краще розуміння анатомії операційного поля та одержання додаткової інформації від системи візуалізаційної підтримки.

Практикуючі хірурги-ринологи починають одержувати доступ до технології доповненої реальності; попередні результати застосування цієї методики свідчать про її «субміліметрову» точність<sup>(512, 513)</sup>. Доступні на даний час початкові варіанти таких систем мають функції, які ще до операції дозволяють хірургу запланувати як «цілі» втручання, так і його «анти-цілі», тобто важливі анатомічні структури, пошкодження яких слід за будь-яку ціну уникати, що дозволяє попередити можливі ускладнення<sup>(514)</sup>. Ймовірно, що у майбутньому такі системи «навчаться» накладати зображення критичних анатомічних структур на ендоскопічне зображення в реальному часі<sup>(515)</sup>. Безперечно, однією з ключових переваг цих новітніх розробок є можливість їх застосування у процесі навчання спеціалістів, що дозволить суттєво підвищити якість підготовки хірургів з проведення операцій ЕХПП<sup>(513)</sup>.

#### **6.2.1.13.1.4. Економічна ефективність ХВК**

Masterson et al. вивчали вартість проведення операції за допомогою технології ХВК; за їх оцінкою, протягом періоду дослідження тривалістю вісім років вона становила приблизно 110 000 – 120 000 фунтів стерлінгів<sup>(501)</sup>. Однак слід врахувати, що висновок авторів дослідження про можливість знизити загальні витрати приблизно на 70 000 фунтів стерлінгів після впровадження ХВК (у порівнянні з «не-ХВК») ґрунтувався на даних, одержаних у 19 хворих на ХРСбезНП, виходячи з моделі фінансування військової медицини у Великій Британії; отож, ймовірна узагальнюваність результатів дослідження є низькою. У настановах ICOR міститься оцінка, що позитивні аспекти ХВК переважають відповідні ризики та потенційно переважають фінансові міркування<sup>(401)</sup>. Необхідно провести подальші дослідження, аби встановити конкретні медико-економічні переваги застосування ХВК під час операцій ЕХПП.

#### **6.2.1.13.1.5. Роботизована ЕХПП**

Хірургічні роботи ще не знайшли свого місця в ЕХПП. Головним чином ці обмеження зумовлені розміром інструментів, що використовуються під час таких втручань, але розробки в цьому напрямку продовжуються<sup>(516-523)</sup>. Зрозуміло, що зараз ці розробки далеко не на тій стадії, де зараз знаходиться транс-оральна роботизована хірургія, що все більше застосовується у хірургічному лікуванні раку ротоглотки<sup>(524)</sup>. Одним із можливих варіантів, які вивчаються в даний час, є можливість «доручити» роботу тримати ендоскоп. Таким чином, у хірурга вивільняться обидві руки, якими він зможе безпосередньо оперувати під час ЕХПП<sup>(525, 526)</sup>. За винятком цього, дослідження щодо використання хірургічних роботів у ЕХПП при ХРС ще попереду.

#### **6.2.1.14. Амбулаторна хірургія**

Зважаючи на високу вартість проведення втручань в умовах класичної операційної, хірурги все більше схильються до їх проведення за межами операційної, у тому числі таких втручань, як поліпектомія, встановлення стентів і балонна синуспластика. Балонна технологія добре підходить для таких умов, оскільки вона не передбачає розрізів тканин; таким чином, ризик пов'язаної із втручанням кровотечі є мінімальним. Роль балонної синуспластики детально обговорюється вище. Але, приділяючи особливу увагу амбулаторним умовам, цей розділ розглядає основні переваги і недоліки тих хірургічних методик, які можуть застосовуватись за таких умов. Автори вищезгаданого дослідження RESOLVE пропонують в якості амбулаторного лікування рецидивних поліпів приносних пазух і порожнини носу використовувати синус-імпланти, які виділяють кортикостероїди<sup>(119, 120)</sup>; однак слід зазначити, що у відібраних пацієнтів первинна операція виявилась невдалою. Встановлення пристрою LYR-210 також обговорюється вище, у розділі 6.1.12.3.

Levy et al. повідомили про два дослідження за участі пацієнтів, яким було виконано балонну синуспластику в якості складової операції ЕХПП в амбулаторних умовах у порівнянні з операційною: результати втручань, проведених в умовах операційної, були кращими<sup>(527)</sup>. Слід зазначити, що у цих пацієнтів були легкі або середньої важкості прояви захворювання, на що вказує середній індекс LMS, рівний 8 у дослідженні Achar. Kilty et al. нещодавно опублікували власні дані з дослідження EPIC, які свідчать про те, що належний підбір пацієнтів і поліпектомія під місцевою анестезією за допомогою пристрою POLYPVAC можуть забезпечити добрі результати щодо якості життя пацієнтів<sup>(528)</sup>.

#### **6.2.1.15. Післяопераційні втручання, у тому числі хірургічна санація**

##### **6.2.1.15.1. Післяопераційна хірургічна санація**

У нещодавно опублікованому кокранівському огляді розглядається роль післяопераційної хірургічної санації в лікуванні пацієнтів, які перенесли операцію ЕХПП<sup>(529)</sup>. В огляд було включено чотири дослідження, у яких брали участь 152 пацієнти, а тривалість подальшого спостереження становила від трьох до 12 місяців. Дві роботи являли собою т. зв. дослідження «з розділеним носом», тобто такі дослідження, у яких з лівого і з правого боку носу у тих самих пацієнтів застосовувались і порівнювались між собою різні втручання. Оскільки «маскування» даних від пацієнтів (т. зв. «засліплення») не передбачалось, ризик спотворення одержаних результатів був досить високим; лише для одного дослідження, де розглядався бал за шкалою HRQoL, наявний обмежений висновок з аналізу. Тим не менше, лише в одній групі дослідження було продемонстровано нижчі (але нижчі без статистичної достовірності) оцінки за шкалою SNOT-22 через шість місяців в групі хірургічної санації. Інші дослідження, у яких використовувались оцінки в балах за ВАШ, не виявили значущих відмінностей щодо балу за шкалою загальних симптомів. У всіх чотирьох дослідженнях проводилась оцінка післяопераційної ендоскопічної картини носової порожнини та приносних пазух за індексом Лунда-Кенеді. У дослідженнях «з розділеним носом» було отримано кращі, але статистично незначущі ендоскопічні індекси в групі хірургічної санації. Проте при більш детальному розгляді індексу утворення шварт було виявлено, що цей індекс був значуще нижчим у пацієнтів, яким було проведено хірургічну санацію, а кількість пацієнтів, у яких необхідно було провести відповідну процедуру, становила п'ять пацієнтів на принаймні одного пацієнта, у якого шварти не утворювались. Назагал, без проведення подальших досліджень неможливо говорити про вплив вищезгаданих результатів в довгостроковій перспективі. Автори попереднього систематичного огляду

дійшли схожих висновків, додавши, що у пацієнтів, яким проводилася хірургічна санація, спостерігався більш виражений післяопераційний больовий синдром,<sup>(530)</sup> що також підтвердив Varsak у 2016 р.<sup>(531)</sup>

#### **6.2.1.15.2. Промивання сольовими розчинами**

Rudmik et al.<sup>(532)</sup> провели систематичний огляд літератури і виявили шість РКД, у яких проводилася оцінка впливу промивання сольовим розчином після операції; дані цих досліджень вказують на покращення результатів щодо симптомів та ендоскопічної картини із низьким ризиком завдання шкоди; таким чином, автори рекомендують застосовувати цю методику, починаючи з 24–48 годин після операції. На підтримку цих даних свідчать також результати більш недавнього дослідження, яке зосередило увагу на верхньощелепній пазусі. За даними цього дослідження, пацієнти, які застосовували 1000 мл сольового розчину за допомогою системи для промивань (зрошень) двічі на тиждень протягом перших двох тижнів, один раз на тиждень протягом наступних двох тижнів, і двічі протягом останнього місяця, мали значуще краще заживлення, ніж ті пацієнти, у яких промивання не проводилось<sup>(533)</sup>. У більш нещодавньому мета-аналізі було виявлено лише три дослідження, що відповідали критеріям включення в огляд. Тим не менше, у них повідомляється, що промивання носу фізіологічним розчином натрію хлориду та іншими розчинами виявилось ефективним засобом зниження оцінок симптомів у балах і ендоскопічних індексів у хворих на ХРС, що перенесли операцію ФЕХПП<sup>(534)</sup>.

#### **6.2.1.15.3. Інтраназальні лікарські засоби**

Враховуючи, що ХРС за своєю природою є хронічним захворюванням, підтримувальна терапія дуже часто є обов'язковим компонентом подальшого лікування. Слід, однак, враховувати, що доказова база на підтримку тієї чи іншої схеми лікування має неоднозначний характер. У дослідженні за участі 60 пацієнтів із неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ), рандомізованих для отримання або сольового розчину, будесоніду і сольового розчину окремо, або будесоніду і сольового розчину разом, не було виявлено очевидних переваг у жодній з груп лікування. Однак обсяг вибірки цього дослідження може бути занадто малим, щоб продемонструвати наявність переваг того чи іншого лікування<sup>(83)</sup>.

Fandino et al. опублікував систематичний огляд і мета-аналіз, де розглянуто роль ІНКС в лікуванні ХРСЗНП<sup>(535)</sup>. Дані 11 досліджень, у тому числі 10 РКД і одного проспективного когортного дослідження, вказують на значущі переваги щодо оцінки симптомів у балах та оцінки поліпів у балах протягом періоду тривалістю до одного року після операції із значущим зниженням ймовірності рецидивування поліпів. У трьох дослідженнях, включених в даний аналіз, також проводився збір даних щодо рівнів адренкортикотропного гормону після втручання; жодних підвищень у післяопераційному періоді виявлено не було. Промивання будесонідом стали популярним методом серед хірургів-ринологів, які часто призначають його пацієнтам після операцій з приводу ХРСЗНП; характерно, що зараз стає усе більше даних про доцільність їх використання<sup>(81, 88, 536-538)</sup>. Snidvongs et al.<sup>(88)</sup> у своїй роботі вивчали використання або будесоніду в дозі 1 мг, або бетаметазону в дозі 1 мг (форма випуску — пластикова пляшка-пульверизатор для вприскування у приносіву пазухи об'ємом 240 мг); досліджувані препарати застосовувались щодня у когорті з 111 пацієнтів. Після періоду подальшого спостереження середньою тривалістю у 56 тижнів було виявлено значуще покращення оцінки за шкалою SNOT-22 (для порівняння початкового рівня і показників після лікування) і ендоскопічних індексів ( $p < 0,001$  для всіх змін). Пацієнти з високим вмістом еозинофілів у тканинах характеризувались значуще більш вираженим

покращенням симптоматики і ендоскопічних індексів, ніж пацієнти без цього відхилення. Ці результати було підтверджено даними більш нещодавнього дослідження, проведеного тією ж самою дослідницькою групою; у групі, де застосовувалось промивання носу розчинами кортикостероїдів (мометазоном), спостерігалось більш виражене послаблення закладеності носу ( $p=0,029$ ), покращення оцінки за LMS ( $p=0,031$ ) та зменшення ендоскопічних однак запалення через 12 місяців ( $p=0,018$ )<sup>(67)</sup>. Через один рік після проведення операції в групі промивання носу розчинами кортикостероїдів всі оцінки симптомів у балах були нижчими.

У одному дослідженні, проведеному в Тайланді, вивчалось місцеве застосування декспантенолу<sup>(171)</sup>. У хімічному відношенні декспантенол — це спиртовий аналог D-пантотенової кислоти, який діє як попередник коферменту А (сполуки, що відіграє провідну роль в процесах ацетилювання в організмі); як такий, декспантенол може посилювати дію ацетилхоліну. Здебільшого декспантенол використовується в якості дерматологічного засобу.

50 пацієнтів, включених в число учасників дослідження, було рандомізовано для інтраназального введення назального спрею, що містив або декспантенол, або фізіологічний розчин натрію хлориду; пацієнти отримували досліджуване лікування чотири рази на добу протягом шести тижнів після операції. Назагал, не спостерігалось значущих відмінностей щодо вираженості симптомів між двома групами; як повідомляється, група декспантенолу мала кращі показники за симптомом «виділення з носу», але гірші показники — за симптомом «втрата нюху». На думку авторів дослідження, основним результатом було покращення показників мукоциліарного кліренсу; однак все частіше визнається, що цей тест мало позначається на наявних у пацієнта симптомах.

#### **6.2.1.15.4. Застосування антибіотиків у післяопераційному періоді**

На сьогоднішній день відсутня доказова база щодо застосування антибіотиків у післяопераційному періоді. У дослідженні з рандомізацією пацієнтів після операції ЕХПП для отримання ко-амоксиклаву або жодного лікування, між двома групами після операції ЕХПП не спостерігалось жодних відмінностей щодо симптоматики та ендоскопічних індексів<sup>(539)</sup>. Крім того, не спостерігалось відмінностей щодо чутливості виділених від пацієнтів бактеріальних культур до ко-амоксиклаву.

У проспективному дослідженні порівняльної ефективності з однобічним «засліпленням», у якому взяли участь 187 пацієнтів китайської національності з ХРС, рандомізованих для отримання флутиказону пропіонату (в дозі 200 мікрограм) або кларитроміцину (в дозі 250 мг один раз на добу) у вигляді назального спрею протягом трьох місяців після проведення операції ЕХПП<sup>(540)</sup>. Подальше спостереження за пацієнтами тривало до одного року після рандомізації; досліджувані результати включали ступінь важкості симптомів (згідно ВАШ) та дані ендоскопії. В обох групах дослідження спостерігалось зниження оцінок у балах як окремих симптомів, так і симптоматики назагал, а також загальних і окремих ендоскопічних індексів.

Не було виявлено жодних значущих відмінностей між групами навіть при стратифікації за діагнозами (ХРСбезНП і еозинофільний/неозинофільний ХРСзНП). Крім цього, у жодній з груп не було виявлено переваг при застосуванні резервних препаратів. Дизайн цього дослідження незвичний, оскільки ІНКС порівнюється з антибіотиком; видавалось би більш логічним включити ІНКС в обидві групи, щоб оцінити адитивний ефект довготривалої терапії макролідами після операції ЕХПП.

В той час як проведений у 2012 р. мета-аналіз не зміг продемонструвати статистично значуще зниження частоти інфекційних ускладнень, оцінки симптомів у

балах або ендоскопічних індексів, яке могло б виправдати профілактичне застосування антибіотиків після ендоскопічних операцій на приносних пазухах в якості стандартної практики, існували побоювання щодо можливості виникнення токсичного шоку, коли після операції у носовій порожнині залишають тампони<sup>(541)</sup>. У 2017 р. було проведено мета-аналіз, щоб вивчити це питання<sup>(542)</sup>. Шість досліджень із загальною кількістю у 990 учасників, яким було проведено ЕХПП або пластику носової перетинки, відповідали критеріям включення; при цьому не було жодних повідомлень про виникнення такого ускладнення, як інфекційно-токсичний шок.

Місцеве застосування антибіотиків вивчали у проспективному рандомізованому багатоцентровому дослідженні, яке включало 321 хворих на ХРС, яким була виконана операція ЕХПП; ці пацієнти отримували або однотижневий курс пероральних антибіотиків і просочену у сольовому розчині біорозсмоктувальну губку, закладену у середній носовий хід (СНХ) (контрольна група) або жодних пероральних антибіотиків і закладання в СНХ біорозсмоктувальної губки, бацитрацином (група досліджуваного лікування). Протягом трьох тижнів контрольного спостереження між групою досліджуваного лікування і контрольною групою не спостерігалось статистично значущих відмінностей щодо частоти інфекцій у післяопераційному періоді, а саме: 5,4% у порівнянні з 3,8%; крім того, не спостерігалось жодних значущих відмінностей щодо грануляцій у СНХ, синехій, латералізації середньої носової раковини або ретенції губки. Тим не менше, у дизайні дослідження не було передбачено контрольної групи без антибіотиків; крім цього, застосування антибіотиків у будь-якій формі є неоднозначним<sup>(543)</sup>.

#### **6.2.1.15.5. Застосування кортикостероїдів у післяопераційному періоді**

У одному рандомізованому дослідженні було продемонстровано відсутність впливу застосування системних кортикостероїдів у післяопераційному періоді на оцінки симптомів у балах, але при цьому, все ж таки, було виявлено покращення ендоскопічної картини через два тижні після операції<sup>(381)</sup>. Ризики, пов'язані із призначенням системних кортикостероїдів, слід співставляти із короткотерміновими перевагами їх застосування.

#### **6.2.1.16. Як визначати успішність чи невдачу лікування?**

У ранніх ретроспективних дослідженнях ендоскопічних втручань на приносних пазухах, коли ця методика лише зароджувалась, просто повідомлялось про «успішність», як це розцінював хірург-оператор, без жодних спроб визначити, як саме вимірювалась успішність тієї чи іншої операції. Поняття «невдача» чи «неуспішність» часто визначалось як необхідність у проведенні ревізійної операції.

У міру того, як розвивалась система оцінки результатів лікування, основна увага змістилася на покращення реєстрації покращення симптоматики<sup>(544)</sup>, а згодом — на використання валідованих критеріїв оцінки результатів самими пацієнтами<sup>(545)</sup>. (Див. також розділ 3.1)

«Британський аудит хірургії носової порожнини та приносних пазух» (UK Audit of Sinonasal Surgery) — це одне з перших великих багатоцентрових проспективних когортних досліджень, у якому для визначення ефективності хірургічного втручання використовувалась система оцінки РЛПП. У цьому дослідженні повідомлялось про статистично значущі і масштабні покращення показників відповідної захворюванню якості життя, які утримувались протягом п'ятирічного періоду<sup>(546)</sup>. У нещодавно опублікованій роботі було показано, що це покращення носить стійкий характер протягом понад 10 років у пацієнтів, доступних для проведення довготривалого подальшого спостереження<sup>(547)</sup>. Систематичний огляд результатів у 40 унікальних когортах виявив середнє покращення, що становить 24,4 балів<sup>(548)</sup>. Досить невелику



кількість досліджень було окремим чином присвячено порівнянню результатів лікування ХРСзНП та ХРСбезНП; при цьому повідомлялися різні ефекти. Однак мета-аналіз, проведений Soler et al., не виявив жодного впливу; лише оцінки симптомів у балах до операції та статус бронхіальної астми мали значущий взаємозв'язок із покращенням показників HRQOL (у роботах з вищими передопераційними оцінками за шкалою SNOT-22 та вищими показниками частоти бронхіальної астми серед учасників дослідження спостерігалось більш виражене покращення після операції ЕХПП).

Однак слід враховувати, що зосереджуючись на популяції, можна не помітити успішність на рівні окремого пацієнта. Аби краще зрозуміти, що означає «успішний» результат, зазвичай застосовують концепцію «мінімального рівня клінічно значущої відмінності» (minimal clinically important difference, MCID), тобто найменшої зміни за шкалою оцінки результатів пацієнтами, яку сам пацієнт сприймає як реальну зміну. Цю величину можна розрахувати для цілої низки різних РЛПП; зокрема, для SNOT-22 вона становить 8,9 балів<sup>(549)</sup>. Якщо цей принцип застосувати до серії випадків у когортах, це означатиме, що лише у 65–75% пацієнтів досягнутий результат операції буде розцінено як успішний. Передопераційна оцінка за шкалою SNOT-22 на початковому рівні — це найкращий прогностичний фактор досягнення покращення показників HRQOL, більшого за MCID<sup>(84, 391)</sup>; аби мати шанс досягнення MCID > 50%, вимагається наявність вихідного порогового значення оцінки за SNOT-22, що дорівнює 20 балів.

Обмеженням методики MCID є те, що цей показник зазвичай розраховується за даними популяційної статистики (при цьому застосовують поняття величини ефекту за Коеном або порівнюють загальні оцінки типу «покращення» / «без змін» із середніми змінами оцінки симптомів у балах), у той час як окремі пацієнти можуть мати різні показники. Якщо просто опитувати пацієнтів на предмет їх задоволеності результатами операції або покращення, яке вони відчули, це не дає можливості використовувати показники початкового рівня, щоб усунути вплив притаманного втручання ефекту плацебо. Це, ймовірно, частково пояснює, чому рівень задоволеності пацієнтів результатами операції вищий, ніж вказані ними показники досягнення MCID<sup>(550)</sup>. Окрім того, пацієнти можуть надавати більшого значення полегшенню певних окремих симптомів, аніж покращенню загальної якості життя. У дослідженні з вивчення взаємозв'язку між задоволеністю пацієнтів та змінами загальної оцінки симптомів у балах поряд із окремими симптомами, 93% хворих на ХРС розцінили полегшення обструкції носу як найважливіший симптом; другим за важливістю симптомом була зміна відчуття нюху; усі інші симптоми розглядалися пацієнтами як менш важливі. Було встановлено, що задоволеність пацієнтів краще корелювала з величиною змін оцінки симптомів у балах та із досягненням полегшення щодо найбільш важливих симптомів, аніж із досягненням MCID<sup>(550)</sup>. За даними незалежного дослідження, у пацієнтів з таким покращенням оцінок за шкалою SNOT-22, яке «не дотягувало» до MCID, покращення показників у назальному субдомени також поєднувалось із даними про зменшення вираженості симптомів ХРС<sup>(551)</sup>.

У систематичному огляді Chester et al. розглядалися симптом-специфічні результати після ЕХПП<sup>(552)</sup>. Назагал було вивчено 2070 пацієнтів із ХРС; середня тривалість спостереження складала 13,9 місяців після ЕХПП. Вираженість усіх симптомів зменшилась порівняно із відповідними бальними оцінками до операції; загальна величина ефекту (ВЕ) склала 1,19 (95% довірчий інтервал: 0,96 – 1,41; I (2) = 81,7%); використовувалась модель з випадковими рівнями факторів. Найбільш виражене покращення стосувалося обструкції носу (ВЕ = 1,73), в той час як щодо симптомів «біль в ділянці обличчя» (ВЕ = 1,13) та «постназальні виділення» (ВЕ = 1,19) спостерігалось

помірне покращення. Зменшення вираженості симптомів «гіпосмія» ( $BE = 0,97$ ) і «біль голови» ( $BE = 0,98$ ) було виражено найменше. Нещодавно проведений систематичний огляд, у якому прицільно розглядалися результати щодо нюхової функції, включав 31 дослідження; у ньому було продемонстровано значуще покращення у змішаній вибірці пацієнтів з ХРС (з поліпами і без поліпів) за допомогою візуально-аналогових шкал ( $-0,83$ ,  $p=0,001$ ); для проведення оцінки також використовувались: пункт «зміни смаку/нюху» (Тест оцінки результатів при захворюваннях носу і приносних пазух;  $-1,32$ ,  $p<0,00001$ ), Тест на розпізнавання запахів з 40-пунктів ( $3,49$ ,  $p=0,0010$ ) та Тест з нюховими паличками Sniffin' Sticks ( $0,34$ ,  $p=0,03$ ). У пацієнтів з наявністю поліпів і пацієнтів з розладами нюху спостерігалось найбільш виражене покращення функції нюху, якщо розглядати їх окремо.

За умови наявності хронічного захворювання необхідність у виконанні ревізійної операції не обов'язково слід розглядати як неуспішність лікування. Важливо наперед попереджати пацієнтів про те, що у подальшому може виникнути необхідність у проведенні ревізійної операції. За даними проспективних когортних досліджень частота ревізійних операцій становила 11% через три роки<sup>(393)</sup>, 19% через п'ять років<sup>(546)</sup> та 17% через 10 років<sup>(547)</sup>. У пацієнтів з ХРСзНП спостерігається більша частота ревізійних хірургічних втручань (11%, 21% та 25% через, відповідно, три, п'ять та 10 років), ніж у пацієнтів з ХРСбезНП (10%, 15% і % через, відповідно, три, п'ять та 10 років). За даними популяційного дослідження із використанням електронної медичної документації частота ревізійних операцій протягом тривалого періоду становила 15,9% при середній тривалості подальшого спостереження у 9,7 років. При цьому такі фактори, як жіноча стать, старший вік на момент першої операції, наявність носових поліпів, супутня бронхіальна астма/алергія та родинний анамнез ХРС зумовлювали підвищений ризик того, що пацієнту може знадобитись ревізійна операція<sup>(553)</sup>. Частота ревізійних хірургічних втручань становила 29,9% при ХРСзНП у порівнянні з 9,8% при ХРСбезНП. Loftus et al. провели систематичний огляд, у якому розглядалися показники частоти ревізійних операцій у 45 дослідженнях та у 34 220 пацієнтів з ХРСзНП<sup>(554)</sup>. Середня частота ревізійних операцій становила 16,2%; при цьому зважена середня тривалість подальшого спостереження становила 89 місяців. Підвищені показники частоти ревізійних операцій спостерігались при алергічному грибковому риносинуситі (28,7%), НЕРХ (27,2%), бронхіальній астмі (22,6%) та за умови попередньо проведеної поліпектомії (26%). У нещодавно опублікованому дослідженні з ендоскопічним подальшим спостереженням протягом понад 12 років після операції, було виявлено, що у 78,9% хворих на ХРСзНП настав ендоскопічний рецидив захворювання, а у 36,8% з цих хворих було проведено ревізійну операцію<sup>(555)</sup>.

#### **6.2.1.17. Які результати дає ендоскопічна хірургія приносних пазух?**

Розлога доказова база, одержана протягом нерандомізованих когортних досліджень, вказує на значущі з клінічної точки зору покращення ЯЖ у пацієнтів після ЕХПП. У 2009 році було повідомлено довгострокові результати у 3128 пацієнтів, яким було виконано хірургічне втручання з приводу ХРС (Національний порівняльний аудит хірургічних втручань з приводу носових поліпів і хронічного риносинуситу у Англії та Уельсі)<sup>(393)</sup>. Середня оцінка за шкалою SNOT-22 клінічно значуще покращилася, знизившись від 40,9 балів на початковому рівні (до операції) до 28,2 балів після операції, при цьому більш виражене покращення показників спостерігалось у хворих на ХРСзНП порівняно з хворими на ХРСбезНП, хоча у обох підгрупах вираженість ефекту була великою. Покращення показників ЯЖ утримувалось до п'яти років після хірургічного втручання<sup>(546)</sup>. У 2010 р. Smith і співавтори<sup>(556)</sup> опублікували звіт про

проведення когортного дослідження на базі декількох медичних закладів, протягом якого 302 пацієнти з ХРС, що лікувались у трьох медичних закладах, знаходились під спостереженням середньою тривалістю 17,4 місяці після ЕХПП. Наступні проспективні дослідження на базі декількох медичних закладів продемонстрували, що ті пацієнти, які обрали в якості лікування ЕХПП, характеризувались клінічно значущим поліпшенням ЯЖ, зменшенням використання пероральних антибіотиків та системних кортикостероїдів, меншою кількістю пропущених робочих/навчальних днів<sup>(557)</sup> та зменшенням використання пов'язаних з риносинуситом ресурсів охорони здоров'я та досліджень діагностичної візуалізації<sup>(558, 559)</sup>. У систематичному огляді, який було виконано у 2005 році<sup>(560)</sup>, ідентифіковано 45 досліджень, у яких вивчались зміни симптоматики або показників якості життя після ЕХПП, при тому що 44 з 45 досліджень належали до 4 або 5 рівня доказовості. Хоча гетерогенність дизайну дослідження та обраних авторами критеріїв оцінки результатів не дозволяла провести мета-аналіз, в усіх дослідженнях повідомлялось про значуще покращення стосовно принаймні одного критерію оцінки результатів.

Систематичний огляд і мета-аналіз когортних досліджень, у яких для оцінки результатів після операцій на приносних пазухах використовувалась шкала SNOT-22, охоплював дані щодо 40 унікальних когорт пацієнтів, опубліковані в період з 2008 по 2016 рік<sup>(548)</sup>. В усіх дослідженнях було продемонстровано статистично значущі зміни середніх оцінок за шкалою SNOT-22 в часовому проміжку між початковим рівнем і післяопераційним періодом ( $p < 0,001$ ), в діапазоні значень від 12,7 до 44,8 місяців, із середньою тривалістю подальшого спостереження, яка складала 10,6 місяців. Підсумкова зміна середніх показників SNOT-22 у всіх дослідженнях складала 24,4 (95% ДІ: 22,0-26,8). Величина зміни в різних когортах була досить варіабельною; на неї, вочевидь, впливала ціла низка факторів, у тому числі початкові показники SNOT-22, частота бронхіальної астми та тривалість подальшого спостереження (Рисунок 1).

Існує небагато порівняльних досліджень, які дозволяють провести пряме порівняння медикаментозного і хірургічного лікування. Ragab et al.<sup>(32)</sup> провели рандомізацію 90 пацієнтів з ХРС (як з носовими поліпами, так і без них), яких було порівну рандомізовано для отримання медикаментозного або хірургічного лікування. Під впливом як медикаментозного, так і хірургічного лікування ХРС без НП значуще покращилися майже усі суб'єктивні та об'єктивні досліджувані параметри ХРС ( $p < 0,01$ ); при цьому не було виявлено жодних значущих відмінностей між групами медикаментозного і хірургічного лікування через 12 місяців після рандомізації ( $p > 0,05$ ), за винятком груп загального об'єму носової порожнини при ХРС ( $p < 0,01$ ) і ХРС без носових поліпів ( $p < 0,01$ ), у яких більш виражені зміни було спричинено хірургічним лікуванням.

Усі пацієнти застосовували назальний спрей «Dexarhina» протягом шести тижнів до включення у дослідження; пацієнти, у яких вже не було симптомів, не допускались до подальшої участі у дослідженні, хоча дослідники не визначили порогових критеріїв для наявності симптомів, що тривають. До обмеження цього дослідження відноситься та обставина, що пацієнти отримували лише порівняно короткий курс лікування інтраназальними кортикостероїдами (протягом шести тижнів до операції), що не відображає сучасної практики тих хірургічних втручань, які використовуються після того, як «максимальна» медикаментозна терапія виявилась безрезультатною.

Blomquist et al. також порівнювали медикаментозне і медикаментозно-хірургічне лікування ХРС з НП у 32 пацієнтів, але у цьому дослідженні використовувалась КТ приносних пазух. Пацієнтів було рандомізовано для застосування однобічної

ендоскопічної хірургії приносних пазух після попереднього підготовчого лікування пероральним преднізолоном протягом 10 днів та назальним будесонідом (в обидві ніздрі) протягом одного місяця. Після операції пацієнти застосовували назальні кортикостероїди (будесонід) в обидві ніздрі протягом одного року. Протягом подальшого спостереження пацієнтам проводилась назальна ендоскопія, оцінка симптомів у балах та визначення порогів нюхового сприйняття; тривалість подальшого спостереження становила 12 місяців. КТ приносних пазух проводилась до операції і через один рік після операції. Дані цього дослідження вказували на значуще покращення на оперованому боці, зокрема загальних оцінок КТ за системою Ланд-Маккей та оцінок ОМК і верхньощелепної пазухи, але при цьому не спостерігалось жодних значущих відмінностей на неоперованому боці. Подібним чином, покращення нюху було менш вираженим на неоперованому боці<sup>(561)</sup>.

У декількох дослідженнях проводилось порівняння результатів у пацієнтів з рефрактерним ХРС, які обрали хірургічне лікування, та у пацієнтів, які вирішили утриматись від операції, і натомість продовжили отримувати медикаментозну терапію<sup>(557, 562)</sup>. У пацієнтів, які обрали хірургічне лікування, спостерігалось більш виразне покращення, ніж у пацієнтів, які отримували медикаментозне лікування; це стосувалося оцінок як за опитувальником RSDI, так і за опитувальником ЯЖ при ХРС. Крім цього, у пацієнтів хірургічної групи застосовували менше пероральних антибіотиків і пероральних кортикостероїдів, вони мали менше пропусків роботи та/або навчання, ці результати утримувались протягом 12 місяців періоду подальшого спостереження. У дослідженні також була підгрупа пацієнтів, які спочатку обрали медикаментозну терапію, але згодом перейшли в хірургічну когорту; результати, отримані в цій групі хворих, були співставними з результатами у хірургічній когорті в цілому.

У подальшому проспективному дослідженні проводилась оцінка пацієнтів з рефрактерним ХРС, які продовжували отримувати медикаментозну терапію, очікуючи на хірургічне втручання<sup>(563)</sup>. Протягом цього часу очікування погіршилася оцінка за шкалою SNOT-22 — від середнього значення 57,6 до 66,1, в той час, як після операції ЕХПП оцінка за шкалою SNOT-22 покращилася — від середнього значення 66,1 до 16,0; середня тривалість подальшого спостереження — 15 місяців. Крім цього, після операцій ЕХПП у пацієнтів спостерігалось покращення ендоскопічних індексів, зменшення кількості пропущених робочих днів і зменшення використання лікарських препаратів. Patel et al. у 2017 р. провели мета-аналіз, який продемонстрував, що після ЕХПП спостерігались кращі показники ЯЖ і бали оцінки ендоскопії носової порожнини, ніж при застосуванні медикаментозної терапії, а також що пацієнти, у яких виконувались хірургічні втручання, характеризувались більш вираженими покращеннями стану здоров'я, нюху і економічної ефективності після ЕХПП<sup>(564)</sup>. У систематичному огляді, який зосереджувався виключно на нюховій функції (за авторством Kohli et al), було розглянуто 31 дослідження і зроблено висновок, що ЕХПП покращує майже усі суб'єктивні та об'єктивні показники нюхової функції у хворих на ХРС. Найбільш виражене покращення спостерігалось у пацієнтів з ХРСзНП або з наявністю нюхової дисфункції до операції<sup>(565)</sup>. Можна очікувати, що це покращення триватиме до одного року після операції<sup>(566)</sup>.

У дослідженні, яке було розроблено спеціально для того, щоб вивчити зміни больового синдрому після ЕХПП, взяло участь 252 пацієнти<sup>(567)</sup>. Серед пацієнтів, включених до цього дослідження, 42% не відчували біль до операції. Подальше спостереження за пацієнтами тривало від шести до 12 місяців. У тих пацієнтів, які не

мали болю до операції, новий біль у передопераційному періоді не з'явився. Серед 146 пацієнтів з наявністю периопераційного болю, у 56% не було болю, залишкових симптомів або тривалих залишкових явищ; 29% з цих пацієнтів відмітили суттєве полегшення болю або дискомфорту, у 6% біль або дискомфорт залишилися на попередньому рівні, 2% відмітили посилення болю або дискомфорту і 7% повідомили про виникнення нового болю або дискомфорту.

У мета-аналізі, в якому проводилось вивчення того, як після ЕХПП змінюються наявні у пацієнта симптоми, було встановлено, що наявність депресії пов'язана з гіршими показниками якості життя до операції та після операції, але при цьому вираженість більшості з важливих симптомів ХРС зменшується у такій же мірі<sup>(568)</sup>. Загальна величина ефекту складала 1,19 (95% довірчий інтервал: 0,96-1,41; I (2) = 82%); величини ефекту для окремих симптомів наступні: біль голови – 0,98, гіпосмія – 0,97 і обструкція носу – 1,73. Такі симптоми, як «підвищена втомлюваність» і «біль у тілі» були більш вираженими, ніж стандартизовані показники у загальній популяції, але після проведення ЕХПП їх інтенсивність теж зменшувалась (величина ефекту – 0,5 СВ). Chester et al. провели мета-аналіз 28 досліджень, в яких прицільно розглядався такий симптом, як підвищена втомлюваність. При цьому було встановлено суттєве покращення цих показників після операції ЕХПП; автори порівнювали стан пацієнтів до та після операції. Аналіз в підгрупах даних 11 досліджень, у яких повідомлялись оцінки в балах за розділом життєвої активності в опитувальнику SF-36, було продемонстровано наявність помірно вираженого поєднаного ефекту<sup>(569)</sup>.

Оскільки до 75% хворих на ХРС страждають від розладів сну, Sukato et al. провели мета-аналіз семи досліджень, в яких розглядалось покращення сну після операції ЕХПП<sup>(570)</sup>. Ці дослідження характеризувались високим ступенем гетерогенності (I<sup>2</sup> = 95%-99%), але якість сну, яка визначалась за Шкалою клініки Епворт для оцінки сонливості та за Пітсбургським індексом якості сну, суттєво покращилась після операції з приводу ХРС; менш виражені покращення спостерігалися щодо Індексу апное-гіпноное. В майбутньому рекомендується проводити більш якісні дослідження.

У деяких дослідженнях вивчався вплив ЕХПП на нижні відділи дихальних шляхів. Проведений у 2013 р. мета-аналіз виявив 22 дослідження, у яких назагал взяв участь 891 пацієнт. Назагал рівень контролю бронхіальної астми покращився у 76,1% пацієнтів (95% ДІ: 71,9%-80,3%).

Частота нападів бронхіальної астми знизилась у 84,8% пацієнтів (95% ДІ: 76,6%-93,0%), а кількість госпіталізацій зменшилась у 64,4% пацієнтів (95% ДІ: 53,3%-75,6%). Зменшення використання пероральних кортикостероїдів спостерігалось у 72,8% пацієнтів (95% ДІ: 67,5%-78,1%); використання інгаляційних кортикостероїдів зменшилось у 28,5% пацієнтів (95% ДІ: 22,6%-34,5%) та використання бронхолітиків зменшилось у 36,3% пацієнтів (95% ДІ: від 28,9% до 43,7%). Середнє покращення прогнозованих показників об'єму форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) становило 1,62%, але ця зміна не носила статистично значущого характеру (p=0,877). У підсумку, після виконання ЕХПП у пацієнтів із супутньою бронхіальною астмою можна очікувати клінічного покращення<sup>(571)</sup>.

#### **6.2.1.18. Як лікарям працювати з очікуваннями пацієнтів? (див. також розділ 9)**

Очікування пацієнтів необхідно враховувати з огляду на результати хірургічного втручання, ризик виникнення ускладнень, перебіг одужання в післяопераційному періоді та повернення пацієнта до повноцінного життя, а також ймовірну користь від операції та необхідність у подальшому лікуванні.

Було проведено опитування пацієнтів з метою виявлення їхніх побоювань перед ЕХПП. Назагал, рівень стурбованості пацієнтів перед операцією був низьким; ризик, що доведеться виконувати ревізійну операцію і час очікування були основними факторами, що викликали занепокоєння<sup>(572)</sup>. Частота ревізійних операцій обговорюється вище (див. розділ 6.1.17.).

Пацієнтів необхідно проінформувати про ймовірність досягнення успіху, виходячи з даних вищенаведених популяційних досліджень, вираженості їхніх симптомів до операції та найважливішої симптоматики. Для передбачення результатів було запропоновано чимало різних факторів. Деякі з цих факторів зумовлюють більш виражене середнє покращення після ЕХПП (такі як підтип ХРСЗНП), в той час як інші фактори перешкоджають покращенню симптоматики після операції, наприклад, супутнє ожиріння та тривожні стани<sup>(573)</sup>.

У більшості пацієнтів все ще існує можливість досягнути клінічно значущих покращень незважаючи на супутні демографічні фактори. Найкращий прогностичний фактор результатів хірургічного лікування щодо покращення показників HRQOL — це доопераційна обтяженість пацієнта хворобою. У проспективному когортному дослідженні за участі 2263 пацієнтів було встановлено, що покращення оцінок за шкалою SNOT-22 після ЕХПП та відсоткова частка пацієнтів, у яких досягнуто покращення принаймні на один MCID, збільшувались із зростанням важкості захворювання на вихідному рівні. Іншими словами, у пацієнтів із початково важчим захворюванням позитивні зміни після операції були більш явними<sup>(84)</sup>. Середня величина зміни, яка перевищувала або дорівнювала MCID, спостерігалася лише у тих пацієнтів, у яких оцінка за шкалою SNOT-22 на початковому рівні становила від 21 до 30. Пацієнти з відповідною оцінкою у 31 бал або більше характеризувались > 70% ймовірністю досягнення MCID. Тим не менше, пацієнти із більшою оцінкою в балах на початковому рівні мали більш виражені симптоми у післяопераційному періоді незважаючи на більш виражене покращення оцінки за шкалою SNOT-22.

Видається ймовірним, що у майбутньому застосування біомаркерів і покращення методик ендотипування дозволить більш точно прогнозувати ризик рецидиву захворювання. Результати кластерного і мультиваріантного аналізів показали, що пацієнти з еозинофільною формою ХРСЗНП мають найвищі показники рецидивування поліпів<sup>(574, 575)</sup>. У одному дослідженні було показано, що порогове значення вмісту еозинофілів у тканинах, рівне 27%, є прогностичним фактором рецидиву з 96,7% чутливістю і 92,5% специфічністю<sup>(575)</sup>; абсолютне число 55 еозинофілів на поле зору при великому збільшенні є прогностичним фактором рецидиву з 87,4% чутливістю і 97,1% специфічністю<sup>(576)</sup>.

Важливо, аби пацієнти зрозуміли, що мета операції — покращити контроль над захворюванням, і що після операції необхідно буде застосовувати медикаментозне лікування. Дослідження показали, що продовження застосування інтраназальних кортикостероїдних спреїв зменшує частоту ревізійних операцій<sup>(92)</sup>; крім того, промивання порожнини носу розчинами кортикостероїдів має більшу ефективність щодо ендоскопічних індексів, ніж спреї в якості монотерапії<sup>(67)</sup>. Частіше всього повне вилікування захворювання — це нереальна мета, хіба що у випадку ізольованої обструкції окремої приносової пазухи. Пацієнтам слід роз'яснити, що інтенсивність наявних у них симптомів ймовірніше за все знизиться, але у більшості з них не вдасться після операції досягнути стану, співставного з таким у здорової популяції.

### 6.2.1.19. Відновлення після операції: больовий синдром і повернення до нормальної активності

Видається очевидним, що чим менший обсяг операції, тим швидше проходить процес одужання. Yun and Lee встановили, що тривалість загоєння після операції часткової унцінектомії становить  $1,77 \pm 0,59$  тижнів, в той час як у випадку операції тотальної унцінектомії знадобилось  $2,42 \pm 0,79$  тижнів ( $p=0,034$ )<sup>(419)</sup>. Операції на приносних пазухах зазвичай передбачають більший обсяг втручання, ніж просто унцінектомія; отже, вищезгадана відмінність між двома групами є, мабуть, непередбачуваною.

У своєму рандомізованому дослідженні Wu et al. вивчали протокол ведення пацієнтів у периопераційному періоді для прискореного відновлення після ЕХПП (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) у 102 пацієнтів з ХРСзНП<sup>(577)</sup>. Цей протокол передбачав застосування в групі «прискореного відновлення» НПВП (до і після операції), наркотичних анальгетиків короткої дії і місцевого знечуження; у цій групі спостерігалися значуще кращі післяопераційні оцінки в балах (для оцінки використовувались такі анкети, як «Дослідження медичних результатів — Шкала сну» і «Анкета-шкала комфорту Колкаба»). Частота таких явищ, як нудота/блювання, кровотечі, аспірація та падіння в групі ERAS була не вище, ніж у контрольній групі. Kemraainen et al. вивчали дію прийому ацетамінофену/парацетамолу на процес одужання після операції у 78 пацієнтів після ФЕХПП у рандомізованому дослідженні<sup>(578)</sup>. В групі «планової анальгезії» ( $n=38$ ) учасникам призначили по дві таблетки ацетамінофену/парацетамолу з модифікованим вивільненням по 665 мг тричі на добу протягом перших п'яти післяопераційних днів, в той час як у контрольній групі ( $n=40$ ) пацієнти приймали ці таблетки лише по потребі. У більшості пацієнтів було виконано обмежену за обсягом операцію ФЕХПП. Повернення до нормальної щоденної діяльності відбулося через 8,8 (СВ 4,8) днів в групі «планової анальгезії» у порівнянні з 10,3 (СВ 7,0) днями в групі анальгезії «по потребі» (різниця середніх: 1,5; 95% ДІ для різниці: від -1,3 до 4,2;  $p=0,29$ ). Середня оцінка найсильнішого болю становила 3,4 (2,9) в групі «планової анальгезії» у порівнянні з 5,2 (3,0) в групі анальгезії «по потребі» за 11-бальною шкалою (різниця середніх: 1,7; 95% ДІ для різниці: 0,4-5,2;  $p=0,019$ ).

Tyler et al. порівняли ефективність внутрішньовенного введення ацетамінофену в периопераційному періоді із плацебо щодо полегшення раннього післяопераційного болю після ЕХПП у РКД за участі 62 пацієнтів. Хоча в першу годину після операції оцінка за ВАШ була кращою в групі активного препарату, через 12 та 24 годин середні показники інтенсивності болю були нижчими в групі плацебо. Автори дійшли висновку, що зважаючи на високу вартість та непереконливі результати застосування в/в ацетамінофену не можна було рекомендувати цей метод для контролю больового синдрому в периопераційному періоді ЕХПП<sup>(579)</sup>.

З огляду на зростаючу занепокоєність щодо надмірного вживання наркотичних анальгетиків та зловживання ними, ряд останніх досліджень оцінили необхідність у застосуванні післяопераційної анальгезії препаратами опіоїдів. У ретроспективному дослідженні на базі одного медичного закладу Raikundalia et al. оцінили використання опіоїдів на першому післяопераційному візиті у 136 пацієнтів, яким була виконана операція ФЕХПП. Застосування методу мультиноміальної логістичної регресії із зворотним алгоритмом покрокового включення змінних дозволило встановити, що супутня пластика носової перетинки і молодий вік пацієнтів були факторами, що збільшували ймовірність застосування опіоїдів.

Кількість відкритих приносних пазух і наявність розширених лобових і верхньощелепних синусотомій не зумовлювали підвищене використання опіоїдів. Пацієнти, яким виконувалась двобічна операція ФЕХПП мали вище використання опіоїдів, ніж пацієнти після однієї ФЕХПП<sup>(580)</sup>. Locketz et al. обстежили 219 пацієнтів, яким було проведено ЕХПП на базі п'ятих різних дослідницьких центрів<sup>(581)</sup>. Використання опіоїдів позитивно корелювало із післяопераційним больовим синдромом, але не було виявлено жодного взаємозв'язку із типом виконуваного втручання. Більшість пацієнтів прийняли менше п'яти таблеток опіоїдів протягом перших трьох днів після операції; 23% пацієнтів не потребували жодних таблеток опіоїдів. Без сумніву, якщо прийом опіоїдів має продовжуватись після виписки зі стаціонару, слід видати пацієнтові лише невелику кількість таких таблеток.

Szczygielski і співавтори порівняли перев'язувальний матеріал для приносних пазух Стамбергера (Stammberger Sinus Dressing, SSD) із т. зв. розсмоктувальним синусшвом (dissolvable sinu-knit, DSK) (n=26 оперованих сторін) із стандартними назальними тампонами в «пальцях» від латексних рукавичок (RNP) (n=23 оперованих сторін) щодо післяопераційного болю та інших показників<sup>(582)</sup>. Середній рівень болю для SSD становив 0,85 (діапазон значень від 0 до 3) і 2,1 для DSK (діапазон значень від 0 до 5), в той час як для RNP цей показник становив 5,6 (діапазон значень від 2 до 9). Akbari et al. порівнювали різні сторони носу у дослідженні, де 35 пацієнтам, яким виконано ЕХПП з приводу ХРС, було у випадковому порядку призначено прокладки Merocel з покриттям з одного боку носу; з іншого боку, відповідно, застосовувались прокладки без покриття<sup>(487)</sup>. Значущих відмінностей у гістопатологічній оцінці запалення слизової не було, але спостерігалася значуща відмінність щодо ступеня дискомфорту, який відчували пацієнти під час видалення прокладок через один тиждень: прокладки із покриттям з хірургічної рукавиці при цьому краще переносились пацієнтами.

*Результати досліджень вказують на те, що застосування тампонів з матеріалів, що розсмоктуються, дозволяють зменшити біль і дискомфорт, що пов'язані з операціями на приносних пазухах.*

При порівнянні виробів Merocel з одного боку і Nasopore з іншого боку у 30 пацієнтів з помірною важкістю/важким ХРС було отримано зіставні результати стосовно простоти застосування назальних тампонів та контролю післяопераційної кровотечі<sup>(583)</sup>. За даними послідовних післяопераційних ендоскопічних обстежень носової порожнини Nasopore «лагідніший» до слизової оболонки — при застосуванні цього матеріалу спостерігається зниження частоти утворення синехій, інфекції та набряків; крім того, він є більш біологічно сумісним і безпечним. Дані опитувальників щодо наявної у пацієнтів симптоматики показали значну відмінність на користь Nasopore, оскільки не було необхідності у видаленні тампонів. Також, за даними окремого дослідження, матеріал Nasopore значущим чином зменшував обструкцію носу протягом перших 10 днів після операції (p<0,005); на першому контрольному візиті спостерігалось значуще покращення щодо головного болю і відчуття розпирання у лобній ділянці, а також послаблення болю в носі на першому та другому візиті (p<0,005)<sup>(487, 582-585)</sup>.

Shinkwin et al. порівняли виріб Surgicel Nu-knit (гемостатичний матеріал) із виробом Vasolene (вузькі смужки з марлі) та тампонами Merocel у 60 пацієнтів, яким виконувались двобічні операції на носі (ЕХПП або видалення нижньої носової раковини). При застосуванні виробу Surgicel Nu-knit спостерігався значуще менший дискомфорт і менш виражена кровотеча після його видалення, ніж при застосуванні виробу з марлі Vasolene або тампонів Merocel (p<0,01, відповідно). У порівнянні з губками Merocel видалення виробу Surgicel Nu-knit супроводжувалось значуще меншим



дискомфортом ( $p < 0,01$ ). Кровотеча після видалення також була значуще меншою у порівнянні з іншими видами тампонів<sup>(586)</sup>.

За даними РКД, проведеного за участі 63 пацієнтів, тампони з поліуретанової піни, просочені лігнокаїном (у порівнянні із такими ж тампонами, просоченими сольовим розчином), значно послаблювали післяопераційний біль у ранньому післяопераційному періоді після операції ЕХПП (без серйозних змін показників життєдіяльності)<sup>(587)</sup>. Naytöglu et al. повідомляли про використання тампонів, просочених різними знеболювальними засобами для лікування болю після операцій ФЕХПП у 150 пацієнтів з ХРСз/безНП; при цьому використовували 2% розчин лігнокаїну, 0,25% розчин бупівакаїну, 0,2% розчин ропівакаїну, 2% розчин прилокаїну та 0,9% розчин NaCl (в якості контролю). Всі учасники дослідження отримували препарат ацетамінофену (лікарська форма 250 мг/5 мл) у дозі 10-15 мг/кг (чотири рази на добу). В групі сольового розчину 93% пацієнтів потребували застосування додаткового знеболювального, в той час як в групі бупівакаїну додаткові анальгетики застосовувались на 20% менше, ніж в інших групах<sup>(588)</sup>. Подібним чином, просочені левобупівакаїном тампони для приносних пазух з полівінілової губки, які застосовували після операції ФЕХПП, виявились ефективним, простим у застосуванні та швидким методом лікування післяопераційного болю<sup>(589)</sup>.

При застосуванні просочених фентанілом тампонів з матеріалів, що розсмоктуються (Nasopore або Merocel), також спостерігалось значуще зменшення гострого болю після операцій ФЕХПП і пластики носової перетинки без якихось серйозних небажаних ефектів<sup>(590)</sup>. При застосуванні просочених фентанілом тампонів з матеріалів, що розсмоктуються (Nasopore або Merocel), також спостерігалось значуще зменшення гострого болю після операцій ФЕХПП і пластики носової перетинки без якихось серйозних небажаних ефектів<sup>(590)</sup>.

Систематичний огляд щодо застосування блокади клиновидно-піднебінного вузла (sphenopalatine ganglion block, SPGB) розчином місцевого анестетику з метою зменшення болю після операцій ендоскопічної хірургії приносних пазух (ЕХПП) носить суперечливий характер, особливо якщо врахувати, що після цієї операції зазвичай спостерігається лише слабкий больовий синдром<sup>(591)</sup>. До аналізу було включено вісім наукових статей; було показано, що такі показники, як об'єм крововтрати під час операції, вираженість післяопераційного болю, нудота/блювання та час виходу з наркозу в групі досліджуваного лікування були значуще меншими/слабше вираженими, ніж у контрольній групі при відсутності виражених побічних ефектів ( $p < 0,02$ ).

Застосування трансназального доступу також супроводжувалось кращими результатами, ніж трансорального доступу.

#### **6.2.1.20. Ускладнення хірургічного втручання: гострі та хронічні**

##### ***Гострі / периопераційні ускладнення***

Поява хірургічних інструментів з електричним приводом принесла з собою збільшення ймовірності травм, спричинених мікродебридерами<sup>(592, 593)</sup>. Однак мікродебридер — це не єдина причина ускладнень, що виникають під час операції; як було сказано вище, ретельне вивчення передопераційних КТ пацієнтів має вирішальне значення для уникнення ускладнень<sup>(594)</sup>. Основні «зони ризику» наступні:

- Передні гратчасті артерії — у невеликій кількості випадків передня гратчаста артерія може залягати всередині кісткової «брижі» під основою черепа, де її легше пошкодити інструментами, здатними прорізати кісткову тканину наскрізь, особливо за наявності супраорбітальних гратчастих комірків.

Повітроносні задні сфеноетмоїдальні (клиновидно-гратчасті) комірки (комірки Оноді) — зумовлюють підвищений ризик пошкодження зорового нерва під час операції етмоїдектомії/сфеноїдотомії; ці анатомічні варіанти частіше зустрічаються у представників певних етнічних груп, зокрема, у мешканців Південно-Східної Азії<sup>(595, 596)</sup>.

- Щілоноподібні дефекти *Lamina papyracea* (орбітальної пластинки гратчастої кістки) виявляються на корональних та осьових КТ-зображеннях— цей феномен може бути зумовлений поширенням поліпів в гратчасті комірки або попередньою травмою обличчя, але за умов первинної операції їх наявність не спричинена жодним попереднім хірургічним втручанням.

- Гіпоплазія верхньощелепної пазухи – при цьому виникає можливість того, що пластинка лежить в порожнині носу медіальніше, ніж верхньощелепна стінка; в результаті хірург може пробити пластинку, помилково вважаючи при цьому, що він зайшов у передні гратчасті комірки

- Інфра-орбітальні гратчасті комірки (комірки Галлера) — найкраще їх видно на корональних площинах КТ; ці структури можуть перешкоджати спробам увійти у верхньощелепову пазуху і у гратчасту воронку

- Кісткові дефекти основи черепа — знову ж таки, за умов первинної операції це необхідно враховувати лише у випадку попередньої травми або нейрохірургічної операції в анамнезі; у випадках, коли масивне поширення неконтрольованого поліпозу спричинило ерозію кісткових країв або у випадку вроджених щілоноподібних дефектів, наприклад, менінгоцеле

- Зіяння внутрішньої сонної артерії — цей дефект може виявлятися у клиноподібних пазухах (а у деяких випадках — в сфеноетмоїдальних комірках); при цьому ця артерія стає вразливою до пошкодження під час операції.

У 2014 році було проведено ретроспективний когортний аналіз баз даних медичного страхування у двох штатах США з 2005 по 2008 рік<sup>(500)</sup>. Було одержано дані щодо 78,944 первинних операцій ЕХПП, які мали 288 серйозних ускладнень (0,36%, 95% ДІ: 0,32%-0,40%).

Частота серйозних ускладнень первинних операцій складала 0,36% (n=288). До факторів ризику серйозних ускладнень, виявлених за допомогою мультиваріантного аналізу, належали вік пацієнта >40 років, хірургічні втручання на лобних пазухах і використання систем візуалізаційної підтримки.

Частота виникнення серйозних ускладнень після ревізійної ФЕХПП (0,46%) виявилась такою ж, як і при первинних операціях. Ускладнення з боку основи черепа визначались як підтікання СМР або пошкодження твердої мозкової оболонки протягом 180 днів або бактеріальний менінгіт протягом 30 днів після ЕХПП. Ускладнення з боку очниці визначались як диплопія, паралітична косоокість, травма зорового нерва, надмірне слезовиділення, орбітальний крововилив або втрата/порушення зору протягом 30 днів після ЕХПП.

Окрім цього, пацієнт вважався таким, що має ускладнення з боку очниці, якщо в ті ж терміни у нього проводились такі втручання, як кантотомія (поздовжній розріз кута очної щілини)/кантопластика (пластична операція на очній щілині), операція з метою корекції косоокості або декомпресія очниці. Геморагічні ускладнення реєструвались у тому випадку, якщо протягом 30 днів після операції мало місце щось із наступного: встановлено діагноз пошкодження внутрішньої сонної артерії, виникла носова кровотеча, що потребувала переливання крові чи кровозамінників, або було проведено хірургічне втручання з метою контролю кровотечі. Ці результати слід інтерпретувати з обережністю, оскільки в той період, коли проводилося це дослідження, системи

візуалізаційної підтримки були відносно непоширеними, отже ці результати можуть бути зумовлені тим, що хірурги лише починали опановувати цю методику.

Того ж року було опубліковано інше дослідження, що базувалося на даних страхових компаній в США, авторами якого був колектив Venninger et al<sup>(597)</sup>. У ньому повідомлялось про наступні небажані явища, що виникли у 388 з 9105 пацієнтів: кровотеча (0,24%), підтікання спинномозкової рідини (0,14%) та ускладнення з боку очниці (0,58%); у 6,28% пацієнтів було проведено ревізійне хірургічне втручання.

Таблиця 6.2.1.1. Шкала оцінки ускладнень ЕХПП<sup>(599)</sup>.

Ступінь	Ускладнення	Частота
I ступінь: незначні ускладнення (усуваються під час операції; стійкої шкоди немає)	Дифузна або артеріальна кровотеча об'ємом <1000 мл	3,1%
	Пошкодження орбітальної пластинки гратчастої кістки ( <i>Lamina papyracea</i> )	
	Емфізема очниці та периорбітальний екхімоз	
	Інтраназальні інфекції та інфекції м'яких тканин	
II ступінь: значні ускладнення (усуваються під час первинної або повторної операції; стійкої шкоди немає)	Дифузна або артеріальна кровотеча об'ємом > 1000 мл	0,9%
	Кровотеча, для зупинки якої необхідно селективно коагулювати/накладати кліпсу на клиновидно-піднебінну артерію або передню гратчасту артерію	
	Кровотеча, яка вимагає повторної операції	
	Підтікання СМР	
III ступінь: серйозні ускладнення (з високим ризиком стійкої шкоди)	Пошкодження слізної протоки	0,04%
	Менінгіт з підтіканням або без ознак підтікання СКР	
	Внутрішньомозковий крововилив	
	Внутрішньомозковий абсцес	
	Зворотний або незворотний неврологічний дефіцит	
	Ретроорбітальний крововилив	
	Пошкодження зорового нерва	
	Пошкодження м'язів очниці із диплопією	
	Будь-яке зниження гостроти зору або сліпота	
	Пошкодження внутрішньої сонної артерії	
Інфекційно-токсичний шок		
Сепсис		
Смерть		

Ретроспективне дослідження 25-річної практики одного хірурга включало 3402 пацієнтів з ХРС, серед яких назагал у 105 пацієнтів виникли ускладнення; таким чином, загальна частота ускладнень складала 3%, з них: кровотеча (1,2%), ускладнення з боку очниці (0,9%) і підтікання СМР (0,6%)<sup>(598)</sup>. У цій серії випадків було ідентифіковано наступні фактори ризику: вік пацієнта, ревізійна операція, ХРСзНП, анатомічні варіації, обширні форми захворювання, гірший загальний стан здоров'я, певні лікарські засоби та застосування хірургічних інструментів з електричним приводом. Використання систем візуалізаційної підтримки або досвідченість хірурга не змогли повністю усунути ускладнення.

У ще одному великому дослідженні, проведеному на базі одного відділення, було розглянуто дані, отримані у 2596 пацієнтів із гострим або хронічним риносинуситом, яким було виконано операції ЕХПП в період з 2000 по 2005 рік. Автори цього дослідження повідомляли про виникнення незначних ускладнень (незначних кровотеч,

перфорації орбітальної пластинки гратчастої кістки) у 3,1% пацієнтів та значних ускладнень, таких як важка крововтрата і підтікання СМР, у 0,9% пацієнтів за наявності лише одного серйозного ускладнення (менінгіт, 0,04%)<sup>(599)</sup>. У Великій Британії протягом дослідження «Британський аудит хірургії носової порожнини та приносних пазух», проведеного у 2001 р., було зібрано дані по 3128 пацієнтам, яким було виконано ЕХПП з приводу ХРС. При цьому повідомлялось про наступні показники частоти ускладнень: надмірна кровотеча — у 5% пацієнтів під час операції та у 1% пацієнтів після операції, інтраорбітальні ускладнення у 0,2% пацієнтів та підтікання СМР у 0,06% пацієнтів<sup>(600)</sup>. У меншому за обсягом дослідженні, яке тривало чотири роки та включало 250 хворих на ХРС/АГРС, яким було виконано ЕХПП, спостерігалось п'ять випадків ускладнень: у двох пацієнтів виникла сильна носова кровотеча та у одного пацієнта, якому паралельно виконували мікроларингоскопію, виникла пневматоцефалія. При цьому не спостерігалось жодних ускладнень з боку очниці та два ускладнення загального характеру (транзиторне ішемічне порушення мозкового кровообігу та тромбоемболія легеневої артерії)<sup>(502)</sup>.

Автори вищезгаданого дослідження, Siedek et al., запропонували шкала оцінки ускладнень ЕХПП, яку детальніше представлено нижче<sup>(599)</sup>:

#### **Ускладнення I ступеня**

#### ***Порушення цілісності орбітальної пластинки гратчастої кістки та пошкодження жирової клітковини очниці***

На щастя, серйозні очні травми під час операції ЕХПП зустрічаються рідко, але вчасна їх діагностика і лікування має вирішальне значення для уникнення незворотних наслідків<sup>(601-603)</sup>. Ділянкою очниці, що найчастіше зазнає травмування під час операції ЕХПП, є медіальна стінка очниці<sup>(604)</sup>; вона пошкоджується під час етмоїдектомії або навіть (за умови невірної виконання) верхньощелепної антростомії або унцінектомії. Прибічники ретроградної унцінектомії вказують на те, що використання такої методики дозволяє уникнути penetрації очниці, оскільки та анатомічна структура, яка підлягає видаленню під час цієї операції, відтягується у протилежному від очниці напрямку.

#### ***Носова кровотеча***

Післяопераційні кровотечі виникають зазвичай з частотою 2-4%<sup>(605)</sup>; у одному дослідженні-серії випадків повідомлялось, що з 290 пацієнтів, у яких виникла носова кровотеча в післяопераційному періоді, 22 довелось госпіталізувати<sup>(597)</sup>; госпіталізація з назальними тампонами чи без них є, вочевидь, критерієм, який визначає поняття «значна післяопераційна носова кровотеча», хоча у більшості релевантних публікацій цього не вказують. У одному з вищезгаданих досліджень, автори якого таки вказували використання назальних, серйозність кровотечі, що виникла протягом двох тижнів після операції, визначається наступним чином: 0 — відсутність кровотечі, 1 — кровотеча з носу, яку вдалося зупинити марлевым тампоном, просоченим у суміші адреналіну 1:1000 та 1% розчину лігнокаїну, який було закладено в ніздрю на п'ять хвилин, 2 — безперервна кровотеча, яку не вдалося зупинити марлевым тампоном, та яка вимагала повторного тампонування<sup>(606)</sup>. За даними цього дослідження, середня оцінка тому боці, де використовували перев'язувальний матеріал Merocel, становить 1,11, а на тому боці, де використовували перев'язувальний матеріал Merogel, — 0,13, що становить статистично значущу відмінність ( $p=0,001$ ).

Промивання гарячими сольовими розчинами під час операції — це потенційний метод терапевтичної зміни характеристик операційного поля, завдяки якому можливо зменшити крововтрату під час хірургічного втручання. Gan et al. рандомізували 62 пацієнтів з ХРС для промивання або гарячим сольовим розчином (ГСР) при

температурі 49°C, або сольовим розчином при кімнатній температурі (18°C) в об'ємі 20 мл кожні 10 хвилин протягом операції ЕХПП<sup>(607)</sup>. Оцінка якості операційного поля за шкалою Voezaart була значуще кращою у випадку ГСР лише якщо операція тривала більше двох годин. Але при цьому спостерігалось значуще зменшення крововтрати за хвилину в усіх випадках промивання ГСР у порівнянні з сольовим розчином при кімнатній температурі. Отже, практичний висновок такий: промивання ГСР може відігравати певну роль у складних випадках, коли операція триває понад дві години. Це може бути ще одним з методів лікування в арсеналі хірургів, які оперують на приносних пазухах, особливо якщо інші допоміжні методи лікування протипоказані.

У двох майже ідентичних РКД вивчали ін'єкції місцевого анестетику (1% або 2% розчин ксилокаїну) з адреналіном (1:100 000 або 1:80 000) в крилопіднебінний канал<sup>(608, 609)</sup>. Розчин слабшої концентрації (Valdes) не викликав жодного зменшення кровотечі на операційному полі під час хірургічного втручання, крововтрати чи тривалості операції, в той час при застосуванні розчину сильнішої концентрації спостерігалось значуще зменшення крововтрати.

У РКД, яке вивчало застосування тканинного клею на основі фібрину у 494 пацієнтів, яким виконувались ендоскопічні операції на носі, було показано значуще зменшення частоти післяопераційних кровотеч при використанні цього засобу<sup>(610, 611)</sup>. У дослідженні пацієнтів було рандомізовано в залежності від того, чи у них застосовували тканинний клей на основі фібрину, чи носові тампони. В подальшому їм виконували одне з трьох втручань: септопластика, ЕХПП, або поєднання ЕХПП і септопластики; пацієнтам в усіх групах проводилось хірургічне втручання на носових раковинах. Післяопераційні кровотечі виникали у 22,9–25% пацієнтів, у яких застосовували носові тампони, в той час як в групах, де застосовували тканинний клей на основі фібрину, «пізні» кровотечі виникали лише у 3,12–4,65% пацієнтів. Не повідомлялось жодних випадків алергічних реакцій на тканинний клей.

### ***Ускладнення II ступеня***

#### ***Пошкодження носослізної протоки***

Вважається, що пошкодження слізної протоки відносно часто зустрічається при ЕХПП, але при цьому це рідко призводить до клінічних наслідків<sup>(612)</sup>. Природний отвір верхньощелепної пазухи зазвичай лежить безпосередньо позаду носослізної протоки; топографічні співвідношення між ними можна побачити на аксіальних зрізах КТ, проведеної до операції. Застосування ендоскопів, зігнутих під кутом, дозволить хірургу уникнути небажаного пошкодження після видалення гачкоподібного відростку.

#### ***Підтікання спинномозкової рідини***

На додачу до вищезгаданих повідомлень про підтікання СМР після ЕХПП у великих досліджуваних когортах, результати нещодавно проведеного цікавого дослідження вказують на те, що приховане підтікання СМР може спостерігатись аж у 13% випадків<sup>(613)</sup>. У цьому дослідженні у 57 пацієнтів після ЕХПП було взято зразки для проведення аналізу на СКР «гідрогель-6 бета2-трансферин». В тих випадках, коли на тлі ринореї, що продовжувалась, було виявлено СМР-позитивні зразки, через більш ніж один рік проводився повторний аналіз, але автори дослідження встановили, що у більшості випадків клінічний перебіг захворювання був неускладненим.

### ***Ускладнення III ступеня***

#### ***Пошкодження медіального прямого м'яза ока***

Такі ускладнення зазвичай виникають, коли порушується цілісність кісткової пластинки і коли використовується мікродридер<sup>(593, 614)</sup>.

Якщо хірург негайно не звернув уваги на характерний зовнішній вигляд жирової клітковини очниці, це може відразу призвести до пошкодження медіального прямого м'яза ока<sup>(615)</sup>. Ступінь пошкодження може бути різною — від забою до повного перетинання медіального прямого м'яза ока, як із защемленням, так і без защемлення<sup>(603)</sup>. Якщо пацієнта не було негайно скеровано до офтальмолога, такі пошкодження можуть дуже важко піддаватись корекції і призводити до інвалідизуючої диплопії та косоокості<sup>(602, 616)</sup>. У одному з досліджень для лікування косоокості, спричиненої пошкодженням медіального прямого м'яза ока, запропоновано використовувати ін'єкції ботоксу А<sup>(617)</sup>.

### ***Ретробульбарний крововилив***

Орбітальна кровотеча зазвичай виникає або внаслідок пошкодження артерії (наприклад, передньої гратчастої артерії), або внаслідок венозної кровотечі, яка може виникати внаслідок стягування периорбітальної жирової клітковини<sup>(601)</sup>. Внаслідок такої кровотечі в очницю виникає швидке збільшення внутрішньоочного тиску, що призводить до ішемії зорового нерву і, якщо негайно не провести декомпресію, — до незворотних змін, які ведуть до сліпоті<sup>(593)</sup>.

### ***Безпосереднє пошкодження зорового нерву***

Найімовірніше пошкодження зорового нерву може виникнути за наявності сфеноетмоїдальної комірки, де через особливості залягання зоровий нерв може бути частково оголеним; слід, однак, пам'ятати, що зоровий нерв також може залягати близько до кісткової пластинки у тильній частині задніх гратчастих комірок<sup>(602)</sup>.

### ***Пошкодження внутрішньої сонної артерії***

Пошкодження внутрішньої сонної артерії (ВСА) — це добре відоме і грізне ускладнення ЕХПІ, яке може призводити до інсультів, парезу черепномозкових нервів та смерті. У систематичному огляді Chin et al. в 2016 році було знайдено 25 статей, в яких повідомляється про 50 випадків. Більшість із них мала місце під час хірургічних втручань на основі черепа (34 випадки), з яких 16 були пов'язані з ХРС. Найчастіше пошкоджувався кавернозний сегмент артерії (34 випадки), наступним за частотою було ураження очного сегменту (три випадки). Пошкодження внутрішньої сонної артерії частіше виникали з лівого боку (1,3:1). У двох випадках повідомлялось про використання стереотаксичної системи візуалізаційної підтримки. Початковий гемостаз був досягнутий за допомогою тампонади (у 35 випадках), встановленням ендоскопічної кліпси у чотирьох випадках, біполярної електрокоагуляції з метою закупорювання дефекту у трьох випадках, та біполярної електрокоагуляції з метою ліквідації ВСА за життєвими показаннями в одному випадку. Про застосування інтервенційної ангіографії під час операції або відразу після операції повідомлялось у 27 випадках<sup>(618)</sup>.

Однією з найбільш успішних методик корекції негайних наслідків пошкодження ВСА є застосування «заплати» з розчавленого м'язу (за даними дослідження на експериментальній моделі у овець)<sup>(619)</sup>. В подальшому настійно рекомендується провести візуалізаційне дослідження з метою виключення аневризми.

### ***Хронічні ускладнення***

#### ***Утворення синехій***

Утворення синехій після ЕХПІ зустрічається досить часто; за даними різних авторів, в межах від 4% до 35% випадків<sup>(450, 620)</sup>. У нещодавно проведеному ретроспективному дослідженні серії випадків, яке було окремим чином спрямоване на вивчення цього питання, було встановлено, що утворення синехій спостерігалось у 38 з 200 випадків ЕХПІ (19%); супутню пластику носової перетинки було ідентифіковано в якості основного фактору ризику цього ускладнення<sup>(621)</sup>. Деякі дослідження розглядали

значення розсмоктувальних і нерозсмоктувальних тампонів у профілактиці синехій. Verim et al. у 2013 р. порівняли виробу Nasopore із стандартними виробами Merocel у 56 пацієнтів, яким було виконано ЕХПП. При цьому порівнювались різні боки носу і жодних значущих відмінностей виявлено не було; рандомізація боку носу, на якому застосовувався той чи інший тип виробу, проводилася шляхом підкидання монетки<sup>(606)</sup>.

У окремому дослідженні за участі 66 пацієнтів, яким було виконано ЕХПП, порівнювали прокладки з гіалуроновою кислотою Merogel і стандартний перев'язувальний матеріал Merocel. Частота виникнення шварт через 12 тижнів в групі виробу Merogel складала лише 5%, але в групі виробу Merocel вона складала 30% ( $p < 0,001$ )<sup>(622)</sup>. Автори проведеного у 2013 році систематичного огляду дійшли висновку, що результати шести РКД встановили відсутність значущих відмінностей щодо частоти утворення шварт, якщо протягом принаймні 48 годин після операції використовуються прокладки з нерозсмоктувальних матеріалів. Хоча застосування прокладок з розчинами стероїдів може зменшити утворення шварт, при проведенні майбутніх мета-аналізів слід врахувати необхідність повідомляти дані в узгоджений і співставний спосіб<sup>(623)</sup>.

Антиадгезивні властивості термочутливого поллоксамеру порівнювали із такими ж властивостями виробу Merogel при ЕХПП; при цьому було продемонстровано схожу частоту антиадгезивної дії — 92% у порівнянні з 89%. Показники частоти виникнення шварт, набряку та інфекції середнього носового ходу не мали значущих відмінностей в групі термочутливого поллоксамеру і в групі виробу Merogel у всіх післяопераційних періодах<sup>(624)</sup>.

Проведений у 2017 р. систематичний огляд та мета-аналіз даних щодо застосування назального перев'язувального матеріалу на основі гіалуронану включав 352 пацієнтів, однак було зроблено висновок, що у порівнянні з контрольною групою гіалуронан не мав переваг щодо зменшення утворення синехій<sup>(625)</sup>. У той час як гіалуронан значущим чином покращував процес реепітелізації ( $BP = 3,18$ , 95% ДІ: 1,33-7,59;  $p = 0,009$ ) і знижував вираженість набряку ( $BP = 0,45$ , 95% ДІ: 0,23-0,89;  $p = 0,02$ ) після ЕХПП, показники  $BP$  для утворення синехій, утворення кірочок та виникнення інфекцій становили, відповідно, 0,45, 1,00 і 0,84. Fong et al. також провели мета-аналіз, опублікований у 2017 р. в якому було розглянуто 13 досліджень (501 пацієнтів) і також було продемонстровано нижчі показники відношення ризиків для виникнення шварт у групі, де застосовувались препарати гіалуронової кислоти (42 з 283 випадків) порівняно з контрольною групою (81 з 282); абсолютна величина становила 0,52 (95% довірчий інтервал = 0,37–0,72)<sup>(626)</sup>.

Мета-аналіз з метою з'ясувати, чи застосування перев'язувального матеріалу з хітозаном покращує показники заживлення після ЕХПП було проведено Zhou et al. у 2017 р.<sup>(627)</sup>. До цього мета-аналізу було включено чотири РКД, у яких взяли участь 268 пацієнтів. На тлі застосування перев'язувального матеріалу з хітозаном після операцій ЕХПП утворення синехій назагал значуще зменшувалось у порівнянні з контрольною групою ( $BP = 0,25$ ;

95% ДІ: 0,13-0,49;  $p < 0,0001$ ); крім цього, досліджуване лікування сприяло кращому гемостазу ( $BP = 1,70$ ; 95% ДІ: 1,37-2,11;  $p < 0,00001$ ), але при цьому не було виявлено жодного впливу на грануляції, набряк слизової оболонки, утворення кірочок та виникнення інфекцій ( $BP = 1,18$ , 0,88, 0,85 та 0,88, відповідно). У порівнянні з групою контрольного лікування, застосування перев'язувального матеріалу з хітозаном значущим чином зменшувало утворення синехій і покращувало гемостаз, але при цьому не мало впливу на утворення грануляцій, набряк слизової оболонки, утворення кірочок та виникнення інфекцій.

Доступ до середнього носового ходу з метою післяопераційного догляду і контрольних оглядів може бути ускладнено через латералізацію середньої носової раковини та утворення синехій в цій ділянці. Ще у 1999 році Volger<sup>(628)</sup> рекомендував робити насічки на медіальному боці середньої носової раковини і прилеглої носової перетинки, щоб досягнути стабілізації середньої носової раковини і забезпечити доступ до середнього носового ходу. У більш нещодавньому РКД за участі 120 пацієнтів, в якому застосовувався раковинно-перетинковий шов (шов, що сполучає носову раковину і носову перетинку), було показано, що ця методика ефективно запобігає латералізації<sup>(629)</sup>. Maharaj et al. запропонували спеціальний розріз для «розвантаження» *lamella basalis* в якості способу досягнути вищевказаної мети, але при цьому отримали як потенційну перевагу лише незначущу відмінність у нюховій функції<sup>(630)</sup>.

### **Утворення мукоцеле**

За даними одного дослідження, час до утворення мукоцеле після первинної операції ЕХПП складав <22 місяців у порівнянні з <10 років після зовнішніх операцій або травм носової порожнини та приносних пазух<sup>(631)</sup>; однак за даними інших досліджень мукоцеле виникало через 15-24 років після первинного хірургічного втручання<sup>(632)</sup>.

Звісно, не всі випадки мукоцеле спричинені ЕХПП; за даними одного дослідження серії випадків, анамнез ЕХПП наявний у 25-35% пацієнтів<sup>(633)</sup>. У іншому дослідженні повідомляється про 36 випадків ХРСЗНП, в якому у 92% пацієнтів була попередня ЕХПП в анамнезі, а у решти трьох пацієнтів не було попередніх операцій з приводу цього захворювання<sup>(634)</sup>. Безперечно, наявність ХРСЗНП (незалежно від попередньої ЕХПП) є потенційним фактором, що зумовлює схильність до мукоцеле<sup>(633)</sup>. Типове розташування мукоцеле — лобна або гратчаста кістка<sup>(635)</sup>.

### **Ключові моменти | Що змінилося порівняно з EPOS 2012:**

- Це — новий розділ, який більш детально описує хірургічні втручання та їх результати, порівняно із коротким викладом у редакції від 2012 року. Було проведено велику кількість проспективних досліджень та сформовано великі бази даних щодо вивчення результатів досліджень серій хірургічних випадків. В результаті у нас є можливість прогнозувати результат, як на рівні популяції, так і на рівні окремого пацієнта.
- Поки що ми не можемо до кінця пояснити відмінності у частоті хірургічних втручань або визначити оптимальний обсяг операції. Необхідно провести додаткові рандомізовані дослідження для порівняння одержаних результатів з результатами медикаментозного лікування.

*Є багато причин, чому той чи інший пацієнт потребує проведення ревізійної операції. Фенотипування та ендотипування, там де застосування цих методів є можливим, може вдосконалити процес консультування пацієнтів щодо прогнозу та очікуваного результату самої операції та допомогти визначити таке післяопераційне медикаментозне лікування, яке з найбільшою вірогідністю забезпечить контроль наявних у пацієнта симптомів.*

### **6.2.2. Ревізійні ендоскопічні операції**

Мета, яку переслідує хірург при проведенні ревізійної операції, може бути дуже різною.

Ревізійна операція може передбачати більш повну дисекцію або екстерналізацію наявних приносних пазух. Вона може бути простою, наприклад, передбачати видалення шварт, рубців або корекцію латералізації носових раковин. Крім того, може бути прийняте рішення застосувати більш розширені методи, такі як операції на лобних пазухах типу Драф III, медіальна максилектомія або операції на клиновидній кістці.



Майбутні дослідження повинні уточнити, яку мету переслідує та чи інша ревізійна операція.

**6.2.2.1. Слід обов'язково враховувати тип риносинуситу / фенотип, які фактори є сприятливими або несприятливими, та причини, через які зростає ймовірність ревізійного втручання**

Є багато причин, чому той чи інший пацієнт потребує проведення ревізійної операції. Фенотипування та ендотипування, там де застосування цих методів є можливим, може вдосконалити процес консультування пацієнтів щодо прогнозу та очікуваного результату самої операції та допомогти визначити таке післяопераційне медикаментозне лікування, яке з найбільшою вірогідністю забезпечить контроль наявних у пацієнта симптомів. Ці методи також можуть допомогти наперед визначити пацієнтів, у яких результат лікування скоріш за все буде несприятливим. Слід, однак, зазначити, що невдалий результат первинної операції на приносових пазухах часто має багатофакторну природу; неналежний результат хірургічного втручання є лише одним з аспектів, оскільки не менш важливе значення мають стан імунної системи пацієнта і дотримання ним призначеного медикаментозного лікування.

З точки зору клінічної практики, якщо розглядати групу фенотипу ХРСбезНП, логічним є гірший прогноз у пацієнтів з неодноразовими попередніми операціями в анамнезі або із явним гноем або гнійними кірочками в носовій порожнині, виявленими під час ендоскопії або на момент операції. Декілька проспективних «сліпих» досліджень показали наявність кореляції між виявленням в післяопераційних порожнинах збудників *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*, які утворюють біоплівки, і несприятливими результатами хірургічного лікування, із високою частотою ревізійних операцій<sup>(636, 637)</sup>. Tomassen et al. досліджували цитокіни при ХРСбезНП і встановили, що більшість пацієнтів з ХРСбезНП можна було віднести до чотирьох IL-5-негативних кластерів. Однак була також важлива підгрупа пацієнтів з ХРСбезНП із профілем 2 типу<sup>(638)</sup>.

В нещодавно проведеному дослідженні у хворих на ХРСбезНП, в кому використовувалась оцінка за шкалою SNOT до операції, було виявлено чотири кластери. Найвища обтяженість хворобою спостерігалась у пацієнтів з високим вмістом еозинофілів у тканинах та бронхіальною астмою. До інших підгруп відносились пацієнти з високим балом за ринологічним доменом, і пацієнти з високим балом за доменом психологічного стану/сну; це стосувалося як групи з помірною обтяженістю хворобою, так і групи з низькою обтяженістю хворобою. У пацієнтів всіх груп через шість місяців після операції спостерігалось покращення, але пацієнти з бронхіальною астмою і високим вмістом еозинофілів у тканинах мали вищі оцінки за шкалою SNOT-22 після операції<sup>(403)</sup>. В той час як ревізійна операція може бути якимось чином пов'язана із патофізіологічними механізмами запалення слизової оболонки, на що вказують клінічні ознаки або біомаркери, інша причина може носити ятрогенний характер через неналежно проведену первинну операцію з приводу цього ендотипу захворювання, що зумовило неоптимальні результати операції і збереження симптомів захворювання. До найбільш поширених ознак, що виявляються у пацієнтів, яким через причини ятрогенного характеру довелося перенести ревізійну операцію, відноситься наступне: латералізація середньої носової раковини, шварти і рубцювання в середньому носовому ході, не повністю виконана резекція гачкоподібного відростку і ретенція гратчастих комірок (див. нижче)<sup>(639)</sup>.

Іншим важливим фактором, який визначає потребу у проведенні ревізійної ЕХПП, є якість роботи конкретного хірурга, яку вивчали Rudmik et al.<sup>(640)</sup>. Це може пояснити,

чому лобна пазуха, тобто пазуха, до якої найважче здійснити доступ, характеризується найвищою частотою ревізійних операцій. Автори дослідження встановили, що 16% хірургів, за якими велося спостереження протягом п'яти років, мали нижчий, ніж слід було очікувати, рівень хірургічної майстерності. Це свідчить про те, що над вдосконаленням професійних навичок багатьом з них доведеться ретельно попрацювати. Наявність носових поліпів, неодноразові курси системних кортикостероїдів, алергія, бронхіальна астма, жіноча стать, сімейний анамнез ХРС, старший вік на момент початкової операції та постійний контакт із пилом в якості професійної шкідливості — всі ці фактори були пов'язані з підвищеним ризиком ревізійної ЕХПП, в той час як супутня пластика носової перетинки знижувала ризик ревізійної ЕХПП. Також було показано, що проміжок часу між ревізійними операціями вкорочується із кожною додатковою ревізійною операцією, яка виконується у великій змішаній популяції хворих на ХРС<sup>(553)</sup>. При ХРСЗНП частота ревізійних операцій ЕХПП, як правило, вище. За даними декількох досліджень, рецидив носових поліпів настає у раніші терміни і частіше<sup>(641-644)</sup>. Результати ретроспективного дослідження, в якому взяли участь 23 542 хворих на ХРС, за якими спостерігали протягом одного року, вказують на те, що частота ревізійної ЕХПП з приводу ХРСЗНП становила 3,5% у порівнянні з 1,6% у випадку ХРСбезНП<sup>(645)</sup>. Miglani et al.<sup>(646)</sup> повідомили подібні результати у ретроспективному огляді 424 хворих на ХРС з носовими поліпами і без носових поліпів; дослідники встановили, що загальна частота ревізійних ЕХПП становить 4%, причому 88% з цих втручань виконувались у хворих на ХРСЗНП. Згідно результатів, одержаних Chen et al.<sup>(647)</sup>, при поєднанні ХРСЗНП із бронхіальною астмою також спостерігається вища частота ревізійної ЕХПП (25%).

Автори дослідження рекомендують розширену ендоскопічну хірургію приносних пазух (РЕХПП) або радикальну хірургію приносних пазух з приводу рефрактерних випадків ХРС, оскільки такі втручання дають кращу результати у порівнянні з ФЕХПП, особливо за наявності ХРСЗНП. Операція РЕХПП покращувала нюхову функцію і не посилювала вираженість стенозу отвору лобної пазухи у порівнянні із операцією ФЕХПП<sup>(425)</sup>.

Інші супутні захворювання, такі як НЕРХ і муковісцидоз також збільшують ймовірність повторної операції. За даними дослідження, проведеного у 106 хворих на муковісцидоз, необхідність у виконанні ревізійної операції виникла у 28% учасників протягом трьох років від моменту проведення попередньої операції<sup>(648)</sup>. При огляді факторів ризику повторної операції на приносних пазухах у 81 хворих на муковісцидоз було встановлено, що найбільш релевантним фактором був високий індекс оцінки рентгенограм за системою Ланд-Маккей на момент проведення первинної операції<sup>(649)</sup>. Подібним чином, за даними іншого ретроспективного дослідження, що проводилося за участі 49 хворих на муковісцидоз, було встановлено, що ступінь поліпозу (0-3) корелювала з частотою ревізійного втручання<sup>(650)</sup>.

У систематичному огляді Adelman et al., присвяченому питанням лікування НЕРХ (тріада Самтера), було розглянуто 18 досліджень (за участі 686 пацієнтів), з яких 59,4% мали попереднє хірургічне втручання<sup>(651)</sup>. Питома кількість таких втручань коливалась в діапазоні 1,9–5,4 і здебільшого це була ЕХПП, але у 14% хворих була виконана операція за Калдвел-Люком.

У пацієнтів з імунодефіцитами і GPA ревізійні операції також виконувались частіше. У іншому дослідженні, в якому взяли участь 61 339 пацієнтів (змішана вибірка хворих на ХРС), та із п'ятирічною тривалістю подальшого спостереження, було продемонстровано, що 4078 пацієнтів (6,65%) потребували ревізійної ЕХПП. Середній

інтервал до проведення ревізійного хірургічного втручання склав 20 місяців, при тому що 43% пацієнтів мали ревізійну операцію протягом першого року. На пацієнтів з ХРСзНП припадало 9,9% від усіх ревізійних операцій у порівнянні з 7,9% для хворих на ХРСбезНП. Отже, було зроблено висновок, що пацієнти з носовими поліпами приблизно із удвічі більшою ймовірністю потребуватимуть ревізійної ЕХПП, ніж пацієнти без НП<sup>(652)</sup>.

Необхідно виявити, які фактори ризику, що піддаються усуненню, зумовлюють рецидиви і пацієнтам необхідно радити, наскільки це можливо, виключити дію таких факторів. Постійний контакт із пилом в якості професійної шкідливості пов'язаний з підвищеною частотою рецидивування поліпів, тобто у 48% пацієнтів, з яких 13% мали потребу у проведенні ревізійного хірургічного втручання, в порівнянні з частотою рецидивування у 3% в пацієнтів без такого контакту, жоден з яких не мав потреби у повторному втручанні<sup>(4,6)</sup>. Куріння — це ще один фактор ризику, що піддається усуненню; це питання вивчалось Wu<sup>(653)</sup> у ретроспективному аналізі 490 пацієнтів з ХРСзНП, за якими велося спостереження протягом 25-річного періоду і яким виконувалась ревізійна ЕХПП одним й тим самим хірургом. Дослідники повідомили, що ревізійна операція проводилася в середньому через 4,8 роки; у курців цей інтервал був майже вдвічі коротшим (2,82 років).

Одним з перших досліджень, які виявили відмінність моделей розвитку запалення при рецидивному і нерезидивному ХРСзНП, була робота Van Zele et al.<sup>(654)</sup> У хворих на ХРСзНП, які потребували ревізійної операції, було виявлено переважаючі запалення Th2-типу і підвищені показники концентрації ІЛ-5, КБЕ, ІgE, і ІgE до стафілококового ентеротоксину (SE-IgE). Наявність білку ІЛ-5 у тканині поліпів і SE-IgE були пов'язані з виникненням рецидивів після першої операції; на відміну від ІФН- $\gamma$ , який був пов'язаний із нерезидивними формами захворювання. Таким чином, тип запалення (особливо Th2-запалення) може передбачити, чи ймовірно, що у даного пацієнта може наступити рецидив і, відповідно, виникнути потреба у проведенні ревізійної ЕХПП. Таким чином, ідентифікація моделей розвитку запалення при ХРСзНП за допомогою ендотипування<sup>(638)</sup> може допомогти виявити пацієнтів, які потребують проведення більш обширних операцій, або можуть розглядатись в якості кандидатів на специфічне лікування біологічними препаратами<sup>(655)</sup>.

#### **6.2.2.2. Які завдання ревізійної операції?**

У випадках ХРСбезНП і ХРСзНП завданням хірурга часто є створити об'єднану порожнину, яка доступна для місцевих методів лікування. Може виникнути необхідність розібратись з анатомічними варіантами, які перешкоджають доступу, видалити резидуальні комірочки, рубці або вогнища неоостеогенезу, розширити отвори і видалити зайві перетинки, головним чином в ґратчастих комірках. У деяких дослідженнях було показано, що часткове «підрізання» середньої носової раковини покращує результати, не викликаючи при цьому жодних негативних ефектів, хоча таку процедуру здебільшого досліджували у хворих на ХРСзНП<sup>(656, 657)</sup>.

З точки зору пацієнта мета лікування полягає у зменшенні симптоматики, зменшенні потреби у застосуванні лікарських засобів і у покращенні якості життя; саме ці показники здебільшого розглядаються хірургами в якості основних критеріїв результативності у хворих на ХРС. При ХРСзНП в якості додаткових завдань розглядаються подовження безрецидивного періоду або уникнення рецидиву.

Наявний чітко визначений консенсус, що покращення результатів лікування, повідомлених пацієнтами (РЛПП) — це основне завдання лікування<sup>(654)</sup>. Для оцінки результатів медикаментозних та хірургічних втручань застосовується ціла низка

різноманітних інструментів, зокрема Індекс непрацездатності внаслідок риносинуситу, Тест на результати щодо приносних пазух і порожнини носу з 20 і 22 пунктів (SNOT-20, SNOT-22), Обстеження хворих на хронічний синусит (CSS), Аделаїдська шкала важкості захворювання (Adelaide Disease Severity Score, ADSS), Шкала наявності відповіді у пацієнта (Patient Response Score, PRS), Перелік симптомів риносинуситу (Rhino-sinusitis Symptom Inventory, RSI) та Критерій оцінки ефективності при риносинуситі (Rhinosinusitis Outcome Measure, RSOM) (див. розділ 5.3.4.2). У випадках, які важко піддаються медикаментозному лікуванню, хірургічне втручання — це найбільш ефективний спосіб покращити ЯЖ. В проспективному когортному дослідженні 668 хворих на ХРС (змішана вибірка), яким було виконано первинну операцію ФЕХПП із 60-місячним періодом подальшого спостереження (Rudmik et al.<sup>(640)</sup>) неспроможність досягти покращення більш ніж на одну величину мінімального рівня клінічно значущої відмінності (MCID; 9 балів за шкалою SNOT-22) через три місяці після первинної ЕХПП і погіршення більш ніж на одну величину MCID (> 9 балів) протягом періоду подальшого спостереження тривалістю від трьох до 12 місяців зумовлювала підвищений ризик необхідності у ревізійній ЕХПП.

*Завдання ревізійної операції з точки зору хірурга і пацієнта може виглядати по-різному. Ці розбіжності необхідно наперед обговорити.*

Протягом мультицентрового спостережного дослідження було продемонстровано тенденцію щодо покращення РЛПП після операції і показників нюхової функції при «повній» операції (Драф Па, Пв або П) у порівнянні з «прицільним» підходом до хірургічного лікування ХРС<sup>(441, 655)</sup>.

До систематичного огляду було включено 12 досліджень, що містили дані щодо 1308 пацієнтів з ХРС (змішана вибірка) з метою оцінки впливу РЛПП при ревізійній ЕХПП. Автори виявили покращення щодо п'яти основних симптомів, таких як обструкція носу, ринорея, постназальне затікання, біль в ділянці обличчя та втрата нюху. Ці позитивні ефекти тривали протягом періоду подальшого спостереження середньою тривалістю 21,7 місяця після ревізійної операції. В цій оглядовій роботі наголошено на важливості застосування РЛПП для реєстрації результатів первинних і ревізійних операцій на приносних пазухах, при тому, що найчастіше використовується опитувальник SNOT-22<sup>(658)</sup>.

#### **6.2.2.4. Коли слід проводити ревізійні хірургічні втручання?**

Ревізійні хірургічні втручання часто розглядаються як крайній захід, коли медикаментозна терапія виявилась неефективною. Можливість проведення

таких втручань слід розглянути у випадках, коли після закінчення лікування утримуються симптоми захворювання в поєднанні з об'єктивними КТ- та ендоскопічними ознаками потовщення слизової оболонки або слизово-гнійними виділеннями, носовими поліпами або набряком слизової оболонки після принаймні двомісячного курсу антибіотиків, призначених за результатами посіву на чутливість мікрофлори, кортикостероїдів місцевої та системної дії та спринцювання носової порожнини<sup>(431, 659)</sup>. Важливо забезпечити, аби пацієнт дотримувався вищезгаданої медикаментозної терапії до проведення ревізійної операції. В той час як при ХРСзНП рецидив носових поліпів, що супроводжується симптомами, є однозначним показанням до операції, показання до ревізійної операції при ХРСбезНП встановити не так легко, особливо за відсутності будь-яких явних ознак обструкції. Наявні літературні джерела не дають чітких вказівок щодо того, чи хірургічне втручання приносить користь за відсутності мукоцеле, проблем із відтоком носового секрету чи резидуальних комірок. Немає досліджень, які б вивчали питання вибору оптимального моменту для проведення

ревізійної операції при ХРСбезНП. Однак у змішаній вибірці хворих на ХРС відтермінування операції вочевидь не має негативного впливу на покращення цільових показників після операції<sup>(660)</sup>.

#### **6.2.2.5. Передопераційне обстеження**

Якщо після ЕХПП симптоми не зникають, а оптимальне клінічне лікування антибіотиками та кортикостероїдами ефекту не дає, показана назальна ендоскопія і КТ для встановлення локалізації і вираженості запалення, а також для планування хірургічного втручання.

При ревізійній операції нас може цікавити ціла низка ознак на КТ<sup>(639, 661)</sup>.

#### ***Анатомія приноскових пазух і дані післяопераційного обстеження***

- 1) Передньо-задній діаметр лобної кишені і загальні розміри приноскових пазух (пневматизація)
- 2) Залишкові комірочки, які можуть перекривати відтік виділень з носу або блокувати доступ для місцевого лікування (неповна передня або задня етмоїдектомія)
- 3) Латералізація середньої носової раковини
- 4) Наявність резидуального гачкоподібного відростку
- 5) Синехії або стеноз раніше відкритих пазух

Як видно з літератури, очищення лобної пазухи — це найскладніший етап в ендоскопічній хірургії приноскових пазух. Найчастіше виявляється ретенція комірок носового гребня, вогнища неоостеогенезу у лобній кишені, латеральне рубцювання середньої носової раковини, резидуальні передні гратчасті повітряні комірочки та резидуальні лобні комірочки<sup>(662)</sup>.

#### ***Залишкові/рецидивні патологічні зміни слизової оболонки попри прохідність шляхів відтоку***

Ці дані вказують на наявність запального чи інфекційного процесу, що триває попри прохідність шляхів відтоку. Хоча в клінічних умовах це аж ніяк не є незвичайною ситуацією, у літературі відсутні рекомендації щодо алгоритму лікування в таких випадках.

#### ***Неоостеогенез***

Наявність неоостеогенезу позитивно корелює із важкістю захворювання і як така є несприятливим прогностичним фактором. На цей чинник слід обов'язково звернути увагу при проведенні передопераційної КТ в рамках підготовки до ревізійної операції. За даними нещодавно проведеного дослідження, наявність *P. aeruginosa* в приноскових пазухах є незалежним прогностичним фактором неоостеогенезу, в той час як наявність *S. aureus* таким фактором не є. Кількість попередніх хірургічних втручань та індекс оцінки рентгенограм за системою Ланд-Маккей також незалежним чином пов'язані зі ступенем інтенсивності неоостеогенезу<sup>(663)</sup>.

#### **6.2.2.6. Яким має бути обсяг ревізійної операції і яких слід очікувати результатів?**

Вивчаючи наявну літературу, важко дійти якогось чіткого висновку щодо ідеального обсягу оперативного втручання, оскільки багато досліджень є ретроспективними, у них відсутня контрольна група і вони не роблять різниці між ХРСзНП і ХРСбезНП. Більше того, результати лікування, повідомлені пацієнтами не залежать лише від хірургічного втручання, але визначаються поєднанням таких факторів, як власне втручання, післяопераційне медикаментозне лікування та фенотип/ендотип пацієнта.

Тим не менше, нещодавно опубліковані оглядові статті підтвердили, що ревізійні операції як при ХРСзНП, так і при ХРСбезНП надають відчутні переваги у більшості

пацієнтів, хоча питання обсягів оперативного втручання розглядається рідко. Згідно даних, отриманих у когорті з 48 пацієнтів, ревізійні хірургічні втручання мають такий же ефективний вплив, як і первинні операції, на показники ЯЖ у хворих на ХРСЗНП та ХРСбезНП<sup>(664)</sup>. На противагу цьому, результати проспективного багатоцентрового дослідження за участі 302 пацієнтів вказують на те, що ймовірність покращення внаслідок первинної операції була приблизно в 2 рази вищою, ніж у випадку ревізійних операцій. Це може відображати ступінь важкості захворювання в групі ревізійних хірургічних втручань, яка становила змішану вибірку хворих на ХРС<sup>(556)</sup>. Bhattacharya вивчав результати хірургічного лікування у малій проспективній когорті і 21 дорослого пацієнта, яким було виконано ревізійну операцію ЕХПП<sup>(665)</sup>. Було проведено аналіз даних на предмет змін оцінки симптомів у балах і величини ефекту, змін медикаментозної терапії і економічних показників та проведено порівняння з аналогічними показниками у паралельній за часом контрольній групі пацієнтів, яким виконували первинну ЕХПП; пацієнтів було попарно підібрано для забезпечення відповідності за віком, статтю та індексом оцінки рентгенограм за системою Ланд-Маккей при середній тривалості подальшого спостереження у 12,4 місяці. Великі величини ефекту, що вказували на значуще покращення симптоматики захворювання, відмічались щодо таких симптомів, як обструкція носу (величина ефекту $-1,9$ ), гіпосмія ( $-0,9$ ) і біль голови ( $-0,6$ ), рівно як і назального домену ( $-1,1$ ) і доменів загальних симптомів ( $-0,9$ ;  $p < 0,05$  в усіх випадках). Вищезгадані покращення клінічної симптоматики були статистично значуще подібними до відповідних покращень у когортах попарно підібраних пацієнтів, яким виконувалась первинна ЕХПП.

У 2017 р. Prasad et al. провели систематичний огляд, метою якого було оцінити вплив ревізійної ЕХПП (ревЕХПП) на РЛПП<sup>(658)</sup>.

Було розглянуто 12 досліджень (за участі 1308 пацієнтів), у трьох з них застосовувались Індекс непрацездатності внаслідок риносинуситу (RDS) і Обстеження хворих на хронічний синусит (CSS) в одночасному поєднанні; у чотирьох використовувались Тест на результати щодо приносних пазух і порожнини носу з 20 пунктів (SNOT-20)<sup>(403)</sup> і Тест на результати щодо приносних пазух і порожнини носу з 22 пунктів (SNOT-22)<sup>(403)</sup>; у решти п'яти пацієнтів застосовувались Аделаїдська шкала важкості захворювання (ADSS), Шкала наявності відповіді у пацієнта (PRS), Перелік симптомів риносинуситу (RSI) та Критерії оцінки ефективності при риносинуситі (RSOM) з 31 пункту, або китайська редакція Тесту Пенсільванського університету на розпізнавання запахів. У різних дослідженнях послідовно повідомлялось про зменшення інтенсивності таких ключових симптомів, як обструкція носу, ринорея, постназальне затікання, біль в ділянці обличчя та втрата нюху, хоча покращення щодо таких симптомів, як неприємний запах з рота, підвищення температури тіла, зубний біль і кашель було досить помірним.

Автори дослідження, яке проводилося за участі пацієнтів з ХРСбезНП, у якому проводилося порівняння різних діаметрів отвору при верхньощелепній антростомії, не змогли виявити будь-якого впливу цього чинника на основні симптоми риносинуситу (обструкція, біль голови і виділення з носу)<sup>(416)</sup>. Згідно іншого ретроспективного оглядового дослідження у хворих на ХРСбезНП, ендоскопічна верхньощелепна мега-антростома приносить терапевтичну користь у випадках верхньощелепного риносинуситу, що важко піддається лікуванню, при якому медикаментозна терапія і попередня ендоскопічна антростомія не дали очікуваного результату.

У когорті з 122 пацієнтів (163 боків), яким було виконано ендоскопічну верхньощелепну мега-антростомию, спостерігались наступні результати: у

72,4% пацієнтів повідомлялось про повне усунення симптомів або значуще покращення, у 27,6% повідомлялось про часткове покращення, а про погіршення — у 0% пацієнтів<sup>(666)</sup>.

Стосовно операції резекції середньої носової раковини (middle turbinate resection, MTR), наявна доказова база все ще носить суперечливий характер, але проведені нещодавно дослідження на трупному матеріалі підтвердили, що після часткової і повної резекції середньої носової раковини покращується розподіл лікарських засобів, що застосовуються місцево<sup>(667, 668)</sup>. Спричинений цим позитивний ефект відтермінування ревізійної операції<sup>(647)</sup> може виправдати застосування MTR при первинних хірургічних втручаннях, особливо за наявності дифузного ураження приносних пазух; у змішаній популяції хворих на ХРС з'являється все більше наукових даних про те, що застосування MTR також може покращити результати лікування, повідомлені пацієнтами, при ревізійних хірургічних втручаннях<sup>(657)</sup>. Однак якщо хірург є прихильником концепції «перезавантаження» слизової оболонки носу, середню носову раковину слід зберегти, оскільки поліпи на ній виникають рідко, і, крім того, вона слугує джерелом епітелію для реепітелізації приносних пазух після операції «перезавантаження»<sup>(655)</sup>.

Обсяг оперативного втручання залежить від ступеня тяжкості захворювання і від типу запальної реакції (ендотип). Schalek et al.<sup>(667)</sup> припускають, що у випадках важкого, дифузного або рецидивного поліпозу більші за обсягом хірургічні втручання можуть забезпечити досягнення кращих результатів. Концепцію повного видалення ураженої патологічним процесом слизової оболонки приносних пазух у гратчастих комірках з метою зменшити обтяженість хворобою і дати можливість розвинути більш здоровій слизовій оболонці було запропоновано Jankowski у 2006 р.<sup>(669)</sup> На той час вважали, що ця концепція носить суперечливий характер, але протягом останніх років інтерес до неї відновився; в наш час вона отримала назву «перезавантаження» слизової оболонки. Обсяг оперативного втручання визначатимуть не лише поширеність запалення за даними КТ, але й рішення, прийняті хірургом під час операції<sup>(425, 431)</sup>. Таким чином, у випадках важкого ХРСзНП Th2-типу, який часто супроводжуються бронхіальною астмою і характеризується підвищеним ризиком рецидивування, може бути більш доцільним застосовувати хірургічну методику «перезавантаження»<sup>(647)</sup>. На сьогоднішній день неясно, яку роль може відігравати повне видалення ураженої хворобою слизової оболонки у випадку ХРСбезНП. Jankowski et al.<sup>(699)</sup> провів порівняння радикальних і консервативних операцій з приводу ХРСзНП; автор продемонстрував, що при застосуванні радикального підходу частота рецидивування знижувалась, хоча слід зазначити, що кожен з двох досліджуваних підходів до оперативного втручання застосовувався двома різними хірургами. У нещодавньому дослідженні методом «випадок-контроль», проведеному Alsharif et al.<sup>(431)</sup> за участі пацієнтів з ХРСзНП Th-2 типу, повідомляється про важливе зменшення частоти рецидивування поліпів і подовження безрецидивного періоду після повного видалення ураженої патологічним процесом слизової оболонки приносних пазух. Це дозволило досягнути реепітелізації, джерелом якої стала збережена здорова слизова оболонка носової порожнини; при цьому використовувались методики часткового і повного «перезавантаження», результати яких порівнювали із класичною методикою ЕХПП.

У цій статті операція «перезавантаження» слизової оболонки визначалася як повне видалення усієї запальної слизової оболонки приносних пазух, що забезпечує відновлення функціонально повноцінної слизової оболонки; за обсягом ці операції поділяються у статті на «часткові» і «повні». Часткова операція «перезавантаження»

передбачає видалення усіх поліпів і слизової оболонки носової порожнини та приносних пазух до окістя, в той час як операція повного «перезавантаження» передбачає доступ типу Драф III до слизової оболонки лобної кишені і лобних пазух та повне видалення слизової оболонки лобних пазух і створення достатньо великого за розміром лобного отвору, щоб запобігти утворенню стенозу<sup>(655)</sup>. Методика повного «перезавантаження» давала кращі результати у порівнянні з ЕХПП із частковим «перезавантаженням», хоча ця відмінність не була статистично значущою. Необхідні подальші дослідження, щоб продемонструвати переваги методики «перезавантаження» над методикою рЕХПП, і щоб встановити роль повного видалення слизової оболонки приносних пазух.

Серйозною проблемою, що нерідко виникає після хірургічних втручань з проводу ХРСЗНП, є обструкція відтоку з лобної пазухи після операції, яка спричиняє виникнення хронічного лобного синуситу і мукоцеле<sup>(670, 671)</sup>. У цих випадках можна запропонувати використати ендоскопічну модифікацію операції типу Драф III. Це хірургічне втручання зазвичай залишають у резерві на випадок необхідності ревізійної операції після первинної ФЕХПП. Якщо первинна ФЕХПП не була належним чином виконана попереднім хірургом, пацієнту можна запропонувати ревізійну операцію типу Драф IIa перед тим, як проводити операцію типу Драф III. Якщо попередня операція на лобних пазухах була виконана належним чином, але виявилась невдалою, тоді показана операція типу Драф III<sup>(436)</sup>.

Операція типу Драф III зазвичай проводиться у важких випадках; вона забезпечує статистично значуще зменшення частоти рецидивування при ХРСЗНП, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою і аспірин-залежними захворюваннями дихальних шляхів<sup>(672)</sup>. Як і слід очікувати, ревізійні операції типу Драф III характеризуються більшою частотою неефективності, ніж первинні операції типу Драф III<sup>(673)</sup>. З розвитком технологій, хірургічного інструментарію та методик оперативних втручань, операція типу Драф III перетворилась на ефективне і безпечне втручання. Цілком ймовірно, що її використовуватимуть частіше в якості первинної операції у пацієнтів з групи високого ризику. Якщо оцінити фактори ризику у всіх пацієнтів, яким виконується операція типу Драф III, ці фактори (бронхіальна астма, ХРСЗНП, оцінка за системою Ланд-Маккей >16 балів, малий розмір отвору лобної пазухи, <4 мм) дають достатньо підстав, щоб розглянути можливість проведення операції типу Драф III у пацієнтів, яким в іншому випадку виконувалась би ревізійна ЕХПП. Конкретно в цій субпопуляції пацієнтів первинна операція типу Драф III може мати певні переваги<sup>(672)</sup>.

За даними Bassiouni et al. частота ревізійних операцій після ЕХПП, у тому числі операцій типу Драф IIa, складала 37% у порівнянні з 7% у пацієнтів, яким було виконано операцію типу Драф III, що вказує на кращі результати операції Драф III у пацієнтів з ХРСЗНП<sup>(674)</sup>. Після довготривалого подальшого спостереження мінімальною тривалістю сім років, що проводилось у 153 пацієнтів з ХРСЗНП, Benkhatar et al. встановили, що 6,5% пацієнтів потребували проведення принаймні однієї ревізійної операції з приводу хронічного лобного синуситу із середнім відтермінуванням від первинної процедури до діагнозу рецидиву у 46 місяців (діапазон значень: від чотирьох місяців до 11 років). Циркулярне пошкодження слизової оболонки у поєднанні із вузьким лобним отвором може призвести до перекриття шляхів відтоку з лобної пазухи, а, отже, зумовити підвищений ризик ревізійної ЕХПП лобної пазухи<sup>(670)</sup>.

Мета-аналіз результатів операції типу Драф III або ендоскопічної модифікованої операції за Лотропом (endoscopic modified Lothrop procedure, EMLP), як її часто називають у Сполучених Штатах Америки, охоплював період з 1990 по 2016 рік; це



дослідження було проведено Shih et al.<sup>(438)</sup> і у ньому повідомлялись клінічні результати операції типу Драф III.

Назагал з 29 наукових статей було виділено дані щодо 1205 пацієнтів; середня тривалість подальшого спостереження становила  $29,1 \pm 10,3$  місяця. Загальна частота значущого зменшення або повного зникнення симптомів становила 86,5% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 84,2%-88,7%). Загальна частота прохідності отворів становила 90,7% (95% ДІ: 89,1%-92,3%), при тому що частота ревізійних операцій становила 12,6% (95% ДІ: 10,6%-14,3%). В порівнянні з «ранньою» когортою, у пацієнтів в когорті паралельного проведення втручань частіше виконувались операції типу Драф III з приводу пухлин ( $p < 0,001$ ); у цих пацієнтів із більшою частотою спостерігалось повне зникнення або значуще зменшення симптоматики (90,0% у пор. з 82,6%,  $p < 0,001$ ); крім того, спостерігалась тенденція до більшої частоти прохідності отворів (92,1% у пор. з 88,6%,  $p = 5,052$ ). Назагал 79% цих втручань було виконано з приводу резистентного до лікування ХРС, але коли цю когорту поділили за окремими періодами (1990–2008 р. та 2009–2016 р.), то, попри відсутність відмінностей щодо зменшення симптоматики або покращення прохідності, частота ревізійних операцій була вищою у групі пізнішого періоду (14,5% у порівнянні з 9,2%,  $p = 5,016$ ), коли операцію Драф III частіше виконували з приводу пухлин. Поміж 114 випадків невдалого хірургічного втручання, які спостерігались у 16 дослідженнях, у 82,5% пацієнтів було проведено ревізійну операцію за методикою Драф III, у 11,4% пацієнтів було застосовано методику кістково-пластичного клаптя, а у 6,1% — стандартну ревізійну ЕХПП. Частота ревізійних операцій значуще збільшувалась у випадках, коли тривалість періоду подальшого спостереження перевищувала два роки, що також могло відобразити показання до хірургічного втручання.

Abuzeid et al. також опублікували мета-аналіз у 2018 р., але до нього було внесено лише дослідження за період 2000-2016 рр., тобто 11 досліджень/778 пацієнтів, 86,5% з яких страждали на ХРС<sup>(433)</sup>. Середня тривалість подальшого спостереження складала 28,4 місяця, а середнє число хірургічних втручань, проведених до того, як пацієнту була виконана операція типу Драф III, становило 3,5. У аналізі підгрупи з семи досліджень, у яких всі 357 пацієнтів мали ХРС, зменшення симптоматики спостерігалось у 75,9% випадків, а у 23,1% пацієнтів виникло рецидивування поліпозу. Частота підтікання спинномозкової рідини становила 2,5%, а повторний стеноз новоствореного отвору виник у 17,1% пацієнтів із повним закриттям отвору у 3,9% випадків. Частота повторних операцій після операції типу Драф III становила 9,0%. Наявність чутливості до ацетилсаліцилової кислоти супроводжувалась підвищеним ризиком підтікання спинномозкової рідини (СМР) ( $p = 0,0339$ ) та зниженням частоти закриття новоствореного отвору ( $p = 0,0001$ ). Наявність чутливості до ацетилсаліцилової кислоти та бронхіальної астми супроводжувались зниженням частоти повторних операцій ( $p = 0,001$ ) та більш вираженим зменшенням симптоматики ( $p < 0,005$ ). Повторний стеноз або повне закриття новоствореного отвору у лобній пазусі супроводжувався менш вираженим зменшенням симптоматики ( $p < 0,04$ ), але частота повторних операцій при цьому не зростала, як вище.

Таблиця 6.2.3.1. Потенційні показання до застосування зовнішніх доступів до верхньощелепної і лобної пазухи при ХРСбезНП і ХРСзНП.

Верхньощелепна пазуха	Лобна пазуха
Передньо-бічні/-нижні патологічні вогнища, до яких необхідно отримати доступ, але які	Вузькі лобні кишені, які не можуть залишатись відкритими. Вкрай латерально розташовані патологічні вогнища, або

Верхньощелепна пазуха	Лобна пазуха
недоступні ендоназально	патологічні вогнища в ділянці верхньої стінки очниці, до яких необхідно отримати доступ, але які недоступні ендоназально.
Вогнища остеонеогенезу, які не піддаються ендоскопічному лікуванню	Деякі форми остеомієліту лобної кістки. Попередні травми і сильно виражений стеноз лобної кишені. Ускладнене гостре запалення лобної пазухи, наприклад, субпериостальний фронтальний абсцес, яке не піддається антибіотикотерапії. Інтенсивний процес неоостеогенезу в ділянці лобної кишені.
Неуспішність ендоскопічного підходу	Неуспішність ендоскопічного підходу. Необхідність в усуненні або краніалізації жирової клітковини.

ХРСбезНП — хронічний риносинусит без носових поліпів; ХРСзНП — хронічний риносинусит з носовими поліпами.

### 6.2.2.7. Чи існують якісь відмінності щодо ведення хворих у післяопераційному періоді при ревізійних і первинних операціях?

Сучасна практика ведення окремими хірургами хворих у післяопераційному періоді після ЕХПП сильно різниться. Ці відмінності сучасної практики вказують на відсутність консенсусу з даного питання. Назагал ведення хворих у післяопераційному періоді спрямоване на підтримання чистої хірургічної порожнини, у якій можуть діяти кортикостероїди місцевої дії, та на підтримання прохідності порожнин принососих пазух, особливо шляхів відтоку з лобної пазухи. Тривалість періоду подальшого спостереження визначається патофізіологією основного захворювання, прохідністю принососих пазух та ефективністю медикаментозної терапії запального процесу носової порожнини та принососих пазух.

#### *Препарати кортикостероїдів місцевої дії та промивання сольовими розчинами*

У випадку ревізійного хірургічного втручання необхідні додаткові методи лікування, окрім кортикостероїдних назальних спреїв і промивань сольовими розчинами. Було показано, що промивання порожнини носу розчинами кортикостероїдів забезпечує кращий розподіл гормонального препарату в прооперованих принососих пазухах у порівнянні з кортикостероїдними назальними спреями. У ПСРКД, проведеному Harvey et al., у змішаній вибірці хворих на ХРС (n=35 що підходили для аналізу) було встановлено переваги промивань мометазоном у порівнянні з лікарською формою у вигляді спрею протягом до одного року після хірургічного втручання, хоча в обох групах було виявлено покращення<sup>(67)</sup>. Не було жодного дослідження промивання розчинами кортикостероїдів, в якому б окремо розглядалася вибірка пацієнтів з ХРСбезНП. Вибірку пацієнтів із ХРС неуточнених типів (n=61) було включено до подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, рандомізованого клінічного випробування, у якому проводилось порівняння наступних промивань: розчин натрію хлориду/розчин лактози і натрію хлориду/великий об'єм розчину будесоніду під низьким тиском. Середнє покращення оцінки за шкалою SNOT-22 становило 20,7 балів у пацієнтів в групі будесоніду і 13,6 балів у пацієнтів в групі розчину натрію хлориду/розчину лактози, середня різниця при цьому склала 7 балів на користь групи будесоніду<sup>(81)</sup>.

У нещодавно проведеному мета-аналізі було зведено результати трьох досліджень (змішана вибірка хворих на ХРС); автори дійшли висновку, що промивання порожнини

носу мало позитивний вплив, але при цьому не виявили жодних клінічних переваг від додавання кортикостероїдів в розчин для назального лаважу у порівнянні із використанням самого лише розчину натрію хлориду в якості післяопераційного лікування<sup>(534)</sup>.

#### ***Довготривала антибіотикотерапія***

Довготривале, протягом чотирьох тижнів і більше, лікування антибіотиками макролідного ряду знаходить підтримку в літературі, при цьому автори рекомендують застосування таких схем у пацієнтів з ХРСбезНП із еозинофільним запаленням низького або помірного ступеня та із показниками IgE в сироватці крові в межах діапазону норми<sup>(14, 27, 675)</sup>. На теперішній час з антибіотиків, які потенційно можна було б застосовувати при ХРСзНП, досліджувався лише доксициклін<sup>(4)</sup>. За даними 2 неконтрольованих клінічних спостережних досліджень за участі хворих на «гнійний ХРС»<sup>(676)</sup> і «ХРС, резистентний до лікування»<sup>(677)</sup> застосування триметоприму/сульфаметоксазолу покращувало результати лікування, повідомлені пацієнтами. Жодне з цих досліджень не зосереджувалось особливим чином на пацієнтах, яким виконувалися хірургічні втручання. Застосування антибіотиків, призначених за результатами посіву на чутливість мікрофлори, та препаратів кортикостероїдів місцевої та/або системної дії визначається патофізіологічними механізмами, що лежать в основі захворювання, та процесом загоєння післяопераційних ран<sup>(678)</sup>.

#### ***Антибактеріальна фотодинамічна терапія (аФДТ)***

В умовах *in vitro* антибактеріальна фотодинамічна терапія (аФДТ) продемонструвала свою ефективність щодо руйнування бактерійних біоплівки, що супроводжують хронічний риносинусит (ХРС); крім того, вона має протизапальні властивості<sup>(679-682)</sup>. У попередніх дослідженнях серій випадків було одержано дані на користь ефективності цієї методики у пацієнтів з ХРС, який не піддається ані медикаментозній терапії, ані хірургічному лікуванню<sup>(683)</sup>.

Нещодавно було проведено РКД, щоб оцінити клінічну ефективність аФДТ при рефрактерному ХРС; це дослідження включало 47 пацієнтів на базі двох дослідницьких центрів<sup>(684)</sup>. У 23 пацієнтів з ХРСбезНП та 24 пацієнтів з ХРСзНП, у яких захворювання не піддавалося ані медикаментозній терапії, ані хірургічному лікуванню, було застосовано одну з трьох методик лікування: один сеанс аФДТ, два сеанси аФДТ, розділені інтервалом у чотири тижні, або ендоскопічне промивання сольовим розчином (контрольна група). До критеріїв оцінки результатів відносились SNOT-22, ендоскопічні індекси, результати мікробіологічного дослідження і ендоскопічні індекси. Після застосування аФДТ було виявлено значуще покращення як оцінок симптоматики, так ендоскопічних оцінок; найбільш виражений ефект спостерігався в групі ХРСзНП, де у пацієнтів застосовувались обидві методики лікування ( $p=0,007$ ). Процедури аФДТ переносились добре; найбільш часте небажане явище — легке відчуття розпирання у пазухах, що піддавались лікуванню. Офіційні результати цього дослідження ще попереду, але ці результати вже можна вважати перспективними

#### ***Більш активна хірургічна санація?***

Хірургічна санація покращує післяопераційну ендоскопічну картину, мінімізує післяопераційні інфекційні ускладнення, утворення грануляцій і можливість рестенозування, особливо у пацієнтів, які зазнали видалення значного обсягу слизової оболонки і кісткової тканини (операції типу Драф ІВ і Драф ІІІ), але залишається нез'ясованим, чи хірургічна санація має якийсь довгостроковий позитивний вплив на показники хворобо-специфічної якості життя або важкості захворювання, про що

йдеться у двох нещодавно опублікованих оглядових дослідженнях, проведених у змішаній вибірці хворих на ХРС<sup>(529, 530)</sup>.

При первинній ЕХПП перша післяопераційна хірургічна санація рани, як правило, проводиться через 7–10 днів після операції, а в подальшому візити проводяться в індивідуальному порядку залежно від конкретних потреб пацієнтів. Проведення ревізійного хірургічного втручання може розглядатись в якості показання для паралельного застосування в подальшому біологічних препаратів<sup>(685)</sup>. Хірургічне втручання повинно проводитись через декілька місяців після курсу біологічних препаратів (щоб визначити їх ефективність), а потреба у проведенні хірургічного втручання має згодом визначатись в залежності від наявності поліпів, симптоматики і ЯЖ пацієнтів.

#### **6.2.2.8. Загальні висновки**

Клінічний досвід і дані наукової літератури вказують на те, що ревізійні хірургічні втручання мають позитивний вплив при ХРСзНП і, меншою мірою, при ХРСбезНП. Тим не менше, якість доказової бази в цьому відношенні назагал низька.

#### **6.2.3. Показання до операцій із зовнішнім доступом**

Частота проведення операцій із зовнішнім доступом при ХРС радикально зменшилася із впровадженням ендоскопічної хірургії приносних пазух (ЕХПП); певною мірою це було спричинено зміною парадигми — від радикального видалення ураженої хворобою слизової оболонки до мінімально інвазивного функціонального відновлення шляхів відтоку та забезпечення доступу післяопераційних лікарських засобів місцевої дії до носової порожнини та приносних пазух. За винятком невеликої кількості показань, що стосуються верхньощелепних і лобних пазух, зараз мало залишилось ділянок у приносних пазухах, які неможливо було б досягнути ендоскопом; цьому ще більше сприяє запровадження передових технологій, таких як зігнуті під кутом ендоскопи і хірургічні інструменти з електричним приводом. Отже, показання до застосування зовнішніх доступів в наш час обмежуються операціями у невеликій кількості анатомічних ділянок, які неможливо досягнути/утримувати відкритими за допомогою ендоскопічного інструментарію. Тим не менше, в умовах відсутності відповідного інструментарію або належного досвіду, зовнішні доступи все ще залишаються одним з можливих варіантів; крім того, їх можна поєднувати з ендоскопічними методиками для забезпечення післяопераційного трансназального шляху для надходження лікарських засобів місцевої дії.

Сучасні рекомендовані показання для застосування зовнішнього доступу вказано в таблиці 6.2.3.1.

Існує лише три публікації щодо двох проспективних рандомізованих досліджень з цієї тематики<sup>(426, 429, 686)</sup>; решта публікацій стосується непорівняльних досліджень у когортах, які є більшою мірою ретроспективними.

##### **6.2.3.1. Верхньощелепна пазуха**

Для доступу при операції за Калдвел-Люком (інша назва — «радикальна антростомія») використовується сублабіальна передня максилотомія, доцільність якої було доведено у декількох опублікованих великих за обсягом дослідженнях<sup>(687-689)</sup>. Цей доступ в наш час рідко використовується при запальних захворюваннях, оскільки його витіснено різними варіантами ЕХПП<sup>(690)</sup>, але, попри високі показники успішності при використанні ендоскопічного доступу, верхньощелепна антростомія все ще зазнає невдач<sup>(414)</sup>. Щодо пацієнтів, яким проводяться ревізійні ендоскопічні операції, в одному дослідженні повідомлялось про виникнення стенозу у 39% випадках після операції антростомії середнього носового ходу<sup>(691)</sup>.

До основних проблем, з якими доводиться стикатись при резистентному до лікування верхньощелепному риносинуситі, відноситься порушення мукоциліарного кліренсу, або первинне (зокрема, при таких вроджених захворюваннях, як муковісцидоз або первинна циліарна дискінезія), або вторинне (зумовлене утворенням біоплівки, або внаслідок попереднього хірургічного втручання<sup>(692)</sup>). В наш час навіть за наявності стійкого захворювання, що вимагає хірургічного лікування, розширені ендоскопічні методики, такі як ендоскопічна модифікована медіальна резекція верхньої щелепи або антростомії нижнього носового ходу назагал застосовуються як наступний варіант, якому надають перевагу, після операції за Калдвел-Люком (КЛ)<sup>(690)</sup>. Тим не менш, незважаючи на вищезгадані спроби, якщо патологічного процесу важко досягнути ендоназальним доступом (до таких випадків відноситься наявність великого стороннього тіла або інфікованої кістки), такі варіанти, як класична операція КЛ<sup>(693)</sup>, сублабіальна передня максилотомія зовнішнім доступом з ендоскопічною підтримкою<sup>(690)</sup> або операція за Денкером все ще розглядаються як цілком прийнятні<sup>(694)</sup>. Трепанція собачої ямки, як повідомляється, із успіхом застосовується у пацієнтів з НЕРХ та при видаленні некротизованих тканин і поліпів при алергічному грибковому риносинуситі<sup>(695)</sup>. Pentilla et al.<sup>(686)</sup> провели одне з небагатьох перспективних рандомізованих досліджень, у якому проводилось порівняння стандартної операції КЛ із ФЕХПП у 150 послідовно включених у дослідження дорослих пацієнтів з хронічним верхньощелепним риносинуситом після невдалих спроб медикаментозного лікування. Ендоскопічні втручання проводив один хірург, в той час як операцію КЛ виконували 16 різних хірургів. Провести подальше спостереження вдалося у 143 пацієнтів; медіана тривалості подальшого спостереження складала 12 місяців. Було проведено загальну оцінку результатів лікування; при цьому значне покращення спостерігалось у 51% пацієнтів в групі КЛ та у 77% пацієнтів в групі ФЕХПП. Загальна суб'єктивна симптоматика посилилася у 5,5% пацієнтів, прооперованих за методикою КЛ, але у жодного з пацієнтів в групі ФЕХПП. На момент проведення того дослідження видавалось, що ці результати свідчать про переваги ФЕХПП над операцією КЛ. Однак у той самий період проводилося інше дослідження, в якому порівнювали гістопатологічні зміни слизової оболонки при хронічному верхньощелепному риносинуситі до і після операцій ФЕХПП (60 приносних пазух) і КЛ (55 приносних пазух)<sup>(696)</sup>. Після операції КЛ спостерігалось зниження практично усіх показників, в той час як після ФЕХПП значущим чином знизилась лише вираженість набряку і кількість запальних клітин. При порівнянні даних патогістологічного дослідження із наявною у пацієнтів симптоматикою не було виявлено жодних достовірних взаємозв'язків. Крім того, у 1997 р. дослідники Pentilla et al.<sup>(429)</sup> опублікували результати повторної оцінки серед учасників свого попереднього дослідження, протягом якої вони провели анкетування 128 пацієнтів (85%) через 5-9 років після операції. На той момент 82% пацієнтів в групі КЛ і, відповідно, 76% пацієнтів в групі ФЕХПП відзначили значуще покращення. У 13 пацієнтів з групи КЛ (18%) та у 14 пацієнтів з групи FESS (20%) протягом 7–9 років подальшого спостереження було проведено повторну операцію.

Інше рандомізоване контрольоване випробування з паралельним дизайном, у якому взяли участь 119 пацієнтів, що відповідали клінічним, рентгенологічним і гістопатологічним критеріям хронічного гіперпластичного еозинофільного риносинуситу було проведено Abd el-Fattah<sup>(426)</sup>. Пацієнтів було випадковим чином розподілено у дві групи за варіантом лікування: класична ендоскопічна антростомія середнього носового ходу (в якості етапу ФЕХПП) і ендоскопічна радикальна антректомія із поєднанням пункції собачої ямки і ендоназальної ендоскопічної операції;

обидва втручання передбачали повне видалення слизової оболонки верхньощелепної пазухи. В групі радикальної операції було встановлено значуще більший позивний вплив на такі симптоми, як обструкція носу та ринорея. У 32% пацієнтів в групі ендоскопічної антростомії середнього носового ходу результат операції було розцінено як «невдача», в порівнянні із 14,5% в групі ендоскопічної радикальної антректомії ( $p=0,023$ ). Патологічно змінені верхньощелепні пазухи значуще частіше зустрічались у групі ендоскопічної антростомії середнього носового ходу ( $p=0,029$ ).

Автори дійшли висновку, що у пацієнтів, які відповідають критеріям, що свідчать про хронічну незворотну патологію носової порожнини і приносних пазух, первинна ендоскопічна радикальна антректомія мала значуще кращі результати, ніж ендоскопічна антростомія середнього носового ходу (за суб'єктивними та об'єктивними даними).

Протягом дослідження операції за Денкером Videler et al. провели проспективне анкетне дослідження, в якому взяли участь 23 пацієнтів з рефрактерним ХРС. Медіанний показник кількості попередніх операцій на носовій порожнині та приносних пазухах до операції за Денкером у цих пацієнтів дорівнював шести (діапазон значень: 3–11). При цій операції усі приносні пазухи (за винятком лобної пазухи) об'єднуються в одну велику порожнину; операція виконується через сублабіальний доступ до переднього кута між кістковим носом і стінками верхньощелепної пазухи. Дослідниками було проведено порівняння симптомів до і після операції через 12 місяців і через 24 місяця. Пацієнти повідомили про значуще зменшення вираженості таких симптомів, як ринорея ( $p=0,001$ ), відчуття закладеності носу ( $p=0,02$ ) та обструкції носу ( $p=0,03$ ). Що ж до погіршення нюхового сприйняття та симптомів бронхіальної астми, вираженість цих симптомів не зменшилася.

Цікаво зазначити, що за даними огляду 670 операцій за Калдвел-Люком найчастішим ускладненням була рецидивна обструкція носу, яка мала місце у 28% пацієнтів<sup>(687)</sup>. Перед тим, як пацієнти нададуть інформовану згоду на хірургічне втручання, їх слід проінформувати про такі можливі ускладнення, як парестезії, біль в ділянці обличчя, ороантральна нориця (утворення нориці між ротовою порожниною і верхньощелепною пазухою), дакриоцистит (запалення слізного мішка), асиметрія обличчя і депульпування зубів<sup>(686, 687, 689, 697)</sup>. Для зменшення частоти ускладнень можуть застосовуватись різні методики, зокрема обережна ретракція тканин, захист інфраорбітального нерва, обмеження розмірів передньої антростоми і уникнення тріщин у кістковій стінці верхньощелепної пазухи<sup>(698)</sup>. Найкраща точка, в якій слід проводити пункцію собачої ямки, уникаючи при цьому пошкодження інфраорбітального нерва або переднього верхнього альвеолярного нерва, — це перетин середньо-зіничної лінії і умовної горизонтальної лінії, що проходить через дно присінку носу<sup>(699)</sup>.

### 6.2.3.2. Гратчасті та клиноподібні пазухи

Ендоназальна ЕХПП, завдяки своєму мінімально інвазивному характеру, великою мірою витіснила зовнішні доступи до гратчастих та клиноподібних пазух у лікуванні ХРС<sup>(690)</sup>. Етмоїдектомія через зовнішній доступ з модифікованим розрізом за Лінчем-Хауерсом (Lynch-Howarth), який робиться вздовж нижньої границі медіальної частини брови і продовжується у вигляді кривої лінії донизу, дозволяє одержати доступ до таких анатомічних структур, як гратчасті пазухи, медіальна частина очниці, передня частина основи черепа, лобна кишеня, верхньо-медіальна частина очниці, клиноподібна пазуха та верхівка очниці.

Однак, окрім очевидних ризиків, спричинених близькістю до очниці та основи черепа, цей доступ несе у собі додатковий ризик ускладнень, таких як шрами на обличчі, парестезії шкіри чола та телекантус (збільшення відстані між внутрішніми

кутами очних щілин). Видалення медіальної кісткової стінки очниці часто спричиняє зміщення вмісту очниці ближче до серединної лінії; це ускладнення, у поєднанні з неможливістю зберегти слизову оболонку, що призводить до порушення відтоку з лобної пазухи і до вторинних ускладнень запальної природи, спричинило втрату цією операцією колишньої популярності<sup>(689, 690, 700-702)</sup>.

*В епоху ЕХІІІ зовнішній доступ до лобних пазух все ще має значення як додатковий або єдиний доступ, але коло показань до його застосування дедалі зменшується. Тим не менше, зовнішні доступи повинні залишатись в арсеналі хірургії порожнини носу і приносних пазух; крім того, їх застосуванню слід навчати молодші генерації хірургів.*

### **6.2.3.3. Лобна пазуха**

Через складну анатомію втручання на лобних пазухах часто становлять непросте завдання для хірургів навіть в епоху ендоназальної ендоскопічної хірургії. Будь-яку патологію лобних пазух, у тому числі ХРС, традиційно лікували через зовнішні підходи, до яких належить трепанація лобної пазухи, зовнішня фронтоетмоїдектомія та операція на лобній пазусі із створенням кістково-пластичного клаптя — з облітерацією або краніалізацією, або без останніх<sup>(688-690, 700, 703-708)</sup>. Цим підходам здебільшого прийшли на заміну ендоскопічні методики, вершиною розвитку яких стала операція медіального дренивання (Драф ІІІ або ендоскопічна модифікована операція за Лотропом [EMLP]). Тим не менше, класичні операції із зовнішнім доступом можуть, як і раніше, використовуватися (в якості єдиної операції або у поєднанні з ендоскопічним доступом) у випадку структур, що їх неможливо досягнуто ендоскопічним доступом, у випадку дуже вузького входу до лобної пазухи, яка не може залишатись відкритою, наприклад, через неоостеогенез у лобній кишені, а також (у дуже рідкісних випадках) за наявності резистентного до лікування запального процесу, особливо коли мова йде про крайню латеральну ділянку лобної пазухи, у випадку ураження лобних комірок ІІІ/ІV типу, остеомієліту та/або попередньої травми (таблиця 6.2.3.1.).

У випадку запальних захворювань лобної пазухи як доповнення до ендоназальних втручань може бути виконана трепанація лобної пазухи<sup>(709)</sup>. Трепанація лобної пазухи — це безпечне втручання, яке рідко супроводжується ускладненнями. В наш час ця техніка в основному виконується як міні-трепанація, із додатковим застосуванням ендоскопу, що покращує візуалізацію і полегшує проведення інструменту через трепан. Це втручання може супроводжуватись наступними ускладненнями: ускладнений хронічний фронтальний риносинусит або фронтальний остеомієліт; фронтальний синусит зі складними анатомічними варіантами (такими як комірки ІІІ і ІV типу або інтрафронтальні комірки)<sup>(595)</sup>; патологічний процес у крайній латеральній частині лобної пазухи, а також ускладнений гострий фронтальний синусит<sup>(688-690)</sup>. Seiberling et al.<sup>(710)</sup> повідомляють, що частота прохідності лобової пазухи становила 92% після 188 операцій міні-трепанації; середня тривалість періоду подальшого спостереження становила 25,5 місяця і спостерігалось 12 ускладнень, найчастішим з яких біло інфікування трепанаційного отвору. Показаннями до трепанації були труднощі у локалізації лобної кишені, наявність сильного набряку/поліпів, фронтальних комірок (комірки ІІІ і ІV типу або інтрафронтальні комірки та комірки у міжпазушній перетинці); крім цього, трепанація виконувалась як допоміжне втручання при операції типу Драф ІІІ і за наявності потреби у промиваннях в післяопераційному періоді. У систематичному огляді літератури Patel et al.<sup>(711)</sup> дійшли висновку, що в епоху ЕХІІІ трепанація лобної пазухи залишається найбільш широко використовуваною з усіх «зовнішніх» процедур, — чи в якості додаткового втручання при ендоназальному ендоскопічному доступі, чи в

якості монопроцедури, яку проводять, щоб забезпечити як належну ендоскопічну візуалізацію, так і належний доступ для ендоскопічних інструментів у крайні латеральні і крайні верхні точки лобної пазухи.

Зовнішня фронтоетмоїдектомія через розріз за Лінчем-Хауерсом в минулому застосовувалась при ХРСбезНП, зазвичай в якості трансорбітального доступу до лобної пазухи шляхом резекції гратчастих пазух і створення суцільного простору з носовою порожниною. Тим не менше, як згадується вище, цій операції був притаманний високий відсоток неуспішності через медіальне зміщення структур очниці<sup>(702)</sup>. Хоча в нас час ця операція використовується рідко, вона все ще може мати певне значення в окремих випадках — за наявності складної анатомії та вираженого неоостеогенезу у лобній кишені<sup>(688, 689)</sup>.

Кістково-пластичний клапоть (osteoplastic flap, OPF) лобної пазухи з облітерацією чи без (frontal sinus obliteration, FSO) з приводу синуситу, що важко піддається лікуванню, також застосовується значно рідше у зв'язку з розвитком ендоскопічних методик. Ця операція велика за обсягом і вимагає коронального, середньо-лобного або бровного розрізу, а також остеотомій для створення OPF. Цей доступ дозволяє оголити і повністю видалити будь-які патологічно змінені вогнища у лобній пазусі, а після цього за допомогою свердла видалити усю слизову оболонку з наступною облітерацією (при необхідності) порожнини лобної пазухи жировою клітковиною, взятою з передньої черевної стінки<sup>(688-690, 704, 705, 712-717)</sup>. Інтенсивний неоостеогенез у лобній кишені, спричинений невдалими попередніми спробами ендоскопічних втручань — це найпоширеніше показання для застосування цієї методики при запальних захворюваннях. Наступними за частотою показаннями є окремі випадки латерально розташованого мукоцеле лобної пазухи із дуже малого діаметра отвором Драф III, окремі випадки остеомієліту, які не піддаються лікуванню антибіотиками, окремі випадки «алергічного» грибкового лобного риносинуситу та інші латерально розташовані патологічні вогнища.

Незважаючи, що успішність таких втручань знаходиться на рівні 85–90%, довготривалі дослідження показали, що операція OPF з FSO може супроводжуватись значущими ускладненнями, такими як косметичні дефекти, підтікання спинномозкової рідини, втрата чутливості шкіри чола, а також післяопераційний біль голови<sup>(703-705)</sup>. Weber et al.<sup>(705)</sup> вказують, що частота утворення мукоцеле після FSO становить 10% (виявлено через п'ять років після операції на МРТ). Hansen et al.<sup>(706)</sup> продемонстрували, що частота мукоцеле і частота ревізійних операцій була на рівні 7,5% після 40 послідовних операцій облітерації за середньої тривалості подальшого спостереження у 80 місяців. Ще більшою проблемою є інфекція лобового кісткового клаптя, частота якої у 1970-х роках становила близько 18%<sup>(704)</sup>. У таких випадках доводиться йти на видалення ураженої лобної кістки, як у операції за Рейделем, з огляду на можливість проведення реконструкції пізніше<sup>(718)</sup>.

У найбільш важких випадках рефрактерного фронтального риносинуситу, які не вдалося подолати, застосовуючи традиційні ендоскопічні та «відкриті» методики, або у випадках остеомієліту задньої стінки лобної пазухи, в якості крайнього хірургічного заходу може бути проведена краніалізація ураженої пазухи<sup>(707, 708)</sup>. У 2011 р. van Dijk et al.<sup>(708)</sup> повідомили про результати краніалізації лобної пазухи, проведеної у 15 пацієнтів з рефрактерним хронічним лобовим риносинуситом в період з 1989 по 2008 рік. Після періоду подальшого спостереження середньою тривалістю 6,5 років у всіх пацієнтів відмічалась краща якість життя.



У ретроспективному огляді 717 операцій на лобних пазухах, проведених з приводу запальних захворювань у 683 пацієнтів на базі спеціалізованої клінічної лікарні третинного рівня медичної допомоги протягом періоду тривалістю у три роки, Hahn et al.<sup>(715)</sup> повідомили про те, що більшість випадків хронічного лобного риносинуситу піддаються лікуванню за допомогою ендоскопічних операцій на приносних пазухах, хоча в деяких ситуаціях таке лікування може виявитись неуспішним; зокрема у випадках порушення важливих анатомічних орієнтирів, неоостеогенезу лобної кишені і латерального розташування патологічно ураженої слизової оболонки. У той час як > 94% цих випадків було успішно виліковано за допомогою ендоскопічних втручань, у 32 пацієнтів (5,3%) було виконано 38 «зовнішніх» операцій. При цьому 14 «зовнішніх» операцій (2%) було виконано в якості єдиного втручання, а 24 операції (3,3%) було виконано у поєднанні з ЕХПП; у 16 випадках проводилась супутня облітерація.

Кістково-пластичний клапоть використовували у 24 випадках (3,3%); решта операцій із зовнішнім доступом зводилося до трепанації лобної пазухи. В даному дослідженні найчастішим показанням до застосування зовнішнього доступу був неоостеогенез лобної кишені (63,2%). Більш суттєвим буде зазначити, що 79,1% випадків неоостеогенезу були пов'язані з попередніми операціями ЕХПП (в середньому 2,5 втручань). Це вказує на те, що неодноразові хірургічні втручання в ділянці лобної кишені спричиняють рубцювання і остеоогенез, що суттєво знижує успішність наступних ендоскопічних втручань. У цих випадках кістково-пластичний клапоть може стати реальною альтернативою. Хоча після операцій із зовнішнім доступом не спостерігалось жодних серйозних ускладнень, 9/38 (23,7%) пацієнтів потребували ревізійної операції з приводу персистивних/рецидивних симптомів.

В епоху ЕХПП зовнішній доступ до лобних пазух все ще має значення як додатковий або єдиний доступ, але коло показань до його застосування дедалі зменшується. Тим не менше, зовнішні доступи повинні залишатись в арсеналі хірургії порожнини носу і приносних пазух; крім того, їх застосуванню слід навчати молодші генерації хірургів.

#### **6.2.4. Периопераційні заходи для покращення стану операційного поля і результатів хірургічного лікування**

Успішність ЕХПП дуже значною мірою залежить від точної ідентифікації анатомічних орієнтирів в межах окресленого операційного поля. Кровотеча з слизової оболонки носової порожнини та приносних пазух погіршує ендоскопічну візуалізацію та може викликати ускладнення через надзвичайну близькість до основи черепа, очниці та життєво важливих нервово-судинних структур.

Слід вжити відповідних заходів, аби звести кровотечу під час операції до мінімуму та оптимізувати хірургічну візуалізацію, водночас забезпечуючи фізіологічний гомеостаз організму пацієнта. До таких заходів відносяться положення пацієнта під час операції, застосування місцевих анестетиків і судинозвужувальних засобів, вибір застосовуваних засобів для загального наркозу і контрольована гіпотензія.

##### **6.2.4.1. Положення пацієнта під час операції**

Було показано, що зворотне положення Тренделенбурга 5–15° (піднятий головний кінець) покращувало якість операційного поля в операціях, що належали до інших хірургічних спеціальностей; центральний венозний тиск знижувався при цьому на 9,2–1,7 мм. рт. ст.<sup>(719)</sup>.

Було проведено три дослідження, у яких оцінювали вплив зворотного положення Тренделенбурга на якість операційного поля, крововтрату і тривалість операції. Ці

дослідження можна було поєднати у мета-аналіз, в якому зворотне положення Тренделенбурга (10-20°) порівнювали із горизонтальним положенням (0-5°).

У порівнянні з горизонтальним положенням, застосування зворотного положення Тренделенбурга призвело до значущого покращення якості операційного поля за шкалою Voezaart<sup>(382)</sup>; РС = -0,58 (ДІ від -0,78 до -0,38), три дослідження, 194 пацієнти,  $p < 0,00001$  (рисунок 6.2.4.1.). У порівнянні з горизонтальним положенням, застосування зворотного положення Тренделенбурга призвело до значущого середнього зменшення крововтрати під час операції, на 120 мл (ДІ від -78 до 164 мл), 3 дослідження, 194 пацієнти,  $p < 0,00001$  (рисунок 6.2.4.2.).

Рисунок 6.2.4.1. Лісова діаграма, що відображає вплив зворотного положення Тренделенбурга на якість операційного поля у порівнянні з горизонтальним положенням.

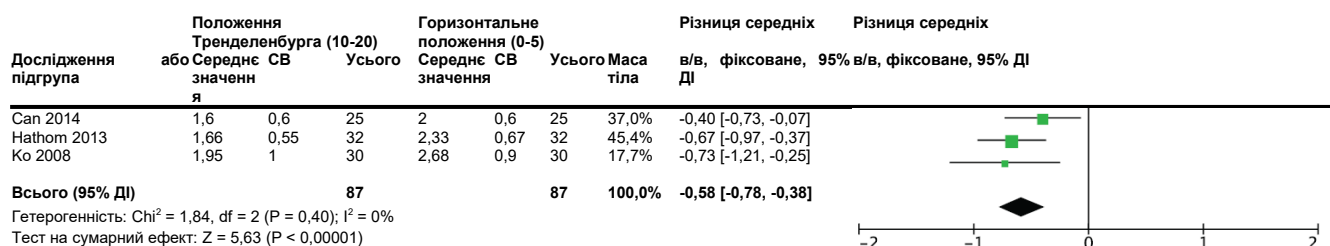


Рисунок 6.2.4.2. Лісова діаграма, що відображає вплив зворотного положення Тренделенбурга на величину крововтрати у порівнянні з горизонтальним положенням.

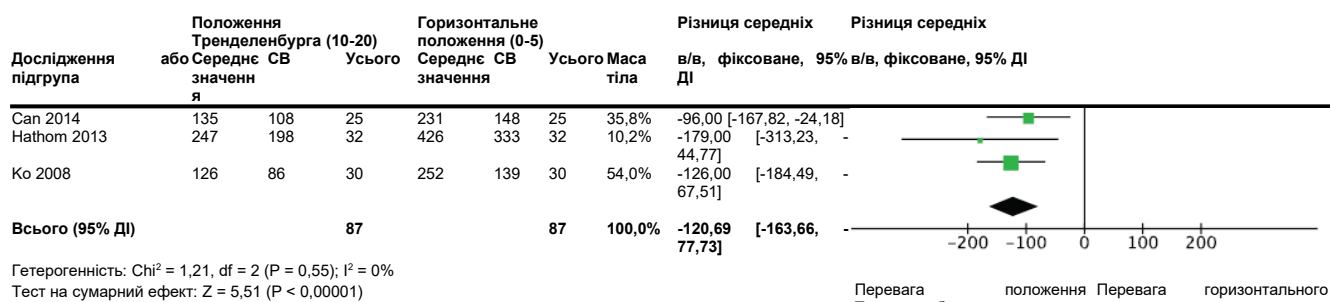
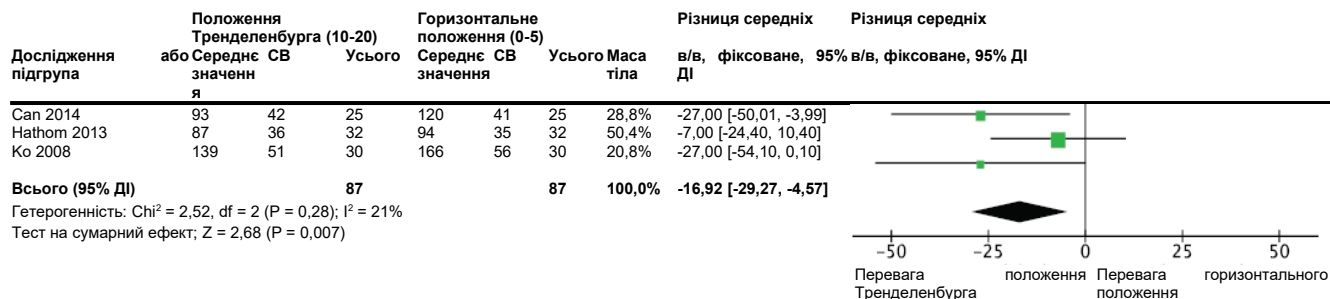


Рисунок 6.2.4.3. Лісова діаграма, що відображає вплив зворотного положення Тренделенбурга на тривалість операції у порівнянні з горизонтальним положенням.



Таблиця 6.2.4.1. Вплив зворотного положення Тренделенбурга на результати ендоскопічної хірургії приносних пазух.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
San 2014 <sup>(878)</sup>	РКД	Пацієнти	з •	Зворотне •	Крововтрат •
					Більший градус

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
		ХРС, яким було виконано ФЕХПП (22 обстежено) (n=75)	положення Тренделенбурга, 20° • Зворотне положення Тренделенбурга, 10° • Зворотне положення Тренделенбурга, 5°	а (мл) • Якість операційного поля (за Voezaart, 0–5) • Тривалість операції	зворотного положення Тренделенбурга покращував якість операційного поля, але не покращував показники крововтрати або тривалості операції
Nathorn 2013 <sup>(879)</sup>	РКД	Пацієнти ХРС, яким було виконано ФЕХПП (n=64)	з • Зворотне положення Тренделенбурга, 15° • Горизонтальне положення	• Крововтрат а (мл) • Якість операційного поля (згідно ВАШ)	Зворотне положення Тренделенбурга покращувало якість операційного поля, а також знижувало показники крововтрати та тривалості операції
Ko 2008 <sup>(880)</sup>	РКД	ХРС (33 пацієнтів з ХРСзНП), яким було виконано ФЕХПП (n=70)	• Мометазону назальний спрей 200 мкг двічі на добу протягом 4 тижнів передопераційного періоду (n=35) • Назальний спрей плацебо двічі на добу протягом 4 тижнів передопераційного періоду (n=35)	• Крововтрат а (мл) • Якість операційного поля (за Voezaart, 0–5) • Тривалість операції	Лікування місцевими кортикостероїдами в порівнянні із плацебо призвело до значущих змін наступних показників: • зменшення крововтрати • поліпшення якості операційного поля • скорочення часу операції

РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; ХРС — хронічний риносинусит; ФЕХПП — функціональна ендоскопічна хірургія приносних пазух; ХРСзНП — хронічний риносинусит з носовими поліпами; ВАШ — візуально-аналогова шкала.

Зрештою, у порівнянні з горизонтальним положенням, застосування зворотного положення Тренделенбурга також призвело до значущого зменшення тривалості операції, із РС, що дорівнює -17 хв. (ДВ: від -30 до -5 хв.), три дослідження, 194 пацієнти,  $p < 0,0007$  (рисунок 6.2.4.3.).

#### 6.2.4.2. Місцеві анестетики і судинозвужувальні засоби

Відтоді, коли методика ЕХПП лише зароджувалась, було можливим проводити такі втручання під місцевим знеболенням. Цей метод знеболення має в даному випадку цілу низку потенційних переваг і недоліків, хоча цій темі присвячено мало наукових досліджень. У роботі Gittelman et al.<sup>(720)</sup> вивчалися 232 пацієнтів, яким виконувалась етмоїдектомія, — 149 під місцевою анестезією (МА) і 83 — під загальною анестезією (ЗА) у ретроспективному дослідженні без статистичного аналізу. В групі МА спостерігалась менша крововтрата (23 мл у порівнянні з 58 мл), але частота ускладнень в групі МА була вищою (8,7% у порівнянні з 2,4%), у тому числі чотири випадки сильної кровотечі. На противагу цьому, Lee et al.<sup>(721)</sup> повідомили про частоту ускладнень у 1,4% (лише 0,5% становили серйозні ускладнення) у непорівняльному дослідженні-серії випадків за участі 554 пацієнтів, яким проводилась ЕХПП під МА із седацією.

У поєднанні з МА може застосовуватись ціла низка седативних препаратів, у тому числі такі, що вводяться перорально, дом'язево або внутрішньовенно. До таких препаратів відносяться бензодіазепіни, такі як мідазолам<sup>(721)</sup>, а також опіати, такі як морфін<sup>(721)</sup> або петидин<sup>(722)</sup>. Знеболювальні засоби місцевого застосування (та судинозвужувальні засоби) можуть застосовуватись місцево, на поверхню слизової

оболонки, або для регіонарних блокад із врахуванням анатомії нервово-судинних структур носової порожнини та приносних пазух, як це описано у роботі Rontal et al.<sup>(723)</sup>. До часто застосовуваних комбінацій знеболювальних та судинозвужувальних засобів належать кокаїн або лігнокаїн (лідокаїн) з адреналіном +/- ксилоразоліном в різних концентраціях<sup>(721, 722, 724-728)</sup>. Для вивчення цих схем було проведено мало досліджень достатньо високої якості. У РКД, проведеному Sarmiento et al.<sup>(729)</sup>, 49 пацієнтів, яким виконувалась ЕХПП, було поділено на три групи, в яких застосовувались лише розчини адреналіну для місцевого застосування у різних концентраціях (1:2000, 1:10 000 та 1:50 000).

Тривалість операції була меншою в групі, де застосовувався адреналін в концентрації 1:2000; крім цього, у цій групі спостерігалась менш виражена кровотеча (за всіма оцінками — об'єктивними і суб'єктивними;  $p < 0,0001$ ).

#### **6.2.4.2.1. Регіонарні блокади**

Було проведено систематичний огляд опублікованої до 2018 року літератури щодо питання доопераційних ін'єкцій місцевих анестетиків і судинозвужувальних засобів у великий піднебінний канал (ВПНК) з метою зниження хірургічної кровотечі під час операцій ендоскопічної хірургії приносних пазух (ЕХПП)<sup>(730)</sup>.

До цього огляду було внесено п'ять статей, у яких доопераційні ін'єкції у ВПНК (група досліджуваного лікування) порівнювались із плацебо або із відсутністю лікування (контрольна група)<sup>(609, 731-734)</sup>. Ендоскопічна оцінка носової кровотечі в групі досліджуваного лікування була значуще нижчою в порівнянні з контрольною групою; протягом досліджень не спостерігалось жодних значущих небажаних ефектів. Аналіз, проведений у підгрупах, виявив, що адреналін в концентрації 1:80 000 значуще більш ефективно зменшував кровотечу під час операції, ніж адреналін в концентрації 1:100 000 (рівень доказовості Ia).

#### **6.2.4.2.2. Засоби місцевої дії**

Кокаїн — це чудовий анестетик і судинозвужувальний засіб, але він є потенційно кардіотоксичним. За даними трьох національних досліджень із застосування кокаїну, проведених у Нідерландах, Великій Британії та у США, більшість опитаних ЛОР-спеціалістів (84-90%) застосовували кокаїн в якості анестетика і при цьому у 11–26% пацієнтів спостерігались небажані ефекти, здебільшого тахікардія<sup>(735-737)</sup>. Щоб уникнути цих ефектів, рекомендується, щоб концентрація препарату в сироватці крові не перевищувала 3–4 мг/кг маси тіла, що, як правило, відповідає максимуму 200 мг для здорової дорослої людини<sup>(722, 726)</sup>. Теоретично кардіотоксичність кокаїну може посилюватись за рахунок його комбінації з адреналіном, але результати дослідження Pfleiderer and Brockbank<sup>(738)</sup> не підтверджують таке припущення. Дослідивши 30 пацієнтів, автори виявили, що у тих пацієнтів, які отримували комбіновані засоби, максимальна концентрація кокаїну в сироватці крові була нижчою. У дослідженні за участі 554 пацієнтів, яким виконувалась ЕХПП, Lee et al.<sup>(721)</sup> застосовували 25% пасту з кокаїном та 0,01% розчин адреналіну; дослідники спостерігали тахікардію у <10% учасників; випадків аритмій або інших побічних реакцій не було.

Було показано, що комбінована місцева лікарська форма лігнокаїну та оксиметазоліну не поступалась за ефективністю кокаїну з точки зору знебоління і вазоконстрикції<sup>(739, 740)</sup>. У дослідженні за участі дітей, яким виконували операції ФЕХПП, було показано, що стосовно судинозвужувальної дії оксиметазолін в якості монопрепарату настільки ж ефективний, як фенілефрин або кокаїн; застосування оксиметазоліну покращувало контроль кровотечі і видимість операційного поля<sup>(741)</sup>.

Щодо сили знеболювального ефекту, тетракаїн у поєднанні з оксиметазоліном навіть перевищував за ефективністю комбінацію лігнокаїну з оксиметазоліном або кокаїном<sup>(742, 743)</sup>. Однак у останньому дослідженні проводилось вимірювання порогів больових відчуттів, викликаних стимуляцією носової перетинки у здорових осіб, що може не відповідати тим умовам, які наявні під час хірургічної операції. Більше клінічне значення має той факт, що при проведенні інтраназальної антроскопії кокаїн виявився більш ефективним при безпосередньому порівнянні з лігнокаїном<sup>(744)</sup>.

У своєму дослідженні Javer et al.<sup>(745)</sup> показали, що інфільтраційна анестезія 2-3 мл комбінованого препарату 0,25% р-ну бупівакаїну + р-н адреналіну 1:200 000 (з одного боку) у порівнянні з р-ном натрію хлориду (з одного боку) давала незначуще зниження інтраопераційної крововтрати протягом ФЕХПП (n=46). РКД, у якому проводилось порівняння розчинів адреналіну концентрацією 1:200 000 і 1:100 000, також не виявило жодних відмінностей щодо об'єму крововтрати<sup>(746)</sup>; це вказує на той факт, що при використанні під час інфільтраційної анестезії адреналін в жодній концентрації не є настільки ж ефективним, як судинозвужувальні засоби. До того ж, Lee et al.<sup>(747)</sup> не змогли у своєму дослідженні виявити жодних відмінностей щодо об'єму крововтрати, коли вони порівнювали інфільтрацію із місцевим нанесенням 4-5 мл 1:100 000 р-ну адреналіну. Однак коли чотири концентрації адреналіну для місцевого застосування (по 20 мл кожної) порівняли між собою, Sarmiento et al.<sup>(729)</sup> продемонстрував гемостатичні переваги адреналіну в концентрації 1:2000 над розчинами нижчої концентрації.

Адреналін теж здатен спричиняти потенційні побічні ефекти з боку серцево-судинної системи, у тому числі — впливати на артеріальний тиск, викликати тахікардію та аритмію. Ці ефекти вивчали, застосовуючи під час операції ЕХПП інфільтрацію розчинами в концентрації 1:100 000–1:400 000, хоча досліджувані ефекти мали варіабельний характер: спостерігалось як збільшення,<sup>(746, 748, 749)</sup> так і зменшення<sup>(746, 750)</sup> показників частоти серцевих скорочень і артеріального тиску. Це пояснюється двофазним характером дії адреналіну, який спричиняє звуження судин у низьких концентраціях та вазодилатацію — у високих.

У той час як введення лігнокаїну (у дозі 4 мл 1% р-ну) не призводило до змін показників кровообігу<sup>(748, 749)</sup>, при додаванні 10-20 мкг адреналіну артеріальний тиск знижувався на 25-35%, а частота серцевих скорочень дещо зростала протягом перших двох хвилин після інфільтрації, але цей ефект носив транзиторний характер. Слід зазначити, що хоча до 21% з 1022 учасників дослідження мали тахікардію, жодних серйозних побічних ефектів не відмічалось.

*Керівна група EPOS рекомендує застосовувати тотальну внутрішньовенну анестезію (ТІВА) і вклати пацієнтів в зворотне положення Тренделенбурга під час операцій ендоскопічної хірургії приносних пазух.*

#### **6.2.4.2.3. Знеболювальні засоби**

Тотальну внутрішньовенну анестезію (ТІВА) було запропоновано в якості варіанту, альтернативного традиційній інгаляційній анестезії, оскільки при її застосуванні виникає фізіологічне зменшення фракції серцевого викиду, але при цьому немає небажаної периферійної вазодилатації, притаманної інгаляційній анестезії (ІА)<sup>(751)</sup>. Потенційно це сприяє кращій видимості операційного поля, але усім дослідженням, включеним до цього систематичного огляду, були притаманні серйозні обмеження, які призвели до неминучого висновку, що існує необхідність в проведенні досліджень більш високої якості<sup>(752)</sup> (таблиця 6.2.4.2.). У рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному Brunner et al.<sup>(753)</sup> порівнювали вплив ТІВА та ІА на візуалізацію операційного поля під час операції у пацієнтів, яким виконували операцію

ЕХПП при синуситі із сильно вираженим запальним процесом, який визначається або як наявність поліпозу носової порожнини та приносних пазух або індекс оцінки рентгенограм за системою Ланд-Маккей, що становить  $>12$ . Видимість оцінювали за 10-бальною Шкалою оцінки операційного поля за Вормальдом (Wormald Surgical Field Grading Scale).

Крім того, визначали крововтрату під час операції, ускладнення та зміни показників якості життя за шкалою SNOT-22. Наскільки можна було судити, ТІВА значущим чином покращувала показники ендоскопічної візуалізації та загальної крововтрати під час операції ЕХПП, але при цьому не спостерігалось відмінностей за часом операції, загальною тривалістю госпіталізації та у потребі у призначенні протиблювотних засобів після операції. Ні у одній з груп дослідження не спостерігалось жодних ускладнень або серйозних небажаних явищ.

Little et al.<sup>(754)</sup> провели РКД за участі 30 пацієнтів із добрим загальним станом здоров'я, яким виконувалась двобічна операція ЕХПП з приводу ХРС. Пацієнтів було рандомізовано для одержання підтримувальної анестезії (пропофол в/в) або інгаляційної анестезії (десфлуран). Було продемонстровано, що застосування ТІВА супроводжувалось статистично значущим зниженням середнього балу за Шкалою оцінки операційного поля за Вормальдом в порівнянні з десфлураном (4,21 у порівнянні із 5,53,  $p=0,024$ ). Середня оцінка за шкалою Voezaart також була нижче у групі ТІВА (2,18 у порівнянні із 2,76,  $p=0,034$ ). Додаткові критерії результативності, які включали тривалість операції, час до екстубації та розрахунковий об'єм крововтрати, не характеризувались статистично значущими відмінностями між двома досліджуваними групами.

Ці два дослідження<sup>(753, 754)</sup> підтверджують отримані раніше результати Wormald et al. які порівнювали ТІВА на основі пропофолу та реміфентанілу із препаратами для ІА (севофлуран і фентаніл) щодо впливу на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та стан операційного поля (за шкалою Voezaart). ТІВА покращувала стан операційного поля; при цьому також спостерігалось зниження як артеріального тиску, так і частоти серцевих скорочень<sup>(726)</sup>.

Більшість досліджень, включених до наступного огляду літератури, в якому порівнювали ТІВА та ІА, також вказували на покращення стану операційного поля і на зниження крововтрати<sup>(755)</sup>. У іншому більш нещодавньому мета-аналізі, проведеному Lu et al.<sup>(756)</sup>, було розглянуто 157 статей і виявлено 15 РКД (828 випадків ЕХПП), які відповідали встановленим авторами критеріям відбору. За даними зведеного аналізу, ТІВА були притаманні значуще кращі показники видимості операційного поля у порівнянні з ІА; висновки базувались на 10-бальних оцінкових шкалах ( $p=0,049$  для візуально-аналогової шкали;  $p=0,009$  для оцінки за шкалою Вормальда) і на 5-бальній оцінковій шкалі ( $p=0,002$  для оцінки за шкалою Voezaart). При застосуванні ТІВА спостерігалася значуще менша крововтрата ( $p=0,003$ ); окрім цього, не було значущих відмінностей щодо частоти серцевих скорочень, середнього артеріального тиску, тривалості оперативного втручання і анестезії.

Однак не усі дослідження свідчать про переваги ТІВА на ІА; зокрема, у роботі Beule et al.<sup>(757)</sup> не було виявлено переваг стосовно частоти серцевих скорочень, крововтрати та стану операційного поля. Ці автори також розглянули функцію тромбоцитів, яка в обох групах була порушена, але в групі пропофолу й фентанілу була гіршою.

Підвищення концентрації  $\text{CO}_2$  може потенційно чинити негативний вплив на інтенсивність кровотечі з операційного поля, оскільки, як відомо, цей газ викликає

розслаблення гладких м'язів і вазодилатацію. Однак Nekhendzy et al.<sup>(758)</sup> не спромоглися продемонструвати відмінностей щодо стану операційного поля або об'єму крововтрати під час операції ЕХПП при порівнянні пацієнтів з гіпер-, гіпо- або нормакапнією.

Контрольована гіпотензія — важливий інструмент для кращої візуалізації операційного поля<sup>(759)</sup>; у деяких дослідженнях для досягнення контрольованої гіпотензії під час операції ЕХПП використовували додаткові методи, такі як премедикація бета-блокаторами або інтраопераційні інфузії нітрогліцерину чи бета-блокаторів.

Знайшли своє застосування також й інші препарати, такі як  $\alpha 2$  агоністи, які використовуються або в якості заміни або на додачу до класичних препаратів для ТІВА (реміфентаніл і пропофол) через їхню здатність посилювати гіпотензивний ефект<sup>(760, 761)</sup>.

Таблиця 6.2.4.2. Дослідження, в яких наводиться опис методик анестезії при ендоскопічній хірургії приносних пазух.

Дослідження	Порівняння	Критерій оцінки результатів	n	Результати
Beule 2007 <sup>(757)</sup>	S/F пор. з P/F LM >12	ЧСС, крововтрата, функція тромбоцитів, стан операційного поля (ВАШ)	52	ЧСС:НЗВ Крововтрата: НЗВ Крововтрата/хв.: НЗВ Стан операційного поля: НЗВ Функція тромбоцитів: знижена в обох гр., гірша в гр. P/F
Eberhart 2003 <sup>(764)</sup>	ТІВА (P/R) пор. з ІА	АТ, ЧСС, стан операційного поля (ВАШ, сухість крововтрата)	90	АТ:НЗВ ТІВА: ЧСС нижче Стан операційного поля покращився Крововтрата: НЗВ
Nekhendzy 2007 <sup>(758)</sup>	Гіпер- пор. з гіпо- пор. з нормакапнією	Крововтрата Стан операційного поля	180	Крововтрата: НЗВ Стан операційного поля: НЗВ Група гіпокапнії: Більша потреба в гіпотензивних препаратах Збільшена крововтрата із збільшенням індексу оцінки КТ, тривалість операції
Tirelli 2004 <sup>(765)</sup>	ТІВА (P/R) пор. з І/F	АТ, ЧСС, операційного (Voezaart)	64	Стан операційного поля: кращий з ТІВА ЧСС, АТ: НЗВ (тенденція до зниження в групі ТІВА)
Wormald 2005 <sup>(726)</sup>	ТІВА (P/R) пор. з S/F	АТ, ЧСС, операційного (Voezaart)	56	ТІВА: Стан операційного поля: кращий Вираженість покращення незалежним чином корелювала з нижчими показниками АТ і ЧСС
Ahn 2008 <sup>(881)</sup>	S/R пор. з P/R	Нб, крововтрата Стан операційного поля Оцінка за LM	40	Висока оцінка за LM P/R забезпечує меншу крововтрату, кращий стан операційного поля
Kaygusuz 2008 <sup>(882)</sup>	D/R пор. з I/R	АТ, ЧСС, Крововтрата Стан операційного поля Час до екстубації	63	Крововтрата НЗВ Стан операційного поля НЗВ Час до екстубації менший з D/R
Yoo 2010 <sup>(883)</sup>	ТІВА (P/R) пор. з S/R пор. з D/R	АТ, ЧСС, операційного поля	60	АТ, ЧСС, стан операційного поля НЗВ
Brunner 2018 <sup>(753)</sup>	ТІВА (P/R) пор. з ІА (S/F) LM >12	Стан операційного поля (Wormald) Крововтрата Ускладнення SNOT 22	72	ТІВА: Стан операційного поля ((Wormald): кращий Крововтрата: нижча Ускладнення і оцінка за SNOT22: НЗВ

Little 2018 <sup>(754)</sup>	TIVA пор. з IA (D)	(P/R) Стан операційного поля 30 (Wormald і Boezaart)	TIVA: Стан операційного поля (Wormald і Boezaart): кращий
------------------------------	-----------------------	---	---

Препарати для внутрішньовенного введення: F — фентаніл; P — пропофол; R — реміфентаніл.  
Препарати для інгаляційного наркозу: D — десфлуран; I — ізофлуран; S — севофлуран, АТ — артеріальний тиск; КТ — комп'ютерна томографія; ЧСС — частота серцевих скорочень; LM — оцінка рентгенограм за системою Ланд-Маккей; НЗВ — немає значущої відмінності; TIVA — тотальна внутрішньовенна анестезія; ВАШ — візуально-аналогова шкала, Адаптовано за Timperley 2010<sup>(755)</sup>.

Мета-аналіз даних щодо 1148 пацієнтів, проведений Khosla et al.<sup>(762)</sup> у 2015 році, показав, що тотальна внутрішньовенна анестезія (TIVA) дає статистично значуще кращі результати, ніж звичайна збалансована анестезія; при цьому середня відмінність показників крововтрати становила 75,3 мл, показники передопераційного використання кортикостероїдів характеризувались статистично значущими перевагами над плацебо, а також спостерігалось покращення показників крововтрати на 28 мл.

У 2016 році Voonmark et al.<sup>(763)</sup> провели кокранівський огляд штучно викликаної (за допомогою пропофолу) гіпотензії під наркозом з приводу функціональної ендоскопічної хірургії приносних пазух (ФЕХПП). Лише чотири дослідження за участі 278 пацієнтів відповідали критеріям включення РКД; у цих дослідженнях проводилося порівняння пропофолу з іншими методиками гіпотензії, що застосовуються під час ФЕХПП, стосовно крововтрати і умов проведення операції у дорослих і у дітей<sup>(726, 764-766)</sup>. В якості основного критерію результативності розглядалась загальна крововтрата (ЗКВ). До інших критеріїв результативності належали якість операційного поля, тривалість операції, смертність протягом 24 годин, ускладнення і неспроможність досягнути цільових показників артеріального тиску. Контрольована гіпотензія, досягнута введенням пропофолу, не призвела до зменшення ЗКВ (у мілілітрах) порівняно з інгаляційними анестетиками — як у дітей (одне дослідження; 70 учасників; дуже низька якість доказової бази), так і у дорослих (одне дослідження; 88 учасників; середня якість доказової бази).

Введення пропофолу призводило до покращення стану операційного поля на менш ніж одну категорію за шкалою від 0 (повна відсутність кровотечі) до 5 (важка кровотеча) (різниця середніх: -0,64, 95% ДІ: від -0,91 до -0,37; чотири дослідження; 277 учасники; низька якість доказової бази), але при цьому не спостерігалось жодних відмінностей щодо тривалості операції (три дослідження; 214 учасники; низька якість доказової бази). Неспроможність знизити артеріальний тиск до цільових показників в групі пропофолу зустрічалась рідше (відношення ризиків неспроможності знизити тиск до потрібного рівня при застосуванні пропофолу — 0,24, 95% ДІ: від 0,09 до 0,66; одне дослідження; 88 учасників; середня якість доказової бази). Автори дійшли висновку, що використання пропофолу для досягнення контрольованої гіпотензії, ймовірно, покращує стан операційного поля, але вираженість ефекту невелика і контрольована гіпотензія за допомогою пропофолу не зменшувала ЗКВ і тривалість операції. Однак, враховуючи, що більшість досліджень включали невелику кількість учасників і забезпечували низьку якість доказової бази, одержані результати слід інтерпретувати з обережністю, а для одержання відповідей на поставлені питання необхідне проведення РКД з більшою статистичною потужністю.

Дексметомідин, один з таких нещодавно розроблених препаратів, — це високоселективний агоніст  $\alpha_2$ -рецепторів, який застосовується в поєднанні із загальною анестезією та високо оцінюється за стабільність своєї седативної, знеболювальної та гемодинамічної дії. Gupta et al.<sup>(767)</sup> провели порівняння двох груп з 25 пацієнтів.



Пацієнти в групі D отримували дексмететомідин в дозі 1 мкг/кг протягом 10 хв. з подальшою інфузією в дозі 0,4–0,7 мкг/кг/год., а пацієнти в групі C отримували таку ж кількість фізіологічного розчину.

Хірурги відмітили наявність ідеального операційного поля із мінімальною кровотечею та лише епізодичної необхідності вмикати вакуум-аспіратор у 21 (84%) пацієнтів в групі D. На противагу цьому, в групі C не було жодного такого пацієнта, незважаючи на низький системний артеріальний тиск.

Крім цього, пацієнти в групі D потребували застосування меншої дози ізофлурану для підтримання цільових показників систолічного артеріального тиску. Автори дійшли висновку, що дексмететомідин — це ефективний і безпечний препарат для забезпечення «сухого» операційного поля; крім того, йому властиві чисельні інші переваги, так як знеболюючий, седативний ефект та здатність зменшувати потребу у анестетиках. Йому притаманний також довший, але «плавніший» період виходу з наркозу. Однак Kim і співавтори<sup>(768)</sup> не виявили жодного значущого покращення стану операційного поля при застосуванні інфузій дексмететомідину порівняно з реміфентанілом, хоча проміжок часу до екстубації був значуще коротшим. У двох попередніх РКД<sup>(769, 770)</sup> було показано, що інфузії дексмететомідину мають певні переваги у тому випадку, коли операція ФЕХПП проводиться під місцевим знеболенням або коли застосовується седація при збереженій свідомості. Qiao et al.<sup>(771)</sup> показали, що цей препарат також ефективний у вигляді інтраназального дрібнодисперсного розпилення: спостерігається значуще зменшення крововтрати (медіанна величина 75 мл у порівнянні з 100 мл в контрольній групі), оптимізуючи таким чином візуалізацію операційного поля.

На противагу цьому, Karabayirli et al.<sup>(772)</sup> порівнювали дексмететомідин з реміфентанілом у двох групах з 25 пацієнтів. Між досліджуваними групами не було виявлено жодних відмінностей щодо таких показників, як об'єм крововтрати під час операції, стан операційного поля, потреба у введенні севофлурану, частота нудоти, блювання та необхідність у застосуванні додаткового знеболення. Автори цього дослідження дійшли висновку, що при застосуванні в якості препарату для контрольованої гіпотензії під час операції ФЕХПП дексмететомідин не мав додаткових переваг порівняно з реміфентанілом; застосування дексмететомідину характеризувалось більшою тривалістю виходу з наркозу та вищими показниками післяопераційної седації протягом першої години після операції.

Клонідин, інший препарат з групи агоністів  $\alpha_2$ -рецепторів, також може розглядатись з вищевказаною метою. Рандомізоване порівняння схем гіпотензивної анестезії на основі клонідину і реміфентанілу проводилося під час операції ЕХПП у пацієнтів з ХРСзНП і ХРСбезНП (n=47)<sup>(773)</sup>. Відеозаписи операції в «сліпому» режимі оцінював третій хірург, який не мав відношення до лікування даних пацієнтів. Значуще менший відсоток пацієнтів в групі клонідину мав оцінку за шкалою Voezaart вище ніж 2 бали; при цьому спостерігались значуще нижчі оцінки за шкалою Voezaart як на 60-й, так і на 120-й хвилині операції.

У систематичному огляді застосування препаратів-агоністів  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів у 13 РКД (n=896 пацієнтів) було проведено оцінку ефективності клонідину, дексмететомідину або обох препаратів<sup>(774)</sup>. Дані РКД незмінно вказують на те, що застосування агоністів  $\alpha_2$ -адренергічних рецепторів призводило до зменшення інтенсивності кровотечі та покращувало якість операційного поля під час операції ЕХПП. Однак інформація про небажані явища часто була відсутня.

У іншому РКД одноразове введення біспрололу фумарату в дозі 2,5 мг перед операцією, (кардіоселективний блокатор  $\beta_1$ -адренергічних рецепторів, який

застосовується для лікування артеріальної гіпертензії) також призводило до значущого зменшення крововтрати під час операції та покращувало видимість операційного поля під час операції ФЕХПП (n=50)<sup>(775)</sup>. За даними ще одного дослідження, інфузійне введення есмололу, іншого блокатора  $\beta$ 1-адренергічних рецепторів, також покращувало стан операційного поля під час севофлуранового наркозу протягом операції ФЕХПП<sup>(761)</sup>.

Інший метод досягнення контрольованої гіпотензії — інфузійне введення магнезю сульфату. За даними РКД, у якому проводилось порівняння магнезю сульфату, дилтіазему або фізіологічного розчину натрію хлориду (кожен розчин вводився струменево; n=45), спостерігалось значуще зниження крововтрати в обох групах активного препарату<sup>(776)</sup>.

Однак коли магнезю сульфат порівнювали з реміфентанілом протягом РКД за участі 104 пацієнтів, яким виконувалась ЕХПП, виявилось, що реміфентаніл більш ефективно знижував крововтрату під час операції, забезпечував кращу видимість операційного поля, дозволяв зменшити тривалість операції, та забезпечував швидший вихід з наркозу із мінімальною післяопераційною седацією, що дозволяло виконувати ЕХПП як амбулаторне хірургічне втручання<sup>(777)</sup>.

Хоча контрольована гіпотензія — це важливий інструмент для створення оптимального операційного поля, його системні ефекти вимагають ретельного спостереження і відповідного коригування з боку анестезіологічної бригади протягом хірургічного втручання. Слід також визнати, що інтраопераційна гіпотензія може бути провідним фактором ризику декількох ускладнень, спричинених пошкодженням ефекторних органів, таких як інсульт в периопераційному періоді, когнітивна дисфункція та ниркова недостатність. Таким чином, її рівень слід встановлювати із врахуванням рівнів ризиків, притаманних кожному окремо взятому пацієнту.

У дослідженні POISE<sup>(778)</sup> було встановлено вплив показників периопераційної гемодинаміки на ускладнення після операції. У цьому дослідженні підкреслено вищі показники частоти післяопераційних інсультів у пацієнтів, що отримували препарати  $\beta$ -блокаторів, можливо внаслідок викликаної ними артеріальної гіпотензії. Vijker et al.<sup>(779)</sup> розглянули взаємозв'язок між інтраопераційною артеріальною гіпотензією та виникненням інсультів у післяопераційному періоді; автори встановили, що зменшення середнього артеріального тиску більш ніж на 30% від початкового рівня і сукупна тривалість таких епізодів були пов'язані із підвищеним ризиком виникнення інсульту у післяопераційному періоді. У ще одному дослідженні Futier et al.<sup>(780)</sup> показали, що методика інтраопераційного керування показниками артеріального тиску, яка орієнтується на встановлений в індивідуальному порядку рівень систолічного артеріального тиску відповідно до АТ у даного пацієнта в стані спокою, сприяє зменшенню проявів органної дисфункції і неврологічних ускладнень в післяопераційному періоді.

У своїй роботі Di Mauro et al.<sup>(781)</sup> вивчали роль інтраопераційної варіабельності ударного (систолічного) об'єму серця на кровотечу під час операції ФЕХПП у 55 пацієнтів, АСК I – III. Інтенсивність кровотечі під час операції оцінювали за шкалою Voezart та за цілою низкою показників гемодинаміки; було виявлено лише негативну кореляцію між інтенсивністю кровотечі під час операції та варіабельністю ударного об'єму серця (УОС). До того ж, було встановлено оптимальне порогове значення УОС — 12,5%, яке дозволяє віддиференціювати групу пацієнтів з кращою оглядовістю операційного поля від групи з найгіршою оглядовістю.

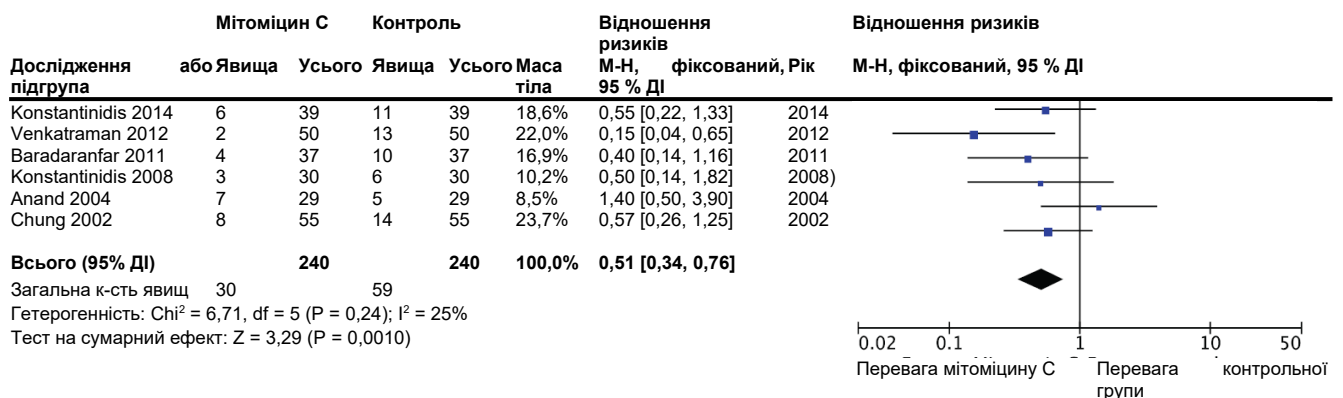
Назагал, стан пацієнта перед операцією, особливі технічні потреби хірурга і ступінь вразливості ефекторних органів — всі ці фактори необхідно враховувати,

розробляючи план периопераційного керування показниками артеріального тиску. Індивідуальне планування цільових периопераційних гемодинамічних показників, яке ґрунтується на тісній співпраці між хірургом і анестезіологом та поєднане із точним та постійним моніторингом фізіологічних показників, має вирішальне значення.

Нарешті, деякі інші аспекти, такі як анестезіологічне забезпечення, також можуть впливати на стан операційного поля. Gilbey et al.<sup>(782)</sup> провели дослідження на невеликій когорті з 22 пацієнтів, яким виконувалась ФЕХПП під загальним наркозом; цим пацієнтам у випадковому порядку було призначено один з двох режимів ШВЛ: високочастотна струменева штучна вентиляція легенів (ВЧС-ШВЛ) або переміжна примусова вентиляція з позитивним тиском (ППВПТ).

Коли дійшло до оцінки якості операційного поля (за шкалою Boezaart) та загального об'єму крововтрати, ВЧС-ШВЛ значущим чином знижувала інтенсивність кровотечі під час операції і, таким чином, значуще покращувала якість хірургічного поля. Можливо це було зумовлено збільшенням венозного відтоку внаслідок нижчого тиску у грудній клітці, що призводило до зменшення кровотечі та покращення умов проведення операції.

Рисунок 6.2.4.4. Лісова діаграма впливу мітоміцину на утворення шварт після операцій на приносних пазухах в порівнянні з контрольною групою.



Застосування глоткових тампонів під час операції ФЕХПП не супроводжувалось посиленням післяопераційного болю, нудоти або блювання<sup>(783)</sup> порівняно з відсутністю тампонів, тоді як у одному РКД за участі 47 пацієнтів було виявлено переваги тампонування носоглотки у порівнянні з тампонуванням гортанної частини глотки<sup>(784)</sup>, але потреба у застосуванні тампонів будь-якого типу великою мірою відпала через застосування гортанної маски<sup>(785)</sup>.

### 6.2.4.3. Десмопресин

Переваги інтраназального застосування десмопресину, за допомогою якого досягнуто таких результатів, як і при застосуванні кортикостероїдів під час операції ЕХПП, було продемонстровано у нещодавно проведеному РКД<sup>(786, 787)</sup>.

### 6.2.4.4. Транексамова кислота

Застосування транексамової кислоти в периопераційному періоді вивчали у семи плацебо-контрольованих РКД за участі 562 пацієнтів, результати якого було розглянуто у систематичному огляді від 2019 р.<sup>(788)</sup> Такі показники, як тривалість операції (стандартизована різниця середніх (СРС) = -0,60) та інтраопераційна крововтрата (СРС = -0,66) в групі транексамової кислоти були статистично значуще нижчими, ніж в групі плацебо. При цьому в групах активного препарату спостерігалось зменшення крововтрати понад 100 мл. Показники якості операційного поля і задоволеності хірурга

перебігом операції в групі досліджуваного лікування були статистично значуще вищими, ніж в групі плацебо. На противагу цьому, у вищезгаданих двох групах не спостерігалось жодних значущих відмінностей щодо показників гемодинаміки та коагулограми; транексамова кислота не мала значущого впливу на частоту тромботичних ускладнень у порівнянні із плацебо. Через відносно невелику кількість пацієнтів, включених до РКД, існує ймовірність пропустити важливі відмінності щодо рідкісних небажаних явищ. За даними великого популяційного когортного дослідження за участі майже 45 000 пацієнтів, яким було виконано операцію ендопротезування кульшового суглобу, якій притаманний високий ризик тромбоемболічних ускладнень, були відсутні відмінності щодо ризику тромбоемболічних або серцево-судинних ускладнень або смерті<sup>(789)</sup>. Попри відсутність подібних досліджень саме при хірургічних втручаннях на приносних пазухах, слід очікувати, що відсутність підвищення ризику повинна бути такою ж, як і у випадку ендопротезування кульшового суглоба.

У одному дослідженні, в якому розглядався вплив внутрішньовенного введення транексамової кислоти (ТЕК) та епсилон-амінокапронової кислоти (еАМК) на показники кровотечі і якості операційного поля під час операції ФЕХПП, в групах ТЕК і еАМК спостерігалися схожі покращення таких показників, як тривалість операції та об'єм крововтрати у порівнянні із контрольною групою. Рівень гемоглобіну після операції в контрольній групі був значно нижчим порівняно з групою ТЕК і групою еАМК. В обидвох групах активного препарату (ТЕК і еАМК) спостерігалось співставне покращення якості операційного поля; при цьому більшість пацієнтів було класифіковано як «ступінь 1» та «ступінь 2» за шкалою Voezaart, в той час як у контрольній групі більшість пацієнтів було класифіковано як «ступінь 3»<sup>(790)</sup>.

#### 6.2.4.5. Мітоміцин

Мітоміцин С — це антибіотик, виділений з бульйону *Streptomyces caespitosus*; цей препарат діє як алкілюючий засіб і здатен гальмувати синтез ДНК. Крім того, було виявлено здатність цього препарату пригнічувати проліферацію та активність фібробластів, що може сприяти зменшенню утворення рубців. Місцево мітоміцин застосовують у найрізноманітніших локалізаціях в оториноларингологічній хірургії, наприклад, у вухах, гортані та при ендоскопічній хірургії приносних пазух. Для оцінки впливу мітоміцину С на формування шварт після хірургічних втручань на приносних пазухах було проведено значну кількість рандомізованих контрольованих досліджень<sup>(791-799)</sup>. У більшості досліджень застосовували мітоміцин в дозі 0,4 або 0,5 мг/мл, який закладали у відповідну пазуху на 4-5 хвилин, використовуючи «носій», наприклад, ватні кульки, нейрохірургічні прокладки або отологічні тампони (наприклад, типу Otowick). Оцінку стану пацієнтів проводили в проміжку від одного тижня до (в середньому) 15 місяців. Шість досліджень відповідали критеріям включення до мета-аналізу: спостерігався значущий позитивний вплив мітоміцину у порівнянні з контролем на утворення шварт після операцій на приносних пазухах (ВР = 0,51; ДІ: 0,34 0 0,76), 480 пацієнтів, шість досліджень,  $p=0,001$ ) (рисунок 6.2.4.4.). Однак у деяких дослідженнях ця різниця з плином часу ставала все меншою<sup>(798)</sup>.

У двох дослідженнях проводилась оцінка на предмет того, чи може застосування мітоміцину запобігти утворенню стенозу<sup>(793, 795)</sup>. Автори обидвох досліджень дійшли висновку, що застосування мітоміцину протягом тривалого періоду часу не спроможне збільшити відносний розмір отвору.

Не спостерігалось жодних небажаних явищ.

Висновки: Місцеві аплікації з мітоміцином тривалістю 4-5 хвилин наприкінці операції попереджають утворення шварт у порівнянні із контрольною групою, але неспроможні збільшити відносний розмір отвору протягом тривалого часу.

Не спостерігалось жодних небажаних явищ. Виходячи з якості наявної доказової бази, керівна група EPOS2020 рекомендує застосовувати мітоміцин для профілактики утворення шварт після хірургічних втручань на приносних пазухах.

#### **6.2.4.6. Висновок**

Наявні дані 1 рівня доказовості, які свідчать, що передопераційні ін'єкції місцевих анестетиків та судинозвужувальних засобів у великий піднебінний канал призводять до зменшення інтенсивності кровотечі під час операції ЕХПП; при цьому концентрація адреналіну 1:80 000 є найбільш ефективною. При місцевому застосуванні адреналін в концентрації 1:2000 виявляв гемостатичну перевагу над нижчими концентраціями адреналіну.

Менш чітка доказова база наявна щодо питання, чи мають комбіновані схеми «кокаїн/ лігнокаїн + оксиметазолін» або «тетракаїн + оксиметазолін» перевагу над місцевою анестезією і вазоконстрикцією. Наявні дані 1 рівня доказовості, які свідчать про те, що такі прості заходи, як укладання пацієнта у зворотне положення Тренделенбурга, а також складніші, такі як контрольована гіпотензія за умови застосування індивідуального підходу до пацієнта можуть успішно зменшувати інтенсивність кровотеч під час операції. Використання пропофолу для досягнення контрольованої гіпотензії, ймовірно, покращує стан операційного поля, але вираженість ефекту невелика, тоді як наявні дані 1 рівня доказовості стосовно того, що агоністи  $\alpha$ 2-адренорецепторів зменшують інтенсивність кровотечі та покращують якість операційного поля під час операцій ЕХПП. Однак назагал, за даними літератури, ТІВА більш результативно, ніж ІА, сприяє покращенню якості операційного поля та зменшенню крововтрати.

Виходячи з наведених вище даних, керівна група EPOS рекомендує застосовувати тотальну внутрішньовенну анестезію (ТІВА) і вклати пацієнтів в зворотне положення Тренделенбурга під час операцій ендоскопічної хірургії приносних пазух. Якість наявної доказової бази не дає можливості рекомендувати якісь конкретні місцеві анестетики і судинозвужувальні засоби в якості найкращих.

### **6.2.5. Інформована згода/інформація для пацієнта при ХРС**

#### **6.2.5.1. Інформована згода у клінічній практиці**

**Інформована згода** — це «процес одержання дозволу перед проведенням у тієї чи іншої особи будь-якого медичного втручання (або дозволу на розкриття її персональних даних)».

Щоб згода була дійсною, вона повинна бути добровільною та поінформованою, а особа, яка дає таку згоду, повинна мати можливість прийняти відповідне рішення. Це означає, що процес прийняття рішення щодо такої згоди не може зазнавати впливу у вигляді тиску з боку інших осіб, і що така особа повинна розуміти надану їй інформацію. Потенційний пацієнт повинен отримати інформацію про переваги та ризики, пов'язані з лікуванням, про те, чи існують альтернативні методи лікування, та що буде, якщо таке лікування не проводитиметься.

Принцип згоди є важливою складовою медичної етики та міжнародного права в галузі прав людини; цей принцип має вагомий медико-правові наслідки. Ці міркування стають дедалі більш доречними із стрімким розвитком такої новітньої галузі, як геноміка<sup>(800)</sup>. Lynn-Macrae et al.<sup>(801)</sup> виявили проблеми щодо інформованої згоди у 37% з 41 медико-юридичного випадку, що стосувався ЕХПП; протягом наступних 10 років цей

показник залишався на рівні 27%<sup>(802)</sup>. Із появою прецизійної або персоналізованої медицини значення процесів взаємодії пацієнта з лікарем істотно зросло, що є особливо доречним у випадку лікування хронічного риносинуситу<sup>(803)</sup>. У Великій Британії від 2015 року набув чинності нормативний акт під назвою «Обов'язок відвертості», який зобов'язує усіх працівників сфери охорони здоров'я «бути відкритими і чесними з пацієнтами та їхніми близькими, коли щось піде не так, і коли такий випадок заподіяв значну шкоду чи може завдати такої шкоди у майбутньому», навіть якщо на даний момент цього ще не сталося<sup>(804)</sup>. Ці міркування також значною мірою вплинули на одержання інформованої згоди. Інформована згода поширюється на всі методи лікування, як медикаментозного, так і на хірургічного, але саме хірургічні операції у відповідній літературі згадуються частіше, адже їх особливість полягає в тому, що одразу видно, чи дотримано належного співвідношення користі та ризику<sup>(805)</sup>.

Наскільки наведений опис тієї чи іншої операції детальний, значно різниться в залежності від конкретної країни та від конкретного медичного закладу<sup>(806, 807)</sup>. В якості традиційного підходу часто розглядається стандарт «розважливого пацієнта», який передбачає, що хірург «викладає на стіл» усі фактори ризику, які розважливий (у межах розумного) пацієнт може вважати істотними для прийняття рішення погодитись на те чи інше втручання, чи відмовитись від нього<sup>(807, 808)</sup>.

Коли хірург обговорює з пацієнтом ендоскопічну операцію з приводу ХРС, тобто з приводу захворювання, яке по суті не є загрозливим для життя, можливі ускладнення операції можуть коливатись в діапазоні від незначних до катастрофічних; раніше процес одержання інформованої згоди в таких випадках був досить непростим. За даними опитування, яке було проведено в США близько 20 років тому, 60% опитаних хірургів обговорюють зі своїми пацієнтами такі доопераційні фактори ризику, ймовірність виникнення яких становить 1% або більше<sup>(806)</sup>. Якщо детальніше, більшість хірургів згадала про підтікання СМР (99%), кровотечі (97%), пошкодження очниці (97%) і інфекції (85%), в той час як 40% згадали про розлади нюху; часто також згадувались порушення мозкового кровообігу (18%), інфаркт міокарда (8%) і смерть (28%).

В останнє десятиліття розвинувся підхід, який більшою мірою «орієнтований на пацієнта», відколи дослідження показали, що більшість пацієнтів, яким виконуються ЛОР-процедури, очікують, що їх повідомлять про всі можливі ускладнення<sup>(808, 809)</sup> (див. розділ 6.2.1.20.). Цікаво, коли Wolf et al. повторили своє опитування у пацієнтів, 69% хотіли б бути поінформованими про будь-які ризики, що виникають з частотою 1% або більше, але щодо конкретних видів ускладнень, 83% хотіли дізнатися про пошкодження очниці та підтікання СМР, 76% — про ревізійні хірургічні втручання, 74% — про розлади нюху,

73% — про кровотечі та інфаркт міокарда та 72% — про порушення мозкового кровообігу, що вказує на невідповідність у пріоритетах<sup>(807)</sup>.

У Великій Британії вирок суду за справою «Монтгомері проти Ланаркширської ради охорони здоров'я» від 2015 р.<sup>(810)</sup> визначив, що до операції пацієнти повинні мати усю наявну інформацію, а не лише те, що лікар вважає за доцільне їм повідомити. Певною мірою ця юридична вимога роз'яснювати будь-які ускладнення спрощує ситуацію, проте психоемоційне навантаження на пацієнта при цьому суттєво зростає. Також хірург повинен обговорювати свої власні результати, — як успішність, так і ускладнення в контексті своїх колег.

Дослідження показали, що на процес інформованої згоди впливають вік та рівень освіти пацієнта; більша освіченість та молодший вік сприяють кращому розумінню та запам'ятовуванню наданої інформації.<sup>(809, 811-814)</sup> Аналогічним чином, ці фактори також

зумовлюють більше бажання дізнатись про ті ускладнення, які трапляються найрідше, незалежно від їх важкості<sup>(812)</sup>.

Як би ретельно не проводився процес одержання інформованої згоди, через відносно короткий проміжок часу чимало пацієнтів вже мало що пам'ятають з наданої їм інформації; ця обставина може відігравати значну роль у тому випадку, коли одержання інформованої згоди і виконання планового хірургічного втручання відділяє значний проміжок часу<sup>(808, 809, 815)</sup>. Aremu et al.<sup>(816)</sup> показали, що лише 51% пацієнтів змогли згадати ускладнення поширених ЛОР-втручань, у тому числі з приводу ХРС, через проміжок середньою тривалістю у 21 день. Цей показник значущим чином зростав, до 62%, якщо пацієнту паралельно видавали на руки брошуру. Кількість часу, приділеного на процес одержання інформованої згоди на хірургічне втручання, також є важливим прогностичним фактором того, що пацієнт належним чином зрозуміє інформацію, яка йому надається; максимальний ефект спостерігався, коли тривалість такої бесіди складала від 15 до 30 хвилин, хоча у цьому дослідженні розглядалися операції не ЛОР-профілю<sup>(817)</sup>.

З тими лікарями, яких їхні пацієнти сприймають як щиро зацікавлених, доступних і відкритих до спілкування (принаймні в галузі акушерства), найрідше судяться<sup>(818)</sup>. В США та у деяких інших країнах світу чимало лікарів мають звичку призначати пацієнтам короткий візит незадовго до операції, щоб отримати інформовану згоду; метою цього візиту є забезпечити, щоб пацієнт краще запам'ятав пов'язані із втручанням ризики. В інших випадках інформовану згоду одержують у день операції, хоча в деяких країнах, зокрема у Великій Британії, лікарям рекомендують або навіть зобов'язують їх одержувати згоду більш ніж за 24 години до операції. Безперечно, що у будь-якому випадку така згода має бути одержана до того, як пацієнту введуть премедикацію в день проведення оперативного втручання.

Певна частина пацієнтів, величина якої коливається в широких межах (8–66%), шукає додаткову інформацію в інших джерелах, чому зараз великою мірою сприяє доступ до мережі Інтернет<sup>(808, 809)</sup>. Хоча у всесвітній мережі часом зустрічаються неправдиві відомості, деякі проблеми, пов'язані з одержанням інформованої згоди можуть знайти вирішення завдяки використанню сучасних інформаційних технологій. Порівняно з контрольною групою, у пацієнтів, які пройшли освітній модуль інформованої згоди з мультимедійною підтримкою, спостерігалось значуще покращення раннього загального запам'ятовування факторів ризику. Проте через 3-4 тижні цієї різниці вже не було<sup>(819)</sup>. Незалежно від того, як організовано процес одержання інформованої згоди, його ефективність великою мірою зростає за умови ретельного ведення записів та застосування індивідуальних контрольних списків, т. зв. «чек-лістів», які радять чимало авторів<sup>(820)</sup>. Vagnall і співавтори<sup>(821)</sup> провели систематичний огляд літератури щодо процесу одержання інформованої згоди, поєднаного із напівструктурованими бесідами. Метою їх дослідження було виявити основні складові процесу одержання інформованої згоди на проведення хірургічного втручання. Було ідентифіковано 33 компоненти; з них найчастіше цитувались такі компоненти, як пояснення діагнозу та операції, загальні та специфічні ризики; оцінка того, чи розумові здібності пацієнта дозволяють йому надати інформовану згоду та пропонування пацієнтові альтернативних варіантів. До менш поширених компонентів відносились розкриття результатів виконання того ж самого втручання окремими хірургами та інші питання. Було підкреслено потребу в кращій підготовці у цій галузі. Члени експертної групи EPOS надавали коментарі стосовно процедур одержання інформованої згоди, які діють у їх відповідних країнах. У наступних країнах відповідні системи та нормативно-

правова база були подібними до тих, що чинні у Великій Британії: Австралія, Канада, Китай, Нова Зеландія, Сингапур та США.

У Швеції та Данії немає обов'язкової вимоги, щоб пацієнт перед проведенням хірургічного втручання надавав письмову згоду. Це також має місце у Нідерландах, де за урегулювання прав пацієнта відповідає Закон Королівства Нідерланди про угоду щодо медичного лікування (WGBO). Цей закон говорить про те, що пацієнти мають право на інформацію та що вони мають надати дозвіл на лікування. Нормативно-правовий акт WGBO також врегульовує питання персональних даних пацієнта, право на «другу думку», право пацієнтів бачити свою власну медичну документацію і врегульовує питання представлення інтересів пацієнта, якщо пацієнт не здатен самостійно приймати рішення. Окрім цього, WGBO вимагає від медичних працівників вести медичну документацію, у тому числі документувати процес одержання інформованої згоди, але даний закон не дає чітких вказівок на рахунок того, що саме слід обговорювати з пацієнтом або про ускладнення з яким процентом частоти слід обов'язково згадати. Подібним чином, в Греції та в Данії немає єдиного загальнодержавного стандарту документування процесу одержання інформованої згоди; зазвичай з пацієнтами обговорюють ті ускладнення, які виникають з частотою більше 1%. Що ж до Великої Британії, обов'язкова умова — щоб пацієнт надав згоду на втручання не менш ніж за 24 години до початку операції. У деяких країнах, наприклад, у Бразилії та Іспанії, національні асоціації ЛОР-спеціалістів надають своїм членам шаблони форми інформованої згоди; часто до складання таких документів залучають юристів. Такі документи часто містять пояснення щодо операції (показання, техніка, наслідки операції, можливі ускладнення та післяопераційний догляд). Цю форму підписують і пацієнт, і хірург. Чимало країн прийняли в якості нормативного документу контрольний список ВООЗ [www. WHO.int], в якому вимагається, аби інформована згода надавалася обома сторонами, без чого операція відбутись не може. В Іспанії не завжди вважається, що підписаної інформованої згоди достатньо; в деяких судових справах необхідно надати докази фізичної взаємодії між пацієнтом та лікарем. Як результат, лікарям настійно рекомендується власноруч записувати на формі коментарі до бесіди з пацієнтом, яка відбулася.

У більшості форм інформованої згоди містяться спеціальні розділи для неповнолітніх / батьків / опікунів та іншомовних пацієнтів, осіб із розладами мови та/або неписьменних. У випадку дітей в деяких країнах, таких як Греція, вимагається наявність підпису обох батьків. У випадку іншомовних пацієнтів вимагається наявність імені та підпису перекладача, який засвідчує, що пацієнт зрозумів сутність пропонуваного йому втручання.

Деякі учасники опитування вказують на те, що відколи Європейський Союз у травні 2018 р. запровадив GDPR (Загальне положення ЄС про захист персональних даних), працювати з документацією щодо інформованої згоди пацієнтів стало складніше, особливо якщо мова йде про будь-які клінічні дослідження<sup>(822, 823)</sup>.

#### **6.2.5.2. Інформована згода у дослідницькій діяльності**

Після Гельсінкської декларації, прийнятої у 1975 р.<sup>(824)</sup>, наступним важливим етапом у захисті пацієнтів, які добровільно погоджуються на участь у медичних наукових дослідженнях, стало запровадження настанов Належної клінічної практики Міжнародної конференції з гармонізації 1996 р.<sup>(825)</sup>. Що стосується процесу одержання згоди в рамках цього документу, Настанови визначають наступні параметри:

*«У будь-якому дослідженні за участі людини кожен потенційний учасник дослідження повинен бути адекватно поінформований про цілі, методи, передбачувані*



*переваги та потенційні небезпеки дослідження, та про дискомфорт, який може спричинити участь у ньому. Його (її) слід повідомити про те, що він (вона) має право відмовитися від участі у дослідженні, та що він (вона) може у будь-який момент відкликати свою згоду на участь у цьому дослідженні. Згодом лікар повинен одержати добровільну інформовану згоду такої особи на участь у дослідженні, бажано у письмовому вигляді».*

*При одержанні інформованої згоди на участь у дослідженні лікар повинен бути особливо обережним у тих випадках, коли суб'єкт знаходиться у залежному від лікаря стані, або може надати згоду під примусом. У таких випадках одержання інформованої згоди повинно проводитись лікарем, який не бере участі у проведенні дослідження і повністю вільний від таких офіційних взаємин».*

*«У випадку недієздатності пацієнта інформовану згоду слід одержувати від законного опікуна у відповідності до національного законодавства. У випадках, коли фізична або розумова недієздатність унеможливує одержання інформованої згоди, або якщо потенційний учасник дослідження є неповнолітньою особою, тоді, відповідно до національного законодавства, дозвіл відповідального родича замінює згоду вищезгаданої особи. Завжди, коли неповнолітня дитина фактично є в змозі надати згоду, на додачу до згоди законного представника/опікуна неповнолітньої особи необхідно отримати згоду неповнолітньої особи».*

У деяких юрисдикціях в США згода дитини має специфічну назву «згода неповнолітньої особи» (англ. «assent»); зазвичай такий документ отримують від дітей віком старше семи років.

У майбутній діагностиці та науковій роботі, особливо в галузі генетики та геноміки, за умов, коли можливий обмін великими масивами даних чи їх публікація, захист персональних даних є обов'язковим; цьому питанню було присвячено цілу низку публікацій<sup>(826-830)</sup>.

### **Витяг з Настанов МКГ Е6 з Належної клінічної практики:**

#### **Роз'яснення інформованої згоди**

Як бесіда щодо інформованої згоди, так і форма інформованої згоди у письмовому вигляді, а також будь-яка інша письмова чи друкована інформація, яка надається потенційним учасникам дослідження, повинна містити роз'яснення наступного:

- а) Що це дослідження передбачає науково-дослідну діяльність.
- б) Мета дослідження.
- в) Досліджуване(-і) (методи) лікування і ймовірність випадкового розподілу для отримання кожного з видів лікування.
- г) Процедури дослідження, які необхідно виконувати, у тому числі усі інвазивні процедури.
- г) Обов'язки учасника дослідження.
- д) Ті аспекти дослідження, які носять експериментальний характер.
- е) Обґрунтовано передбачувані ризики або незручності для учасника дослідження та, коли це може бути застосовано, для ембріона, плоду або для дитини на грудному вигодовуванні.
- є) Обґрунтовано очікувана користь від участі у дослідженні. Якщо характер дослідження не передбачає одержання пацієнтом жодної клінічної користі, про це учасника дослідження слід повідомити.
- ж) Альтернативна(-і) процедура(-і) чи курс(-и) лікування, які можуть бути доступні пацієнтові, та важливі потенційні переваги і ризики, пов'язані з їх застосуванням.

з) Грошове відшкодування і/або лікування, на яке пацієнт може претендувати у випадку завдання шкоди здоров'ю, пов'язаної з участю у дослідженні.

и) Очікуваний розмір винагороди\*, якщо така передбачена, яка за участь у дослідженні.

і) Очікуваний розмір витрат, якщо такі передбачені, пов'язаних із участю у дослідженні.

ї) Твердження про те, що участь у дослідженні є добровільною і що (потенційний) учасник дослідження може в будь-який момент відмовитись від участі у дослідженні або вийти з нього, і що відмова від участі у дослідженні не потягне за собою жодних фінансових санкцій або втрати пільг, на які ця особа мала б право в іншому випадку.

й) Твердження про те, що особа(-и), яка(-и) здійснюють моніторинг і аудит дослідження, члени Експертної ради медичного закладу (ЕРМЗ)/Незалежної комісії з питань етики (НКЕ)\*\*, а також представники вповноважених органів матимуть безпосередній доступ до оригіналів медичної документації учасника дослідження з метою перевірки належності процедур клінічного дослідження та/або його даних; при цьому не буде порушуватись конфіденційність учасника дослідження, у межах, обумовлених чинною нормативно-правовою базою, а також твердження про те, що підписуючи письмову форму інформованої згоди, учасник дослідження або його (її) законний представник дає згоду на вищезгаданий доступ до даних.

к) Твердження про те, що будь-які записи/документи, за якими можливо встановити особу учасника дослідження, будуть зберігатися як конфіденційні, і що у межах, обумовлених чинною нормативно-правовою базою, така інформація оприлюднюватись не буде. У разі публікації результатів дослідження інформація щодо особи учасника дослідження не розголошуватиметься.

л) Твердження про те, що учасника дослідження або його (її) законного представника буде своєчасно повідомлено у разі появи нової інформації, яка може вплинути на його (її) готовність продовжувати участь у дослідженні.

м) Контактні дані особи (осіб), яка(-и) можуть надати більш детальну інформацію стосовно даного дослідження та прав учасників дослідження, а також контактні дані особи (осіб), з якою(-ими) слід зв'язатись у випадку завдання шкоди здоров'ю, пов'язаної з участю у дослідженні.

н) Передбачувані обставини та/або причини, через які участь даної особи у дослідженні може бути припинено.

о) Очікувана тривалість участі даної особи у дослідженні.

п) Приблизна кількість осіб, що братимуть участь у дослідженні.

\* N.B.: У деяких країнах, наприклад, у Іспанії, не дозволяється проводити виплати учасникам клінічних досліджень.

\*\* Схожі за змістом документи готуються і інших країнах та стосуються відповідних уповноважених органів, таких як FDA (Управління з нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів) в США.

#### **6.2.6. Підготовка хірургів**

Як і у випадку інших хірургічних спеціальностей, опанування техніки ФЕХПП передбачає самостійне навчання із застосуванням різних матеріалів, від підручників до інтернет-ресурсів (анатомія, патологічна фізіологія, тощо), відвідування лекцій, клінічних обходів, курсів підвищення кваліфікації та відпрацювання практичних навичок на фізичних моделях<sup>(831)</sup>.

Застосування аудіовізуальних технологій під час операцій ФЕХПП дає можливість стажерам спостерігати за роботою своїх наставників на екрані, що компенсує їм

неможливість асистувати, як це прийнято під час «відкритих» операцій<sup>(832)</sup>. Окрім цього, наставники можуть бачити на екрані кожен крок операції, яку виконують їх підопічні, і давати зосереджені команди та вказівки. Mesangial et al. запропонували стандартний термінологічний набір команд, який може полегшити розуміння стажерами, що їм слід робити, щоб чітко виконувати окремі «кроки» хірургічної операції<sup>(833)</sup>.

Суттєва додаткова підмога до навчання з аудіовізуальною підтримкою — це застосування інтраопераційної навігації, яка дозволить інтегрувати знання ендоскопічної та КТ-анатомії. Це особливо важливо у випадку ХРСзНП, де анатомічні співвідношення у носовій порожнині та у приносних пазухах можуть бути спотворені як патологічним процесом, так і наслідками попередніх оперативних втручань. Було показано, що покращувалось відчуття напрямку та здатність до орієнтації під час операції, що є критичним фактором успішної підготовки хірурга<sup>(834)</sup>. Однак слід враховувати можливість надмірної впевненості у своїх силах, залежності від системи та завищену оцінку ризиків, що особливо притаманно недосвідченим хірургам<sup>(835)</sup>.

Техніку функціональних ендоскопічних втручань на додаткових носових пазухах можна в подальшому відпрацьовувати на трупах<sup>(836)</sup>. Розуміння того, як анатомія носової порожнини та приносних пазух виглядає через ендоскоп є надзвичайно важливим. Зокрема, свіжозаморожені трупи забезпечують оптимальну симуляцію реального хірургічного втручання, хоча імітувати поліпозну тканину у трупа, звісно, неможливо. Однак на трупах можна навчитись працювати хірургічними інструментами з електричним приводом і розпізнавати потенційні ускладнення. Секційний матеріал можна вивчати найрізноманітнішими способами (наприклад, проводити КТ до і після операції), що дозволить ще більше покращити результативність навчання хірургів-початківців<sup>(837)</sup>. До недоліків операцій на трупному матеріалі відноситься його висока вартість і обмежена доступність у деяких клініках і країнах. Не зважаючи на це, по всьому світу проводиться велика кількість секційних курсів.

Більш доступна і дешевша альтернатива секційному трупному матеріалу людини — тваринні моделі, наприклад голови овець або ягнят, синтетичні моделі голови людини і навчальні хірургічні симулятори<sup>(838)</sup>. Незважаючи на те що анатомія приносних пазух у вівці відрізняється від людської, наявні схожі риси підходять для відпрацювання хірургічних навичок, роботи з інструментами, візуалізації і орієнтації ендоскопа, а також окремих кроків хірургічного доступу; цей матеріал особливо цінний, коли при роботі з ним застосовується методика стандартизованого покрокового навчання<sup>(839-841)</sup>.

Окрім секційного трупного матеріалу, запропоновано синтетичні моделі голови людини з імітацією носової порожнини та приносних пазух, такі як S.I.M.O.N.T., тобто модель приносних пазух «Ото-ріно-нейротрейнер» (Sinus Model OtorrinoNeuroTrainer). Спеціально для навчання ендоскопічній хірургії приносних пазух було розроблено силіконові/пластикові моделі, при створенні яких спирались на дані КТ-анатомії<sup>(842)</sup>.

Основна перевага таких моделей — доступність і відтворюваність, а також можливість оцінювати виконання стажерами різних завдань<sup>(843)</sup>.

Недоліком цих моделей є неможливість відтворити тактильний зворотній зв'язок при роботі з тканинами, наприклад, зі слизовою оболонкою. Однак ці моделі можна поєднати із матеріалом тваринного походження, що дозволить імітувати хірургічні ускладнення, наприклад, пошкодження сонної артерії, та відпрацьовувати їх усунення. Сонні артерії наркотизованих овець, відпрепаровані і «приєднані» до моделі S.I.M.O.N.T., дають можливість створювати реальні сценарії кровотечі під час операції<sup>(619)</sup>. Як і у випадку з трупним матеріалом, слід враховувати вартість створення

подібних моделей. Одним із можливих шляхів подолання вищезгаданих обмежень є 3D-друк. Ця технологія дозволяє надрукувати тривимірну модель носової порожнини та приносних пазух конкретної людини на підставі анатомічних даних, одержаних під час КТ. Після цього за допомогою різноманітних матеріалів можна імітувати відмінності між, наприклад, кісткою і слизовою оболонкою<sup>(844)</sup>. Таку недорогу і відтворювану навчальну модель можна застосовувати навіть в процесі планування і підготовки до конкретної операції<sup>(844, 845)</sup>.

Симулятори на основі технології віртуальної реальності (VR) — це ще один інструмент, який дозволяє вчити і навчатись ендоскопічній хірургії приносних пазух. Він не залежить від наявності трупного матеріалу і моделей, що дозволяє використовувати його практично необмежено. Перші такі тренажери з'явилися наприкінці 1990-х; їх поєднували із моделями голови, щоб імітувати роботу через ніс. Їх можна було поєднувати із механічними «руками», які тримали ендоскоп та інструменти; при цьому відтворювався тактильний зворотній зв'язок. Етапи операції можна було виконувати у програмному середовищі VR на моніторі комп'ютера<sup>(846, 847)</sup>. Розвиток комп'ютерних технологій дав можливість створювати більш деталізоване графічне представлення анатомії у 3D і впроваджувати різноманітні навчальні програми<sup>(831, 848)</sup>. Окрім того, є можливість імітувати застосування інструментів з електричним приводом (наприклад, шейверів), іригаторів та інших інструментів, які активуються педалями для ніг, точно так, як під час операцій «у реальному житті»<sup>(849)</sup>. Прикладами VR-тренажерів носової порожнини та приносних пазух є такі прилади, як Madigan Endoscopic Sinus Surgery Simulator (ЕХПП-тренажер Madigan): ES3, Nasal Endoscopy Simulator (тренажер назальної ендоскопії): NES, Voxel-Man SinuSurgery та Dextroscope<sup>(850, 851)</sup>. Застосовність цих тренажерів вивчали, порівнюючи результати реальних хірургічних втручань у двох групах: після навчання на тренажері і після навчання на традиційних навчальних матеріалах;<sup>(852)</sup> крім цього, перевіряли знання анатомії носової порожнини та приносних пазух у лікарів, які навчались на VR-тренажері і вчилися по підручниках<sup>(853)</sup>. Незважаючи на значний розвиток технологій, VR-тренажери все ще потребують допрацювання, щоб наблизити досвід, який хірург отримує при роботі з ними, до реальних умов або до роботи з трупним матеріалом. Тим не менше, їх вважають корисним додатковим інструментом у підготовці хірургів<sup>(849)</sup>. При навчанні на тренажерах відпрацювання просторової орієнтації і механічні маніпуляції з інструментами та ендоскопами вважаються більш важливими, ніж наявність тактильного зворотного зв'язку<sup>(834)</sup>. На сьогоднішній день якість доказової бази досліджень застосовності (валідаційних досліджень) VR-тренажерів все ще низька. Більше того, відсутні дослідження, які б вивчали, як результати виконаних хірургом операцій корелюють з попереднім навчанням на VR-тренажерах<sup>(854, 855)</sup>.

## **6.2.7. Медикаментозна терапія в периопераційному періоді**

### **6.2.7.1. Вступ**

Лікарські препарати можуть застосовуватись до, під час або після хірургічного втручання. Загальний огляд медикаментозної терапії ХРС наведено в розділі 6.1 Лікарські засоби, які застосовують до операції з метою покращити стан операційного поля обговорюються у розділі 6.2.1.2., лікарські засоби в периопераційному періоді і заходи для покращення стану операційного поля під час операції обговорюються у розділі 6.2.4. У цьому розділі обговорюється вплив периопераційного лікування на перебіг раннього післяопераційного періоду.

## 6.2.7.2. Антибіотики

### 6.2.7.2.1. Огляд даних

Було проведено чотири рандомізовані клінічні дослідження, протягом яких вивчали короткотривале застосування антибіотиків у післяопераційному періоді після ЕХПП, в тому числі три плацебо-контрольовані дослідження (таблиця 6.2.7.1). Під короткотривалим застосування антибіотиків розуміли лікування протягом менше 30 днів. На сьогоднішній день не проводилось великих досліджень короткотривалого застосування антибіотиків до операції. У жодному з досліджень<sup>(539, 856-858)</sup> не було продемонстровано відмінностей між антибіотиками у порівнянні із плацебо/препаратами контролю, за винятком нетривалого зменшення таких симптомів, як обструкція носу і виділення з носу на 5-й день після операції і значуще нижчих ендоскопічних індексів (POSE) на 5-й і на 12-й день, за даними дослідження Albu<sup>(857)</sup>. Після того, як лікування антибіотиками припинили, жодних відмінностей не спостерігалось. Ці дослідження не було можливо включити до мета-аналізу.

Jiang<sup>(539)</sup> порівнювали застосування комбінованого препарату амоксициліну/клавуланової кислоти з відсутністю лікування після операції ЕХПП. Автори показали, що частота позитивного бакпосіву в групі антибіотика збільшилася після операції ФЕХПП, але відсоток бактерій, чутливих до амоксициліну/клавуланової кислоти при цьому не змінився. В контрольній групі без змін.

У одному дослідженні за авторством Huvenne et al. вивчався вплив встановлення стенту, що вивільнює доксициклін, у гратчасту пазуху у 10 хворих після операції з приводу ХРС. Було показано, що стенти, які вивільняють доксициклін, значуще покращували якість післяопераційного заживлення після функціональної ендоскопічної хірургії приносних пазух, знижуючи при цьому місцеві показники концентрації ММП-9 і бактеріальної колонізації<sup>(469)</sup>.

### 6.2.7.2.2. Висновки

Застосування антибіотиків у післяопераційному періоді у чотирьох плацебо-контрольованих дослідженнях, що проводились у 371 пацієнтів, не супроводжувалось значущими відмінностями об'єктивних або суб'єктивних клінічних результатів у порівнянні з контрольною групою, але, скоріш за все, ці дослідження не мали достатньої статистичної потужності, щоб виявити переваги досліджуваного лікування. Враховуючи низьку якість наявної доказової бази, керівна група EPOS2020 не може рекомендувати короткі курси антибіотиків після операцій ендоскопічної хірургії приносних пазух. Щоб дати відповідь на це дуже актуальне для щоденної практики питання, необхідно провести декілька великих за обсягом РКД. Крім того, необхідні дослідження для оцінки ефективності коротких курсів антибіотиків до операції.

*Застосування кортикостероїдів у периопераційному періоді призводить до зменшення крововтрати і скорочення часу операції, а також покращує показники якості операційного поля.*

### 6.2.7.3. Застосування кортикостероїдів в периопераційному періоді

Дослідження, у яких проводилась оцінка ефективності кортикостероїдів в периопераційному періоді, можна поділити на дослідження, в яких проводиться оцінка впливу лікування під час операції та дослідження, які вивчають післяопераційний період. Дослідження з оцінки впливу кортикостероїдів під час операції, обговорюються в розділі 6.2.1.2.

### 6.2.7.3.1. Огляд даних щодо впливу периопераційного застосування кортикостероїдів на післяопераційний стан захворювання при ХРС

Зважаючи на той прямий вплив, який периопераційне застосування кортикостероїдів чинить під час операції, у читача виникає логічне запитання: чи варто застосовувати (інтраназальні) кортикостероїди після операції з метою профілактики рецидивів захворювання/зменшення інтенсивності симптоматики у післяопераційному періоді.

Таблиця 6.2.7.1. Короткотривале застосування антибіотиків у післяопераційному періоді при ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Albu 2010 <sup>(857)</sup>	ПСПКВ	75 пацієнтів з ХРС (40 ХРСзНП)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксицилін-клавуланат 625 мг двічі на добу протягом 14 днів (n=40)</li> <li>Плацебо двічі на добу протягом 14 днів (n=35)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Опитувальник на симптомів на 5, 12, 21 і 30-й день</li> <li>Бал за шкалою оцінки периопераційної ендоскопії приносних пазух (POSE) а 5, 12, 21 і 30-й день</li> <li>Дані ендоскопічного дослідження на 5-й день до повного зникнення кров'янистих кірочок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування амоксициліну-клавуланату у порівнянні із плацебо дало наступні результати: <ul style="list-style-type: none"> <li>Значуще нижчі оцінки обструкції носу і виділень з носу на 5-й день після операції</li> <li>Значуще нижчі оцінки за шкалою POSE на 5-й і на 12-й день</li> <li>Відсутність статистично значущих відмінностей між групами щодо загальної оцінки симптомів у балах або оцінок за шкалою POSE через 21 або 30 днів</li> <li>Кількість пацієнтів, у яких протягом 12 днів після операції виявлялись кров'яністі кірочки, в групі антибіотикотерапії була меншою порівняно з групою плацебо (p=0,02)</li> </ul> </li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Schalek 2009 <sup>(856)</sup>	ПСПКВ з ХРС	23 пацієнтів	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксицилін-клавуланат, хінолон або тримоксазол протягом 3 тижнів (n=13)</li> <li>Плацебо протягом 3 тижнів (n=10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNOT-22 (в перекладі на чеську мову) через 3 місяці і 6 місяців</li> <li>Клінічні симптом-специфічні бали через 3 місяці і 6 місяців</li> <li>Ендоскопічний індекс через 3 місяці і 6 місяців</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>У порівнянні із плацебо, через 3 місяці і 6 місяців не спостерігалось жодних статистично значущих відмінностей щодо оцінки якості життя за шкалою SNOT-22, середньої оцінки симптомів у балах або ендоскопічних індексів</li> <li>Середні ендоскопічні індекси через 3 місяці наблизились до рівня значущості (p=0,056)</li> <li>Не спостерігалось статистично значущих відмінностей в залежності від того, який саме антибіотик застосовувався</li> </ul>
Jiang 2008 <sup>(539)</sup>	РКД з ХРС	71 пацієнтів	<ul style="list-style-type: none"> <li>Амоксицилін-клавуланат 375 мг тричі на добу протягом 3 тижнів (n=31)</li> <li>Жодного лікування (n=40)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінки на симптомів риносинуситу в балах на 3-му тижні</li> <li>Частота антибіотику на 3-му тижні</li> <li>Частота позитивного бакпосіву на 3-му тижні</li> <li>Ендоскопічні індекси на 3-му тижні</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 3 тижні після операції ендоскопічної хірургії приносних пазух не спостерігалось значущих відмінностей до суб'єктивних або об'єктивних результатів щодо CRS у короткотерміновій перспективі</li> <li>Частота позитивного бакпосіву у досліджуваній групі збільшилася після ФЕХПП (38,7% у порівнянні з 61,3%, p=0,014), але при цьому не спостерігалось жодних значущих відмінностей щодо чутливості до амоксицилін-клавуланату</li> </ul>
Annys 2000 <sup>(858)</sup>	ПСПКВ з ХРС	202 пацієнтів	<ul style="list-style-type: none"> <li>Цефуроксим аксетил 250 мг двічі на добу (n=101)</li> <li>Плацебо усі пацієнти отримували назальний сольовий розчин і назальні кортикостероїди (n=101)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симптоми</li> <li>Ендоскопія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не було виявлено жодних значущих відмінностей між групами</li> </ul>

ПСПКВ — подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування; ХРС — хронічний риносинусит; ХРСзНП — хронічний риносинусит з носовими поліпами; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; SNOT-22 — Тест на результати щодо приносних пазух і порожнини носу-22 пункти; POSE — Бал за шкалою оцінки періопераційної ендоскопії приносних пазух.

У 11 статтях за результатами 10 досліджень оцінювався вплив застосування кортикостероїдів, починаючи у періопераційному періоді, на ознаки та симптоми захворювання через тижні-роки після хірургічного втручання (таблиця 6.2.7.2).

У трьох дослідженнях<sup>(76, 77, 83)</sup> проводилась оцінка впливу періопераційного застосування кортикостероїдів на показники ЯЖ після операції; з цією метою використовувались різні критерії оцінки результатів. У двох дослідженнях<sup>(76, 77)</sup> проводилась оцінка загальної якості життя через п'ять тижнів після операції. Не було виявлено жодного впливу післяопераційного призначення FNDP на загальну якість життя, хоча у одному дослідженні<sup>(76, 77)</sup> було виявлено вплив на підсумкову оцінку індексу психічного здоров'я і на три розділи (домени) опитувальника SF-36.

У трьох дослідженнях проводилась оцінка відсотку пацієнтів, у яких через дев'ять місяців був відсутній рецидив захворювання, хоча поняття «рецидив» визначалось по-різному. При поєднанні трьох досліджень в одному мета-аналізі не було виявлено значущого впливу на відсоткову частку пацієнтів у яких через дев'ять місяців був відсутній рецидив захворювання, ВР 1,33 (ДІ: 0,59-2,98), три дослідження, 284 пацієнти,  $p=0,49$  (рисунок 6.2.7.1).

У шести дослідженнях проводилась оцінка симптомів<sup>(92, 93, 95, 105, 859)</sup>. У п'яти дослідженнях не було виявлено відмінностей щодо оцінки симптомів у балах<sup>(92, 93, 95, 105)</sup>. У одному дослідженні проводилася оцінка лише таких симптомів, як закладеність носу і чихання; було виявлено відмінність щодо чихання<sup>(859)</sup>. Два дослідження можливо було поєднати у мета-аналіз, який не виявив жодного значущого зниження симптоматики в групі лікування кортикостероїдами у порівнянні з групою плацебо; РС = 1,2 (ДІ: -1,14 - 3,54), два дослідження, 201 пацієнти,  $p=0,31$  (рисунок 6.2.7.2).

У чотирьох дослідженнях проводилась оцінка балу за системою оцінки носових поліпів. У трьох дослідженнях не було виявлено жодних відмінностей між лікуванням кортикостероїдами і плацебо<sup>(93, 95, 105)</sup>; у дослідженні Rowe-Jones було виявлено значуще зниження балу за системою оцінки носових поліпів через один і п'ять років застосування назальних кортикостероїдів у порівнянні з плацебо. Ці дослідження неможливо було поєднати у мета-аналіз.

Таблиця 6.2.7.2. Вплив лікування кортикостероїдами у порівнянні з плацебо після операції.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
Nordin 2013 <sup>(76)</sup>		60 пацієнтів ХРСзНП, операції	з після застосування дозі 400мкг двічі на добу протягом 14 тижнів (n=26) Періопераційне застосування плацебо двічі на добу протягом 14 тижнів (n=34)	Періопераційне застосування плацебо бальною шкалою, оцінюються за 4 запитання (0-11 бальною шкалою) на 4-му та на 5-му тижні	Загальна оцінка за обох груп в аналогічній мірі, загального аналізу (0- без відмінностей, підвищилася оцінка загальної якості життя в балах
Vento 2012 <sup>(105)</sup>	ПСПКРКД	ХРСзНП, операції	після застосування аерозолу триамцинолону в дозі 220 мкг/день, у вигляді 2 натискань на клапан	Післяопераційне застосування назального аерозолу триамцинолону в дозі 9 мкг/день, у вигляді 2 натискань на клапан, системою	Оцінка симптомів у балах (0-10 симптомів) покращення на 3, 6, 9 місяць Бал за наступні оцінки результати:



Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
			кожне з яких вивільнює носових поліпів (0-3), 55 мкг активної речовини, 9 місяців (n=30)	активного зменшення протягом 9 місяців	Відсутність відмінностей щодо зменшення симптоматики
			Післяопераційне застосування плацебо протягом 9 місяців (n=30)	поліпів через 9 місяців спрею	Відсутність відмінностей щодо зменшення балу за системою оцінки носових поліпів
				Небажані явища	Зменшення розмірів/повторного виросання поліпів у пацієнтів з НЕРХ через 3 місяці, але не через 6 і 9 місяців пацієнти з нетолерантністю до кислоти
					Не повідомлялось про будь-які серйозні небажані явища.
Rotenberg 2011 <sup>(83)</sup>	ПСПКРКД	64 пацієнтів ХРСзНП (НЕРХ) операції (60 проаналізовано)	з будесонідом після операції (60 проаналізовано) протягом (n=20)	Промивання будесонідом 60 мл/ніздрю 500 мкг двічі на добу (усього 1000 мкг) протягом 52 тижнів	Якість життя (SNOT-21 (0-105) і LKES (0-12) інтервенційних груп не відрізнялись від показників в групі плацебо у моменті часу 6 та 12 місяців (рівень значущості було встановлено при p<0,0167)
			Промивання сольовим розчином будесоніду 60 мл/ніздрю 64 мкг/ніздрю двічі на добу (усього 256 мкг) протягом 52 тижнів (n=19)	в дозі через 6, 12 місяців на добу 1000 мкг) й індекс (LKES (0-12) через 6, 12 місяців)	Значення індексів SNOT-21, LKES та LM в обох групах не відрізнялись від відповідних показників в групі плацебо у моменті часу 6 та 12 місяців (рівень значущості було встановлено при p<0,0167)
			Промивання сольовим розчином в якості монопроцедури протягом 52 тижнів (n=21)	у складення і спрей	Очні ускладнення (ВОТ часу 6 та 12 місяців) Вись ГГН значущості було встановлено при p<0,0167)
			Промивання сольовим розчином в якості монопроцедури протягом 52 тижнів (n=21)	розчином і спрей	Показники ВОТ та АКТГ були незмінними в моменті часу 6 та 12 місяців
Olsson 2010 <sup>(77)</sup>	ПСПКРКД	68 пацієнтів ХРСзНП, операції	з застосування операції (n=30)	Периопераційне застосування будесоніду 400 мкг двічі на добу протягом 10 тижнів	Оцінка якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я (SF-36, 0-100, 8 розділів) щодо стану здоров'я пацієнтів
			з застосування операції (n=38)	Периопераційне застосування будесоніду 400 мкг двічі на добу протягом 10 тижнів	Через 5 тижнів після операції (SF-36, 0-100, 8 розділів) пацієнтів не виявлено жодного впливу на загальну оцінку за SF36; але при цьому в групі FPND спостерігалось значуще покращення щодо загального компоненту

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
					психічного здоров'я і за 3 розділами (рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; життєва активність, соціальне функціонування)
Ehnhage 2009 <sup>(95)</sup>	ПСПКРКД	68 пацієнтів ХРСзНП (52 обстежено), після операції	з. Периопераційне застосування FPND дозі 400 мкг двічі на добу протягом 10 тижнів (n=23) • Периопераційне застосування плацебо двічі на добу протягом 10 тижнів (n=29)	• Оцінка симптомів у балах виявлено оцінка відмінностей між кожним (0-3), флутиказону покращення через 10, 17 тижнів плацебо щодо застосування плацебо • Бал за зменшення оцінки симптоматики і носових поліпів (0-3), зниження балу за зменшення через 4, 6, 10, 17 тижнів системою оцінки носових поліпів через 10, 17 тижнів	• Не було жодних відмінностей між флутиказону і плацебо щодо зменшення оцінки симптоматики і носових поліпів (0-3), зниження балу за зменшення оцінки носових поліпів через 10, 17 тижнів
Jorissen 2009 <sup>(93)</sup>	ПСПКВ	99 пацієнтів ХРСзНП, було виконано ФЕХПП (67 обстежено)	з. 2 мг бетаметазону протягом 7 днів наступним застосуванням мометазону назального спрею в дозі 200 мкг двічі на добу протягом шести місяців (n=35) • Плацебо протягом 7 днів наступним застосуванням мометазону назального спрею плацебо двічі на добу протягом шести місяців (n=32)	Через 1 та 2 тижні і 1, 2, 4 та 6 місяців після операції • Бал за загальних симптомів (ВАШ) оцінки відмінностей щодо порожнини (0-14) загальних симптомів, даних ендоскопічної оцінки запалення, порожнини або набряку і поліпів) пацієнтів, що потребували застосування резервних препаратів	Через 1 та 2 тижні і через 1, 2, 4 та 6 місяців: • Не спостерігалось значущих відмінностей щодо загальних симптомів, даних ендоскопічної оцінки носової порожнини або % пацієнтів, що потребували застосування резервних препаратів
Stjarne 2009 <sup>(114)</sup>	ПСПКРКД	162 пацієнтів ХРСзНП, операції	з. Післяопераційне застосування МФНС 200 мкг один раз на добу протягом 8 тижнів (n=80) • Післяопераційне застосування плацебо протягом 8 тижнів (n=82)	• Час до появи рецидивних поліпів через 24 тижня • Небажані явища	Через 24 тижні подальшого спостереження, післяопераційне застосування мометазону фууроату, в дозі 200 мкг один раз

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
					на добу, забезпечувало статистично значуще довший проміжок часу до рецидивування з появою носових поліпів, ніж при застосуванні плацебо
Wright 2007 <sup>(381)</sup>	ПСПКВ	26 пацієнтів ХРСзНП, було виконано ФЕХПП	з • Преднізон 30 мг щодня протягом операції (n=11) • Плацебо щодня протягом операції і 9 днів після операції (n=15)	Визначається через 2, 4, 12 і 26 тижнів: Загальна симптоматика окремі Показник LK • Показник POSE	Лікування пероральними кортикостероїдами в порівнянні з наступні результати: • Відсутність відмінностей щодо загальних та/або окремих симптомів • Покращення балу за шкалою LK через 2,4, та 26 тижні • Покращення балу за шкалою POSE через 2 тижні
Rowe-Jones 2005 <sup>(92)</sup>	ПСПКВ	109 пацієнтів ХРС (77 ХРСзНП), проведено ФЕХПП (72 оцінено через 5 років)	з • FPANS 200 мкг двічі на добу (n=40) • Плацебо двічі на добу (n=32)	Щорічна наступних показників: • Як Ви сьогодні почуваетесь? (ВАНШ) • Бал за шкалою загальних симптомів (ВАНШ) і 5 років • Бал за подальшого системою оцінки спостереження носових поліпів • Бал оцінки набряку і 5 років • Бал оцінки виділень з носу ендоскопії • Нюхова порожнини та функція загального об'єму • Об'єм носової порожнини (за даними акустичної ринометрії)	Лікування FPANS мало наступні результати: • Відсутність значущих відмінностей щодо загальних симптомів через 1 і 5 років • Значущі відмінності через 1 і 5 років щодо оцінки носової порожнини та загального об'єму носової порожнини (за даними акустичної ринометрії)
Dijkstra 2004 <sup>(111)</sup>	ПСПКД	162 пацієнта ХРС	з • ФПВНС 800 мг 2 р/д впродовж 1 року:	Впродовж одного року:	Немає статистично

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Результати	Результати
		(55 ХРСзНП і ФЕХП)	року (n=54) <ul style="list-style-type: none"> <li>ФПВНС 400 мг 2 р/д</li> </ul> впродовж 1 року (n=54) <ul style="list-style-type: none"> <li>плацебо 2 р/д впродовж 1 року, щодня(n=54)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рецидив персистенція захворювання</li> </ul>	достовірної різниці між групами впродовж одного року за показником рецидивів
Gulati 2001(859)	ПСПКРД	<ul style="list-style-type: none"> <li>63 ХРСзНП після операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Післяопераційно будесоніду назальний спрей 400 мкг/д впродовж 12 тижнів(n=38)</li> <li>Післяопераційно сольові назальні спреї впродовж 12 тижнів (n=25)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частка відповідачів 12 тижнів</li> <li>Полегшення симптоматики (4 симптоми) через 12 тижнів</li> <li>Рецидив поліпів через 12 тижнів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 12 тижнів статистично достовірно більше полегшення симптоматики в групі будесоніду в порівнянні з плацебо за симптомами ринореї та чханья.</li> <li>Через 12 тижнів у пацієнтів групи будесоніду рецидив поліпів зустрічався статистично достовірно менше.</li> </ul>

ПСПКРД – подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження; ПСПКД- подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; ХРСзНП – хронічний риносинусит із назальними поліпами; Н-ЗРХ - НПЗП-спровоковане загострення респіраторної хвороби; ФЕХП – функціональна ендоскопічна хірургія пазух; ФПНК – флютиказону пропіонату назальні краплі; SNOT-21.; ШОЛК – шкала оцінки Ланда-Кеннеді; ЛМ — Ланд-Маккей; ВОТ — внутрішньочний тиск; АКТГ — адренорикотропний гормон; ГГН - гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковий; КТ — комп’ютерна томографія; ВАШ — візуальна аналогова шкала; ФПВНС – флютиказону пропіонату водний назальний спрей; МФНС – мометазону фууроату назальний спрей; ППЕП - периоперативний показник ендоскопії пазух; ЛК - Ланд-Кеннеді; ХРС — хронічний риносинусит.

Таблиця 6.2.7.3. Кортикостероїд-вивільнюючі імплантати в якості післяопераційного лікування пацієнтів з ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Ефективність
Gyawali, 2019(468)	ПСП КД	58 ХРСзНП післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тампонада носа нерозсмоктуючим матеріалом із тріамцинолоном (2 мл у розчині 40 мг/мл) з одного боку (зняти на другий день після операції)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Показники ППЕП і ЛК на третьому тижні після операції</li> </ul>	Статистично достовірно кращі результати на фоні тампонади із кортикостероїдом ніж плацебо по обидвом показникам

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Ефективність
Hwang 2018(860)	ОСП КД	22 ХРСзНП післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тампонада носа нерозсмоктуючим матеріалом із сольовим розчином з протилежного боку (зняти на другий день після операції)</li> <li>Кальцію альгінат із 2 мл тріамцінолону (40 мг/мл) (n=22)</li> <li>Кальцію альгінат із 2 мл сольового розчину (n=22)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Показник ППЕП через 1, 4 і 8 тижнів після операції</li> </ul>	Статистично достовірна різниця у показниках ППЕП через 8 тижнів
Luong 2018 (884)	ПСП КД	80 пацієнтів із ХРС після операції на лобній пазусі	<ul style="list-style-type: none"> <li>Біорозсмоктуючі медикаментозні стенти, які вивільнюють 370 мкг мометазону фуuratoу впродовж близько 30 днів у отвір лобної пазухи з одного боку (n=79)</li> <li>Стент без кортикостероїду в отвір лобної пазухи з одного боку (n=79)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Післяопераційні лікувальні заходи через 30 днів після пост-ЕХП (перорально стероїд або операція) (незалежний спостерігач)</li> <li>Післяопераційні лікувальні заходи (кортикостероїд або операція) через 30 і 90 днів пост-ЕХП (клінічний дослідник)</li> <li>Ендоскопічна оцінка ділянки отвору до лобної пазухи (запалення, стеноз, прохідність)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Імплантат, покритий МФ, у порівнянні із непокритими імплантатами</li> <li>Статистично достовірно менша потреба в післяопераційних заходах через 30 днів (незалежний спостерігач)</li> <li>Статистично достовірно менша потреба в післяопераційних заходах через 30 і 90 днів (клінічний дослідник)</li> <li>Зменшення запалення та рестенозу та більший діаметр через 30 днів</li> </ul>
Zhao 2018(482)	ПСП КД	64 ХРСзНП післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>64 сторони: 2 біодеградуючі пов'язки на ніс (БПН) по 8 см, просякнуті 4 мл або 8 мл мометазону фуuratoу 0,35 мг/мл, зняті через 1 або 2 тижні</li> <li>64 протилежні порожнини</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Показники ППЕП і ЛК через 7 та 14 днів післяопераційно та через 1, 2 і 3 місяці після операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Показники ППЕП та Ланд-Кеннеді показали, що в групі 4 мл (1 тиждень) на жодному з післяопераційних візитів не було статистично достовірної різниці між сторонами із БПН,</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Ефективність
			отримали ідентичні БПН, просякнуті тим самим об'ємом сольового розчину, зняті через 1 або 2 тижні		просякнутою МФ та сольовим розчином. В групі 4 мл (2 тижні) статистично достовірна різниця спостерігалась на післяопераційних візитах через 2 тижні та 1 місяць, але її не було на візитах через 2 та 3 місяці. В групі 8 мл (1 тиждень) статистично достовірна різниця спостерігалась на післяопераційних візитах через 1 тиждень, 1 місяць та 2 місяці, але через 3 місяці - ні. В групі 8 мл (2 тижні) статистично достовірна різниця спостерігалась на всіх післяопераційних візитах.
Sow 2018 <sup>(861)</sup>	ПСП КД	8 пацієнтів із ХРС (ХРСзНП не уточнено) після операції	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біорозсмоктуюча пов'язка, просякнута гідрокортизоном, в одну носову порожнину і біорозсмоктуюча пов'язка із сольовим розчином в протилежну носову порожнину</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СНР і ППЕП через 1, 3 тижні і 3 місяці після операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Статистично достовірна різниця між пов'язками з лікарським засобом та сольовим розчином через 1, 3 тижні та 3 місяці після операції відсутня</li> </ul>
На 2018 <sup>(862)</sup>	ОСП КД	12 пацієнтів з ХРС (7 ХРСзНП) після операції Частина із	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хітозан-декстрановий гель із 1 мг/ 2 мл будесоніду (n=5)</li> <li>• Хітозан-декстрановий</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсоток початкових інтраоперативних ділянок для отворів пазух через 2 тижні, 3 місяці та 12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отвори усіх пазух статистично достовірно більші через 2 тижні, а отвори лобної та клиноподібної</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Ефективність
		36 пацієнтів несліпого РКД	гель (n=7)	місяців після операції	пазух статистично достовірно більші через 12 місяців. • Інші дані не аналізувалися
Sabarinath, 2017(863)	ПСП КД	75 пацієнтів з ХРС після операції	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тампонада носа нерозсмоктуючи м матеріалом, просякнутим тріамцинолоном (2 мл розчину 40 мг/мл) з одного боку (видаляється на другий день після операції)</li> <li>• Тампонада носа нерозсмоктуючи м матеріалом, просякнутим сольовим розчином з другої сторони (видаляється на другий день після операції)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наявність (%) та тяжкість (0-3) адгезій, набряк слизової (0-3), утворення грануляційної тканини (0-3), наявність гною 0-2) та кірок (0-2) через 2 тижні, 3 місяці та 12 місяців після операції</li> <li>• Кірки, набряк, поліпoidні зміни (відсутні; легкі; тяжкі) через 1 і 2 тижні, 1 і 3 місяці</li> <li>• Виділення (відсутні; рідкі/прозорі; густі/гнійні) через 1 і 2 тижні, 1 і 3 місяці</li> </ul>	
Adriaensen, 2017(121)	ПСП КД	30 пацієнтів із ХРСзНП рандомізовані в групи 2 з 3 видів лікування з обох сторін післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сінубанд із флютиказону пропіонатом 160 мкг на одну сторону (n=20)</li> <li>• Сінубанд (без ФП) на одну сторону (n=20)</li> <li>• Стандартна тампонада носа на одну сторону (Мероцель(R)) (n=20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Внутрішньоочний тиск</li> <li>• Помутніння кришталика</li> <li>• Кортизол добової сечі</li> <li>• Запалення гратчастої кістки (ВАШ) через 5/15/30/60 днів</li> <li>• % пазух із появою поліпoidних змін впродовж перших 15/30/60 днів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність статистично достовірних змін кортизолу добової сечі</li> <li>• Відсутність різниці у запаленні гратчастої кістки, адгезій та показника ЛК</li> <li>• Статистично достовірно менші поліпoidні зміни сторін із Сінубанд із ФП в порівнянні з</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Ефективність
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Утворення адгезій через 5/15/30/60 днів</li> <li>Показник Ланда-Кеннеді через 5/15/30/60 днів</li> <li>Післяопераційний біль через 5/15/30/60 днів</li> <li>Закладеність носа через 5/15/30/60 днів</li> <li>Виділення з носа через 5/15/30/60 днів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сінубанд без ФП та Мероцелем через 60 днів</li> <li>Статистично достовірно менший біль та закладеність через 60 днів для Сінубанд ФП в порівнянні з Сінубанд без ФП</li> </ul>
Smith 2016(885)	ПСП КД	80 пацієнтів з ХРС після хірургії на лобній пазусі	<ul style="list-style-type: none"> <li>Біорозсмоктуючі медикаментозні стенти, що вивільнюють 370 мкг мометазону фуроату впродовж близько 30 днів – односторонньо отвір лобної пазухи (n=79)</li> <li>Стент без кортикостероїду - односторонньо отвір лобної пазухи (n=79)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Постопераційні методи лікування через 30 днів пост-ЕХП (перорально стероїди або хірургія) (незалежний спостерігач)</li> <li>Постопераційні методи лікування (кортикостероїд або хірургія) через 30 і 90 днів пост-ЕХП (клінічний дослідник)</li> <li>Ендоскопічна оцінка ділянки отвору лобної пазухи (запалення, стеноз, прохідність)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Імплантат, покритий МФ, в порівнянні з непокритим імплантатом</li> <li>Статистично достовірно менша потреба в постопераційних методах через 30 днів (незалежний спостерігач)</li> <li>Статистично достовірно менша потреба в постопераційних методах через 30 і 90 днів (клінічний дослідник)</li> <li>Зменшення запалення та рестенозу і більший діаметр через 30 днів</li> </ul>
Xu 2016(466)	ПСП КД	80 ХРСЗНП постопераційно (58 пройшли оцінку)	<ul style="list-style-type: none"> <li>28 х 2 шт. біорозсмоктуючі пов'язки розміром 4 см, просякнуті 2 мл тріамцінолону розчину 10 мг/мл</li> <li>32 шт. біорозсмоктуючі пов'язки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>СНР-20 і ольфактометрія (Сніффінг Стік тест) через 1 і 3 місяці</li> <li>Показники Ланда-Кеннеді та ППЕП через 1, 2 і 3 місяці</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Статистично достовірної різниці по СНР не було</li> <li>Статистично достовірно нижчі показники ППЕП і ЛК в групі тріамцінолону в</li> </ul>



Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Ефективність
			розміром 4 см, просякнуті 2 мл сольового розчину		порівнянні з групою плацебо через 1 і 2 місяці
Bardaranfar 2014(864)	ПСП КД	60 ХРСЗНП постопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стерильний стиснутий Гельфоум із 10 мг/мл триамцинолону в нюхову щілину між перегородкою носа та середньою носовою раковиною, над переднім кінцем.</li> <li>• Стерильний стиснутий Гельфоум із сольовим розчином в нюхову щілину між перегородкою носа та середньою носовою раковиною, над переднім кінцем.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проба з бутанолом через 8 тижнів після операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В групі триамцинолону статистично достовірно кращі результати проби з бутанолом через 8 тижнів у порівнянні з сольовим розчином</li> </ul>
Hong 2013(467)	ПСП КД	20 пацієнтів із ХРС постопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біорозсмоктуюча пов'язка, просякнута триамцинолоном (20 мг) (n=10)</li> <li>• Біорозсмоктуюча пов'язка, просякнута сольовим розчином (n=10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кортизол в сироватці крові через 1, 2 і 10 днів</li> <li>• 12-годинний кортизол сечі через 10 днів</li> <li>• Остеокальцин, рівень еозинофілів крові і адренокортикотропний гормон (АКТГ) через 2 і 10 днів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рівень кортизолу крові статистично достовірно нижчий в день 1, 2</li> <li>• Рівень 12-годинного кортизолу сечі статистично достовірно нижчий плацебо через 10 днів*</li> <li>• Статистично достовірна різниця по остеокальцину через 2 дні*</li> </ul>
Rudmik 2012(865)	ПСП КД	36 пацієнтів з ХРСЗНП постопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дексаметазон Sinu-Foam™ (16 мг дексаметазону) (n=18)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Показник ЛК через 1 тиждень, 4 тижні та 3 місяці</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Статистично достовірної різниці між групами немає</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Ефективність
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinu-Foam™ (n=18)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Побічні дії</li> </ul>	
Marple 2012(122)	ПС ПК ДЛ	105 пацієнтів з ХРС (62 ХРСНП)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біорозсмоктуючі медикаментозні стенти, що вивільнюють 370 мкг мометазону фуроату впродовж близько 30 днів (n=105)</li> <li>• Стенти з плацебо (n=105)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поліпоз (так/ні) через 30 днів</li> <li>• Формування спайок (0-5) через 30 днів</li> <li>• Потреба в лікуванні (пероральні кортикостероїди або лізис спайок) через 30 днів</li> <li>• Усі дані проаналізовані незалежною групою та дослідниками</li> <li>• Офтальмологічна безпека</li> <li>• Побічна дія медикаментів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Статистично достовірна різниця в групі мометазону фуроату в потребі лікування і поліпозі (незалежна група)</li> <li>• Статистично достовірної різниці в групі мометазону фуроату в потребі лікування і поліпозі немає (клінічні дослідники)</li> <li>• Статистично достовірне зниження показника спайок</li> </ul>
					(клінічні дослідники)
Murr 2011(866)	ПСП КД	38 пацієнтів з ХРС (31 ХРСзНП)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біорозсмоктуючі медикаментозні стенти, що вивільнюють 370 мкг мометазону фуроату впродовж близько 30 днів (n=38)</li> <li>• Стенти з плацебо (n=38)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Запалення гратчастої пазухи (ВАШ) через 7, 14, 21, 30, 45 і 60 днів</li> <li>• % пазух з поліпоїдними змінами &gt; 1(0-5) через 30 днів</li> <li>• % пазух із формуванням спайок (0-5) та латералізацією середньої раковини через 30 днів</li> <li>• Концентрація мометазону фуроату (МФ) та кортизолу через 7, 14, 21 і 30 днів (у 5 пацієнтів із двосторонніми стентами з</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Статистично достовірне зменшення запалення гратчастої пазухи у групі мометазону фуроату через 21,28 і 45 днів</li> <li>• Статистично достовірне зменшення % пазух з поліпоїдними змінами через 30 днів</li> <li>• Статистично достовірне зменшення % пазух із формуванням спайок до 30 дня</li> <li>• Різниця в концентрації в</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Ефективність
Coté 2010(465)	ПСП КД	19 пацієнтів із ХРСзНП постопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Біорозсмоктуюча пов'язка, просякнута тріамцинолоном (80 мг) з однієї сторони (n=19)</li> <li>Біорозсмоктуюча пов'язка, просякнута сольовим розчином з другої сторони</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Показники ЛК і ППЕП постопераційно через 7, 14, 28 днів і через 3 і 6 місяців</li> <li>Побічні дії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Статистично достовірно кращі показники ЛК і ППЕП через 7, 14 днів і через 3 і 6 місяців в групі тріамцинолону</li> </ul>

ПСПКД – подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; ОСПКД – одинарне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; ХРС – хронічний риносинусит; ХРСзНП – хронічний риносинусит із назальними поліпами; ППЕП – периоперативний показник ендоскопії пазух; ЛК - Ланд-Кеннеді; МФ – мометазону фуроат; пост-ЕХП – постендоскопічна хірургія пазух; БПН – біодеградуєча пов'язка на ніс; СНР - синоназальний результат; РКД – рандомізоване контрольоване дослідження; АКТГ — адренкортикотропний гормон; ВАШ – візуальна аналогова шкала; \*Статистична достовірність різниці між групами обчислена, виходячи з даних, представлених у публікації

Таблиця 6.2.7.4. Післяопераційна іригація сольовим розчином у пацієнтів з ХРС в порівнянні з відсутністю іригації.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
Liang 2008(175)	РКД, засліплення, постопераційно	без 77 Пацієнти в із ФЕХП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пульсуюча назальна іригація 3 місяці</li> <li>Без лікування</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 2 тижні і через 1, 2 і 3 місяці постопераційно:</li> <li>Шкала симптомів</li> <li>Ендоскопічна шкала</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Статистично достовірний позитивний ефект назальної іригації у пацієнтів із легким ХРС, але не з тяжким ХРС</li> </ul>
Freeman 2008(158)	Одинарне сліпе РКД без контрольної групи, постопераційно	22 пацієнти з ХРС	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 мл ізотонічного сольового розчину прилад атомізації на слизову з однієї сторони носа, тричі на день 6 тижнів</li> <li>3 іншої сторони носа без сольового</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 3 тижні і через 3 місяці:</li> <li>Спайки, виділення, поліпи, кірки, набряк (0-3) на ендоскопії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Статистично достовірно позитивний ефект атомізації сольового розчину стосовно виділень, по решті показників — різниці немає</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
			розчину		
Pinto 2006(178)	Постопераційно, РКД, подвійне засліплення щодо спреїв	60 пацієнтів із частими синуситам и після ФЕХП	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сольовий розчин (NS; n = 20) 4 р/д, по 2 вприскування з кожного боку, впродовж перших 5 днів після операції</li> <li>Буферний гіпертонічний сольовий розчин (HS; n = 20) 4 р/д, по 2 вприскування з кожного боку, впродовж перших 5 днів після операції</li> <li>Без спрею (n = 20)</li> </ul>	Впродовж 5 днів: <ul style="list-style-type: none"> <li>Симптоми (назальна обструкція/закладеність, виділення /задній назальний затік, біль/стискання, головний біль і проблеми зі сном/безсоння) (0-4)</li> <li>Знеболювальні препарати</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Статистично достовірно більше виділень із носа в групі гіпертонічного сольового розчину в порівнянні з іншими групами</li> <li>Інших відмінностей немає</li> </ul>

РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; ФЕХП -функціональна ендоскопічна хірургія пазух; ХРС - хронічний риносинусит.

Рис. 6.2.7.1. Графік «форест-плот» щодо ефекту периоперативних кортикостероїдів на рецидиви в порівнянні з плацебо через дев'ять місяців

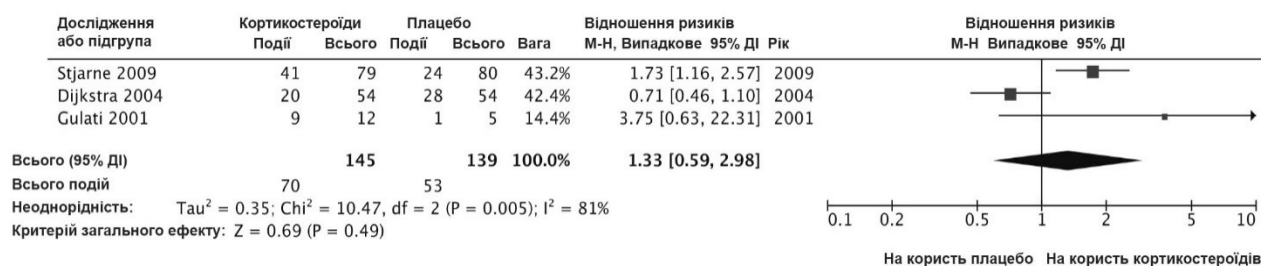


Рис. 6.2.7.2. Графік «форест-плот» щодо ефекту периоперативних кортикостероїдів на загальну симптоматику в порівнянні з плацебо через 6-12 місяців

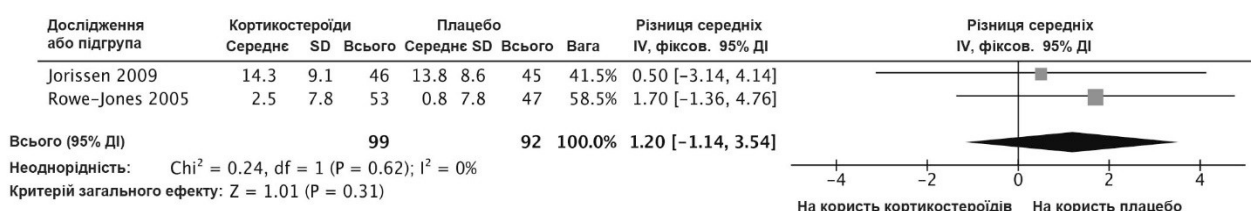
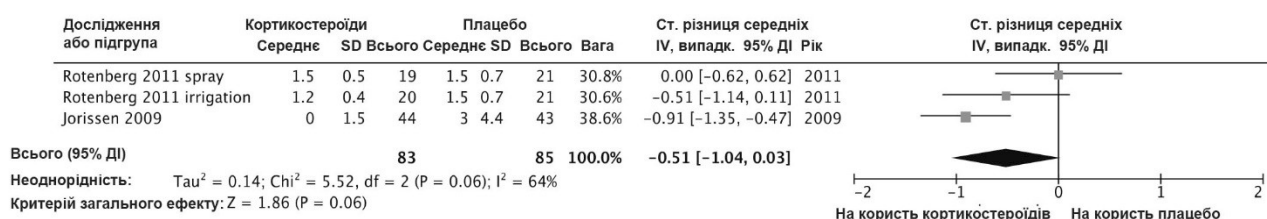


Рис. 6.2.7.3. Графік «форест-плот» щодо ефекту периоперативних кортикостероїдів на показник назальної ендоскопії в порівнянні з плацебо через шість місяців



У трьох дослідженнях проводилась оцінка назального ендоскопічного показника<sup>(83, 93, 381)</sup>. Жодне з них не виявило статистично достовірної різниці між лікуванням кортикостероїдами та плацебо. Два дослідження можна було об'єднати у мета-аналіз (Rotenberg – дві групи), який показав тенденцію до зменшення ендоскопічного показника через шість місяців у групі кортикостероїдів в порівнянні з групою плацебо СРС (стан. різниця середніх) -0,51 (ДІ -1,04 -0,03), два дослідження (одне з двома групами) 168 пацієнтів,  $p=0,06$ ) (Рис. 6.2.7.3).

### 6.2.7.3.2. Висновки

Якість доказів стосовно ефекту периоперативних кортикостероїдів для запобігання рецидиву хвороби/ зменшення постоперативного показника була (дуже) низькою. Загалом, вказані дослідження були малими і значною мірою неоднорідними.

Нічого не вказує на те, що застосування периоперативних кортикостероїдів є більш ефективним ніж плацебо в плані якості життя після операції, симптоматики та показника назальної ендоскопії. Виходячи з якості наявних доказів робоча група EPOS не може надати рекомендації щодо застосування (назальних) кортикостероїдів периоперативно/ постоперативно.

### 6.2.7.4. Кортикостероїд-вивільнюючі імплантати

#### 6.2.7.4.1. Доказова база

Стероїд-вивільнюючі стенти, спейсери та пов'язки можуть забезпечити кращу місцеву доставку медикаменту одразу ж після виконання ендоскопічної хірургії пазух та зменшити рецидиви запалення з потребою в застосуванні системних кортикостероїдів. Для хронічного риносинуситу з назальними поліпами (ХРСзНП) потреба в системних кортикостероїдах після ендоскопічної хірургії пазух із застосуванням стероїд-вивільнюючого спейсеру не вивчалась.

До цього аналізу включені лише дослідження, що порівнювали кортикостероїд-вивільнюючу систему місцевої дії із плацебо: в 14 ПСПКРКД кортикостероїд-вивільнюючі стенти, спейсери та пов'язки місцевої дії поміщалися в лабіринт гратчастої кістки після хірургії і порівнювалися із плацебо<sup>(121, 122, 465-468, 482, 860-866)</sup> (Таблиця 6.2.7.3.).

В рамках дванадцяти досліджень вивчали просякнуті біорозсмоктуючі пов'язки та в двох - нерозсмоктуючі пов'язки,<sup>(468, 863)</sup> просякнуті різними кортикостероїдами місцевої дії, в тому числі тріамцінолоном<sup>(465-468, 860, 863, 864)</sup>, мометазону фууроатом<sup>(122, 482, 866)</sup>, гідрокортизоном<sup>(861)</sup>, будесонідом<sup>(862)</sup>, флутиказону пропіонатом<sup>(121)</sup> та дексаметазоном<sup>(865)</sup>.

З них сім досліджень вивчали пацієнтів із ХРСзНП, одне<sup>(865)</sup> – пацієнтів з ХРСбезНП, а решта шість – або змішану популяцію пацієнтів, або фенотип не вказувався.

Дози були різними в залежності від того, який кортикостероїд застосовувався. Одне дослідження порівнювало чотири різні сценарії із двома дозами та видаленням через один та два тижні після операції<sup>(482)</sup>. Окрім того, різною була і тривалість вивільнення кортикостероїду від короткої (1-2 тижнів максимум) для пов'язок, просякнутих кортикостероїдом для місцевого застосування, до 30 днів для медикаментозних стентів<sup>(122, 866)</sup>.

Два дослідження проводили оцінку ефекту стероїд-вивільнюючих стентів, спейсерів та пов'язок на якість життя після постопераційно (СНР)<sup>(466, 861)</sup>. Жодне з цих досліджень не виявило різниці в показниках СНР у пацієнтів/ сторін, у яких був застосований кортикостероїд, в порівнянні з плацебо.

Оцінка симптомів не проводилась, за винятком нюху в двох дослідженнях<sup>(466, 864)</sup>, а також закладеності носа, болю та виділень в дослідженні Adriaensen<sup>(121)</sup>. У дослідженні, проведеному Ху, не виявлено статистично достовірної різниці між групою тріамцінолону та групою плацебо в постопераційних результатах корейської версії ольфактометричного тесту Sniffin' Stick II (KVSS II) та ПДІ (поріг, дискримінація і ідентифікація). Окрім того, коли проводилась оцінка лише пацієнтів із аносмією/ гіпосмією (показник ПДІ < менше 27), між групами статистично достовірної різниці виявлено не було. З іншого боку, за результатами проби з бутанолом Bardaranfar вивив статистично значущий вплив застосування стерильного стиснутого Гельфоуму в поєднанні з 10 мг/мл тріамцінолону в нюхову щілину між носовою перегородкою та середньою носовою раковиною вище переднього кінця<sup>(864)</sup>. Adriaensen повідомив про статистично достовірне зменшення закладеності носа та болю за словами пацієнтів з тієї сторони, де застосовувалися кортикостероїди місцевої дії, в порівнянні зі стороною з плацебо через 60 днів ( $p=0,036$ ). Результати за всіма іншими часовими точками/ показниками не відрізнялись<sup>(121)</sup>.

Низка досліджень вивчала ендоскопічні показники (ППЕП)<sup>(381)</sup> (Рис. 6.2.7.4.) і/або показник Ланда-Кеннеді<sup>(867)</sup> (Рис. 6.2.7.4.) в певних часових точках, тому може бути об'єднана в мета-аналіз. Показник ППЕП через 3 тижні – 1 mnd: СРС -1,03 (95% ДІ - 1,83, -0,23); 138 учасників; вісім досліджень;  $I^2 = 89\%$ ), масштаб шкали: 0 - 16, нижче = краще, що означає менший ступінь захворювання у пацієнтів, яких лікували кортикостероїд-вивільнюючими стентами, спейсерами та пов'язками, в порівнянні з плацебо (Рис. 6.2.7 4.) . Через три місяці статистично достовірний ефект все ще зберігається: СРС -0,63 (95% ДІ -1,23; -0,03); 88 учасників; шість досліджень;  $I^2 = 88\%$ ), ( $p=0,06$ ) (Рис. 6.2.7.5.).

Показник Ланда-Кеннеді через три місяці: СРС -0,72 (95% ДІ -1,36; -0,07); 98 учасників; сім досліджень;  $I^2 = 79\%$ ), масштаб шкали: 0 - 10, нижче = краще, що означає менший ступінь захворювання у пацієнтів, яких лікували кортикостероїд-вивільнюючими стентами, спейсерами та пов'язками, в порівнянні з плацебо (Рис. 6.2.7.6.).

Лише одне мале дослідження, що вивчало ефект медикаментозного середньомеатального спейсеру з дексаметазоном і Sinu-Foam<sup>TM</sup> при застосуванні не за

медичними показаннями (офф-лейбл) у пацієнтів із ХРСЗНП не показало покращення ендоскопічних показників в ранньому післяопераційному періоді після ЕХП<sup>(865)</sup>.

За обома показниками ПЕПП і Ланда-Кеннеді показана статистично достовірна неоднорідність, ймовірно, спричинена різними дозами місцевих кортикостероїдів: дослідження повідомляли про відсутність ефекту при застосуванні кортикостероїдів з малою силою дії, таких як гідрокортизон<sup>(861)</sup> і триамцинолон<sup>(466, 860)</sup>, а дослідження Zhao<sup>(482)</sup> з мометазону фууроатом показало дозозалежний ефект.

Можна зробити висновок, що постопераційне застосування кортикостероїд-вивільнюючих стентів, спейсерів та пов'язок не впливає на якість життя та, ймовірно, на симптоматику, але показує статистично достовірний та, ймовірно, дозозалежний ефект на показники ППЕП та Ланда-Кеннеді в порівнянні з плацебо. Чітко не зрозуміло, чи є ефект на показники ППЕП і Ланда-Кеннеді (близько 1 балу середнього арифметичного близько 5 (ППЕП) і 3 (ЛК) в групі плацебо).

#### **6.2.7.4.2. Безпечність кортикостероїд-вивільнюючих імплантатів**

І насамкінець, оцінювалась безпечність/ побічні події, пов'язані з лікуванням кортикостероїд-вивільнюючими стентами, спейсерами та пов'язками<sup>(121)</sup>. При проведенні такої оцінки брались до уваги також спейсери, що встановлювались амбулаторно (див. Розділ 6.1.6.3; Таблиця 6.2.7.3.). У трьох дослідженнях проводилась оцінка офтальмологічної безпечності<sup>(119, 121, 122)</sup>, жодне з них не показало статистично достовірних змін ВОТ та помутніння кришталика. Три дослідження вивчали системні концентрації кортикостероїдів<sup>(121, 467, 866)</sup>. Hong виявив, що рівень кортизолу в сироватці крові суттєво пригнічується через 1 та 2 дні після операції, а 12-годинний кортизол сечі через 10 днів був статистично достовірно нижчим у групі місцевого кортикостероїду, ніж у групі плацебо<sup>(467)</sup>. У дослідженні Adriaensen в усіх пацієнти окрім одного (прийом інгаляційних препаратів від астми) кортизол добової сечі був в межах норми на початку дослідження і через 15 днів; дослідження Murr показало відсутність відхилень показників кортизолу в сироватці крові та концентрації мометазону фууроату у 5 пацієнтів через 7, 14, 21 і 30 днів після операції<sup>(121, 467, 866)</sup>.

Місцевих (пов'язаної з медикаментом) побічних явищ (сім досліджень) в групах місцевих кортикостероїдів було мало, не більше ніж в групах плацебо.

#### **6.2.7.4.3. Висновки**

Можна зробити висновок, що постопераційне застосування кортикостероїд-вивільнюючих стентів, спейсерів та пов'язок не впливає на якість життя та, ймовірно, на симптоматику, але має статистично достовірний та, ймовірно, дозозалежний ефект на показники ППЕП та Ланда-Кеннеді (порівняння проводили із плацебо). Робоча група EPOS2020 вважає, що якість доказів була низькою, і виходячи з наявних доказів вони не можуть надати рекомендації щодо застосування кортикостероїд-вивільнюючих імплантатів після ендоскопічної хірургії пазух. На даний момент застосування відносно вартісних готових до застосування імплантатів не видається економічно доцільним у середньостатистичного пацієнта із ХРСЗНП. Потрібні більші дослідження, в тому числі з даними по довготривалій безпечності.

#### **6.2.7.5. Антилейкотрієни**

Цистеїнові лейкотрієни (цисЛТ) – це клас запальних медіаторів, що синтезуються еозинофілами та мастоцитами в процесі розщеплення арахідонової кислоти. Відомо, що цисЛТ відіграють роль в патофізіології риніту, астми і, можливо, також ХРСЗНП, сприяють бронхоконстрикції, продукції слизу, розвитку набряку та хемотаксису еозинофілів та нейтрофілів.

Гіперпродукція цисЛТ та апрегуляція його рецептору відмічена при алергічному риніті, астмі та ХРС з назальними поліпами (ХРС зНП) (5.1.2).

Якість доказів, що порівнюють монтелукаст із плацебо, дуже низька (див. Розділ 6.1.9.).

Єдине дослідження, що вивчає післяопераційне застосування монтелукасту, було проведено Van Gerven зі співавторами. <sup>(144)</sup>. Вони вивчали ефективність монтелукасту в якості додаткового препарату до терапії ІНКС у 72 післяопераційних пацієнтів з ХРСзНП впродовж року і не виявили статистично достовірної різниці між двома групами дослідження за загальним показником симптомів, показником назальних поліпів та показником ЛМК. Дослідники зробили висновок, що не слід рекомендувати додавати монтелукаст до ІНКС в лікуванні післяопераційних пацієнтів із ХРСзНП.

Таблиця 6.2.7.5. Методи назальної іригації у післяопераційних пацієнтів з ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
Macdonald 2015(162)	Одинарне сліпе РКД післяопераційно	86 пацієнтів з ХРС (55 ХРСзНП) одразу ж після операції	<ul style="list-style-type: none"> <li>Флакони із сольовим розчином (n=43) впродовж 1 місяця</li> <li>Сольовий розчин в назальному спреї (n=43) впродовж 1 місяця</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>СНР-22</li> <li>ППЕП</li> <li>Шкала назальних та синусових симптомів (ШНПС) (0-15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Статистично достовірне покращення в обох групах по СНР- 22, ППЕП, ШНСС</li> <li>Між групами різниці не виявлено</li> </ul>

РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; ХРС — хронічний риносинусит; ХРСзНП — хронічний риносинусит з назальними поліпами; СНР-22 — синопназальний результат- 22; ППЕП — периоперативний показник ендоскопії пазух; ШНПС — шкала назальних та пазухових симптомів.

Таблиця 6.2.7.6. Післяопераційна іригація сольовим розчином із антисептиком/ муколітиком/ розчином дитячого шампуню у пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
Farag 2013(160)	Одинарне сліпе РКД післяопераційно	40 пацієнтів з ХРС одразу ж після операції	<ul style="list-style-type: none"> <li>120 мл гіпертонічного сольового розчину 3д до 4 міс. після операції</li> <li>120 мл 1%-го розчину дитячого шампуню 3д до 4 міс. після операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>КОРС-31</li> <li>СНР-22</li> <li>Ольфактометрична проба з фенілетиловим спиртом</li> <li>Побічні явища</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Статистично достовірне зниження показників СНР-22 і КОРС-31 для обох видів лікування, різниці між групами лікування немає</li> <li>Тести з фенілетиловим спиртом показали покращення, проте різниці між групами</li> </ul>



Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
					лікування немає <ul style="list-style-type: none"> <li>В групі дитячого шампуню статистично достовірно більше побічних ефектів, більше пацієнтів відмовились від цього розчину</li> </ul>
Pigret 1996(183)	Одинарне сліпе РКД післяопераційно	20 пацієнтів з ХРСзНП після ендоскопічної ендоназальної етмоїдектомії	<ul style="list-style-type: none"> <li>Морська вода під тиском (об'єм невідомий) (n=10) 3д</li> <li>10 мл сольового розчину плюс бензододециній (антисептик) плюс олеосорбат (муколітик) (n=10) 3д</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вага залишкових назальних кірок через 21±2 днів виділень через 21±2 днів</li> <li>Візуальна аналогова шкала по назальній обструкції, ринореї, какосмії та болю обличчя</li> </ul>	Немає статистичної різниці, хоча середня вага залишкових назальних кірок була вищою в групі морської води під тиском (1,756±688 мг) в порівнянні з групою сольового розчину з антисептиком/муколітиком (932±414 мг)

ХРС – хронічний риносинусит; РКД – рандомізоване клінічне дослідження; ХРСзНП – хронічний риносинусит з назальними поліпами; КОРС-31 – критерій оцінювання риносинуситу-31; СНР-22 – синоназальний результат-22.

### 6.2.7.6. Деконгестанти

Застосування місцевих деконгестантів теоретично може зменшувати набряк слизової шляхом індукції вазоконстрикції<sup>(149)</sup>. Однак тривале застосування може призводити до медикаментозного риніту та погіршення симптомів назальної обструкції після припинення застосування деконгестантів<sup>(150)</sup>. Усунення закладення носа саме по собі не має впливу на розмір назальних поліпів<sup>(151)</sup>. Є лише одне дослідження у пацієнтів з ХРСзНП, що продемонструвало статистично достовірно кращий ефект оксиметазоліну в поєднанні з МФНС в порівнянні з монотерапією МФНС без ознак «рикошету» набряку<sup>(152)</sup>. Такий самий ефект спостерігається при лікуванні алергічного риніту, коли комбінація назального кортикостероїду із деконгестантом також, ймовірно, попереджала «рикошет» набряку<sup>(153, 154)</sup> (див. Розділ 6.1.10). Є одне дослідження Humphreys зі співав., в якому порівнювався місцевий деконгестант ксилметазолін із сольовим розчином у 47 пацієнтів у ранній післяопераційний період після ФЕХП<sup>(155)</sup>. Постопераційний показник шкали ВАШ за симптомами назальної обструкції, ринореї, білю, втрати нюху та кровотечі через 10 днів після операції різниці між групами не виявив. Робоча Група EPOS2020 пропонує не застосовувати назальні деконгестанти у післяопераційному періоді, хоча якість доказів низька.

### 6.2.7.7. Сольові розчини

#### 6.2.7.7.1. Стислий підсумок доказів

Назальна іригація сольовими розчинами вважається важливим аспектом лікування ХРС, особливо у післяопераційному періоді. За детальною інформацією стосовно іригації сольовими розчинами просимо звертатися до Розділу 6.1.10.

Даний систематичний огляд визначив 13 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що давали оцінку впливу назальної іригації сольовими розчинами на клінічні результати у дорослих із ХРС через один місяць після ФЕХП (Таблиці 6.2.7.4.-6.2.7.9). Ці дослідження дуже відрізнялись за своїм дизайном, тривалістю та критеріями оцінки результатів.

Три дослідження проводили оцінку ефекту іригації сольовим розчином в порівнянні з відсутністю назальної іригації (Таблиця 6.2.7.4.). Ці дослідження не можна було об'єднати в мета-аналіз. Одне показало статистично достовірний позитивний ефект атомізації сольового розчину на виділення, з решти показників різниці не було, ще одне показало в цілому позитивний ефект у пацієнтів із легким ХРС, але не у пацієнтів із тяжким ефектом, і ще одне не виявило різниці між застосування промивання носа і його незастосуванням<sup>(158, 175, 178)</sup>.

Одне дослідження за участі 86 пацієнтів з ХРС порівнювало гнучкий флакон із назальним спреєм впродовж одного місяця і не виявило між цими способами застосування жодної різниці за показниками СНР-22, Шкалі назальних та пазухових симптомів (ШНПС) та ППЕП<sup>(162)</sup>.

Таблиця 6.2.7.7. Післяопераційна іригація сольовим розчином із натрію гіалуронатом у пацієнтів з ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
Mozzanic a 2019 <sup>(166)</sup>	ПСРКД	56 пацієнтів з ХРС без НП післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>250 мл сольового розчину плюс 9 мг натрію гіалуронату двічі на день 6 тижнів (n=26)</li> <li>Сольовий розчин двічі на день 6 тижнів (n=30)</li> </ul>	Через 3 і 6 тижнів післяопераційно: <ul style="list-style-type: none"> <li>СНР-22</li> <li>ОСНО</li> <li>Симптоми (ВАШ)</li> <li>Показник ЛК</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Немає різниці за СНР-22, ОСНО, симптомами та загальним показником ЛК через 6 тижнів</li> <li>Статистично достовірно кращий результат за ОСНО через 3 тижні в групі натрію гіалуронату</li> <li>Статистично достовірно кращий результат за показниками головного болю та порушення нюху через 3 тиж. в групі натрію гіалуронату</li> <li>Статистично достовірно зменшується утворення рубця (3 і 6 тиж.), кірок (3 тиж.) і секрету (6 тижнів)</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
Cantone 2014(185)	ПСРКД	124 ХРСзНП (оцінка 122) післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Інтраназальна небулізація 9 мг натрію гіалуронатом (3 мл) плюс сольовий розчин (2 мл) двічі на день впродовж 30 днів (n=62)</li> <li>Інтраназальна небулізація сольовим розчином (5 мл) двічі на день впродовж 30 днів (n=60)</li> </ul>	Через 30 днів післяопераційно: <ul style="list-style-type: none"> <li>КФ-36</li> <li>СНР-22</li> <li>Симптоми (ВАШ)</li> <li>Ендоскопічний показник</li> </ul>	Статистично достовірно кращі результати натрію гіалуронату ніж сольового розчину за: <ul style="list-style-type: none"> <li>КФ36</li> <li>СНР-22</li> <li>Загальні симптоми (ВАШ)</li> <li>Ендоскопічний показник</li> </ul>
Casale, 2014(167)	РКД (одинарне сліпе?)	33 пацієнти з ХРС післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Небулізація 3 мл, що містить 9 мг натрію гіалуронату для промивання носа плюс сольовий розчин двічі на день 1 місяць (n=18)</li> <li>Небулізація 5 мг сольового розчину двічі на день 1 місяць (n=15)</li> </ul>	Через 2 і 4 тижні післяопераційно: <ul style="list-style-type: none"> <li>Анкета ХРС</li> <li>Візуальна аналогова шкала (ВАШ)</li> <li>Назальна ендоскопія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Показник ВАШ для гіалуронату статистично достовірно нижчий ніж для сольового розчину через 2 і 4 тижні</li> <li>Показник ХРС статистично достовірно нижчий ніж для сольового розчину через 2 і 4 тижні</li> <li>Статистично достовірно менше кірок, набряку і виділень</li> </ul>
Gelardi 2013(186)	РКД (одинарне сліпе?)	36 ХРСзНП післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Інтраназальна небулізація натрію гіалуронату 9 мг у 3 мл двічі на день 30 днів (n=19)</li> <li>Інтраназальна небулізація сольовим розчином 5 мл двічі на день 30 днів (n=17)</li> </ul>	Через 30 днів післяопераційно: <ul style="list-style-type: none"> <li>Назальна обструкція, печіння, сухість слизової (ВАШ)</li> <li>Наявність або відсутність ринореї</li> <li>Час мукоциліарного кліренсу</li> </ul>	Порівняння групи гіалуронату натрію із сольовим розчином: <ul style="list-style-type: none"> <li>Статистично достовірно швидший мукоциліарний кліренс</li> <li>Нижча частота ринореї</li> <li>Менше назальної обструкції</li> <li>Нижча частота ексудату при ендоскопії</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
Macchi 2013(168)	ПСРКД	46 пацієнтів із ХРСзНП післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Небулізація 6 мл з вмістом 9 мг гіалуронату натрію для промивання носа плюс сольовий розчин 15 днів/міс. за період 3 міс. (n=23)</li> <li>Небулізація 6 мл ізотонічним сольовим розчином 15 д./міс. За період 3 міс. (n=23)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Через 3 місяці післяопераційно:</li> <li>Поширеність симптомів</li> <li>Ендоскопія</li> <li>Цитологія</li> <li>Біоплівка</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Краща переносимість</li> <li>Статистично достовірно кращі результати натрію гіалуронату ніж сольового розчину:</li> <li>Назальне диспное (обструкція?)</li> <li>Нормальна слизова</li> <li>Відсутність виділень</li> </ul>

ХРС — хронічний риносинусит; ПСПКД- подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; ХРСзНП — хронічний риносинусит із назальними поліпами; ХРСбезНП – хронічний риносинусит без назальних поліпів; СНР-22 — синоназальний результат-22; ОСНО — оцінка симптомів назальної обструкції; ВАШ — візуальна аналогова шкала; ЛК - Ланд-Кеннеді; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; КФ-36 – коротка форма 36.

Таблиця 6.2.7.8. Післяопераційна іригація сольовим розчином з додаванням меду у пацієнтів із ХРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
Lee 2016(169)	Одинарне сліпе (дослідник плацебо-контрольоване дослідження)	49 пацієнтів з ХРС (42 проаналізовано) післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>120 мл сольового розчину із 12 мг меду манука двічі на день впродовж 30 днів</li> <li>120 мл сольового розчину двічі на день впродовж 30 днів</li> <li>Усі пацієнти отримували пероральний антибіотик, підібраний по результатам культури, і/або пероральні кортикостероїди на період до 3 тижнів, і/або місцеві іригації пазух кортикостероїдами у великому об'ємі (будесонід флакон 0,5 мг/2 мл або капсула 0,6 мг /2 мл, 0,5 флакона у кожную порожнину носа двічі на день) поліпи чи запалення впродовж 30 днів</li> </ul>	Через 30 днів: <ul style="list-style-type: none"> <li>СНР-22</li> <li>Ендоскопічний показник ЛК</li> <li>Бактеріальна культура</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Статистично достовірної різниці між групами немає</li> <li>В групі, де не застосовувались антибіотики, мед манука статистично достовірно знизив показник бактерій</li> </ul>

- Дозу будесоніду визначали, коли пацієнт отримував ліки за рецептом; якщо страховка покривала, видавали версію флакону з дозою 0,5 мг/2 мл, якщо ні, видавали версію капсули з дозою 0,6 мг/2 мл

ХРС — хронічний риносинусит; СНР-22 — синопозальний результат-22; ЛК - Ланд-Кеннеді.

У двох невеликих дослідженнях вивчали додавання розчину антисептику/ муколітику/ дитячого шампуню, була показана відсутність різниці між групами, але повідомлялося, що в групі дитячого шампуню спостерігали статистично достовірно більше побічних ефектів і більше пацієнтів цієї групи припинили застосовувати цей розчин<sup>(160, 183)</sup> (Таблиця 6.2.7.6.). Більш того, було показано, що це призводить до забиття носу та зворотньої втрати нюху у здорових осіб<sup>(190)</sup>.

П'ять італійських ПСПКД та одинарних сліпих (часто метод засліплення чітко не описували) післяопераційних досліджень вивчали додавання 9 мг натрію гіалуронату до сольового розчину<sup>(166-168, 185, 186)</sup>. Чотири дослідження вивчали небулізацію невеликим об'ємом<sup>(167, 168, 185, 186)</sup> і ще одне дослідження – промивання 250 мл. Чотири дослідження, що вивчали небулізація, в цілому повідомили про позитивні результати, а дослідження, що вивчало додавання натрію гіалуронату до сольового розчину для промивання, в цілому не виявило значущого ефекту (Таблиця 6.2.7.7.).

Висновок: натрію гіалуронату може мати позитивний ефект на післяопераційні симптоми в порівнянні з сольовим розчином в спреї. В одному з досліджень додавання натрію гіалуронату до сольового розчину для промивання після операції ефекту не показало. Ще одне дослідження<sup>(169)</sup> вивчало додавання меду до сольового розчину для іригації. Це дослідження виявило значну різницю між групою меду та групою плацебо (Таблиця 6.2.7.8.).

Декспантенол є аналогом пантотенової кислоти, яка, як вважається, сприяє загоєнню ран<sup>(194)</sup>. Було показано, що він покращує симптоматику у пацієнтів із атрофічним ринітом (195). Два дослідження вивчали ефект декспантенолу у сольовому розчині<sup>(171, 187)</sup>.

Жодне з цих двох досліджень не показало ефекту стосовно більшості симптомів та ендоскопічного показника, але за мукоциліарним кліренсом ефект був кращий ніж в групі плацебо (у дослідженні Fooanant лише у пацієнтів із ХРСзНП) (Таблиця 6.2.7.9.).

Побічні ефекти іригації сольовим розчином спостерігаються рідко, але вказувалися місцеве подразнення, біль у вусі, кровотеча з носа, головний біль, печіння в носі та виділення з носа. Було показано, що застосування дитячого шампуню призводить до забиття носа та зворотньої втрати нюху.

#### 6.2.7.7.2. Висновки

Якість доказів, отриманих після дослідження застосування назальної іригації післяопераційно після ФЕХП, низька. Назальна іригація ізотонічним сольовим розчином або лактатом Рінгера видається ефективною для пацієнтів з ХРС. Щоб показати більшу ефективність великого об'єму в порівнянні з назальним спреєм, даних недостатньо. Додавання натрію гіалуронату до сольового розчину для промивання носа може мати позитивний ефект у післяопераційному періоді. Додавання дитячого шампуню, меду чи декспантенолу, а також вища температура чи вища концентрація солі не показали додаткової переваги.

Робоча група рекомендує застосування назальної іригації ізотонічним сольовим розчином чи лактатом Рінгера з можливим додаванням натрію гіалуронату та не рекомендує застосовувати дитячий шампунь та гіпертонічний сольовий розчин з причини побічних ефектів у післяопераційний період після ФЕХП. Однак для кращого розуміння ситуації потрібні більші дослідження з належним дизайном.

#### 6.2.7.8. Протигрибкові засоби

Місцева та системна протигрибкова терапія не має позитивного ефекту на якість життя, симптоматику та ознаки хвороби у пацієнтів з ХРС. Проведено лише одне дослідження, що вивчало місцеве застосування назального спрею з амфотерицином В безпосередньо після операції в порівнянні з плацебо в групі 33 пацієнтів з ХРСзНП. Через 8 тижнів після операції не виявлено різниці за якістю життя, оцінюваного за анкетною SNAQ-11, показниками назальної ендоскопії та/або КТ(224). Робоча група EPOS2020 не рекомендує післяопераційне застосування протигрибкових препаратів у пацієнтів з ХРС.

#### 6.2.7.9. Капсаїцин

Якість доказів стосовно ефекту капсаїцину в порівнянні з плацебо є низькою (див. Розділ 6.1.22). Zheng зі співавт.<sup>(282)</sup> провели ПСПКД, в якому порівнювали капсаїцин ( $3 \times 10^{-6}$  моль, розчинений у 70%-у етанолі) із самим розчинником (70%-ний етанол) за схемою 1 р. на тиждень в групі 51 пацієнтів після назальної поліпектомії впродовж п'яти тижнів. Оцінку пацієнтів проводили через 9 місяців за показниками назального опору, ринореї та назальним поліпам. У групі капсаїцину спостерігалось статистично достовірне зменшення показника назального опору в порівнянні з іншою групою ( $p < 0,01$ ) та зменшення показника назальних поліпів в порівнянні з контрольною групою (стадія 0: 41% в порівнянні з 4,5%,  $p < 0,01$ ).

У суб'єктивному сприйнятті ринореї різниці не було.

Невелике дослідження показало статистично достовірне зменшення назального опору та показника назальних поліпів через п'ять тижнів післяопераційного лікування капсаїцином в порівнянні з плацебо. Якість цих доказів низька, і Робоча група EPOS робить висновок, що капсаїцин може бути застосований для післяопераційного лікування ХРС у пацієнтів з ХСзНП, але потрібні більші дослідження.

Таблиця 6.2.7.9. Післяопераційна іригація сольовим розчином з додавання декспантенолу в лікуванні ХРС.

Дослідження	Метод	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
Tantilipikorn 2012(171)	ПСПК Д	50 пацієнтів з ХРС післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Декспантенол у назальний спрей 4 р. на день 6 тижнів (n=25)</li> <li>Сольовий назальний спрей 4 р. на день 6 тижнів (n=25)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>% пацієнтів із симптомами через 2, 4 і 6 тижнів</li> <li>% пацієнтів із ендоскопічними відхиленнями через 2, 4 і 6 тижнів</li> <li>Час мукоциліарного кліренсу через 6 тижнів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>За більшістю симптомів та ознак статистично достовірної різниці не було</li> <li>Декспантенолу назальний спрей мав вищу ефективність в порівнянні з фізіологічним сольовим розчином в спреї за показниками</li> </ul>

Дослідження	Метод	Учасники	Лікування	Оцінювані показники	Результати
Foanant 2008(187)	РКД	128 пацієнтів з ХРС (оцінка 110) післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Декспантенол (5%) в назальному спреї з морською водою по 2 пшика в кожну ніздрю двічі на день 4 тижні</li> <li>• Іригація носа сольовим розчином (об'єм невідомий) двічі на день 4 тиж.</li> </ul>	Через 1, 2, 3, 4, 6 і 12 тижнів: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальна шкала назальних симптомів</li> <li>• Симптоми</li> <li>• Назальні кірки</li> <li>• Мукоциліарний кліренс (лише через 4 тижні)</li> </ul>	мукоциліарного кліренсу та нюху через 6 тижнів і нижчу - виділення з носа  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Немає статистично достовірної різниці за загальною шкалою назальних симптомів, назальними кірками(але через 2 тижні менше в групі сольового розчину), мукоциліарним кліренсом (але для підгрупи ХРСзНП)</li> </ul>

ПСПКД – подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження; РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; ХРС — хронічний риносинусит; ХРСзНП — хронічний риносинусит з назальними поліпами.

#### 6.2.7.10. Висновки

Якість доказів на користь часто застосовуваних в периоперативному періоді препаратів типу (назальних) кортикостероїдів та антибіотиків низька в основному з причини недостатності даних, отриманих в малих дослідженнях. Застосування кортикостероїдів у периоперативному періоді зменшує крововтрату та час виконання операції, а також покращує якість операційного поля. Є також докази високої якості про те, що тривале застосування назальних кортикостероїдів є ефективним та безпечним в лікування пацієнтів із ХРС, воно має статистично достовірний вплив на назальну симптоматику та покращення якості життя. Назальні кортикостероїди зменшують розмір поліпів і при застосуванні після ендоскопічної хірургії пазух попереджають рецидив поліпів.

Хоча немає даних про якість доказів у безпосередньо післяопераційному періоді, Робочий комітет EPOS2020 рекомендує застосування назальних кортикостероїдів в післяопераційному періоді. З причини низького рівня позитивних доказів, але відмінного профілю безпечності наша група також рекомендує застосування назальної іригації ізотонічним сольовим розчином або лактатом Рінгера, можливо, і з додаванням натрію гіалуронату, і не рекомендує застосовування дитячого шампуню та гіпертонічного сольового розчину у післяопераційному періоді після ФЕХП з причини побічних ефектів. Також з причини доказів низької якості Робоча група не може рекомендувати застосування антибіотиків у периоперативному періоді. Наша група також не рекомендує застосовувати протигрибкові препарати.

#### Список літератури:

1. Lee LN, Bhattacharyya N. Regional and specialty variations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2011;121:1092-7.
2. Hopkins C, Williamson E, Morris S, et al. Antibiotic usage in chronic rhinosinusitis: analysis of national primary care electronic health records. *Rhinology*. 2019;57:420-9.
3. Sabino HA, Valera FC, Aragon DC, et al. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy. & Rhinol*. 2017;7:135-42.
4. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1069-76.e4.
5. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy*. 1994;40:8-15.
6. Amini M, Yarmohammadi M, Izadi P. A comparing study of clarithromycin XL with co-amoxiclav for treatment of chronic sinusitis; A clinical trial. *Iranian J of Clinical Infectious Diseases*. 2009;4:197-201.
7. Fan Y, Xu R, Hong H, et al. High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol. Otol*. 2014;128:236-41.
8. Namysłowski G, Misiólek M, Małafiej E, et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of Augmentin versus cefuroxime in the treatment of chronic sinusitis in adult patients. *Med Sci Monit*. 1998;4:1551-554.
9. Namysłowski G, Misiólek M, Czecior E, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J of chemotherapy (florence, italy)* 2002;14:508-17.
10. Namysłowski G, Misiólek M, Małafiej E, Czecior E, Orecka B, Woch G. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of Augmentin versus cefuroxime in the treatment of chronic sinusitis in adult patients. *Med Sci Monit*. 1998;4:551-4.
11. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med*. 1993;2:497-503.
12. Jareoncharsri P, Bunnag C, Foonant S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. *Rhinology*. 2004;42:23-9.
13. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011;66:1457-68.
14. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:189-93.
15. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 1996;23:48-56.
16. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol. Otol*. 1995;109:24-6.
17. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med*. 1997;182:115-24.
18. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol. Suppl (Stockh)* 1996;525:73-8.
19. Rubin BK, Druce H, Ramirez OE, Palmer R. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:2018-23.
20. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2002;126:481-9.
21. Shen S, Lou H, Wang C, Zhang L. Macrolide antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis: evidence from a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10:5913-23.
22. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2002;57:212-6.
23. Equi AC, Davies JC, Painter H, et al. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. *Respir Med*. 2006;100:687-97.
24. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1749-56.
25. Zeng M, Long XB, Cui YH, Liu Z. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. *American J Rhinol & Allergy*. 2011;25:e203-7.
26. Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Comparison



## 7. Хронічний риносинусит у дітей

### 7.1. Епідеміологія, сприятливі фактори і супутні захворювання

#### 7.1.1 Епідеміологія

Розрахунки на основі даних Національного опитування про стан здоров'я у Сполучених Штатах у 1996 р. свідчать про те, що поширеність хронічного риносинуситу (ХРС) у молодих людей у віці до 18 років складає 63,9 на 1000 осіб<sup>(1)</sup>. Загальні витрати системи охорони здоров'я у зв'язку із риносинуситом (гострим чи хронічним) у 1996 р. склали приблизно 5,8 млрд. доларів, з них 1,8 млрд. Доларів (30,6%) стосувались дітей 12 років та молодше<sup>(2)</sup>. Незважаючи на краще розуміння діагностики та лікування цього захворювання у дітей його істинна епідеміологія у світі ще до кінця не з'ясована. До чинників, які можуть впливати на точність постановки діагнозу, відносяться хибно-позитивні випадки діагнозу ХРС, що пов'язано зі складністю диференціювання його із гіпертрофією аденоїдів, аденоїдитом чи (алергічним) ринітом, неповна оцінка (багатьом дітям назальну ендоскопію та/або візуалізацію не проводять), неуважне ставленням до цього захворювання з боку лікарів та батьків, а також неповний об'єм спостереження в деяких випадках.

Окрім того, нещодавно повідомлялося про вплив раси та соціально-економічного статусу на поширеність цього захворювання. Smith та співавт. обстежили 174 дітей у віці від 6 місяців до 18 років, які звернулися до одного високоспеціалізованого центру дитячої оториноларингології з первинним діагнозом ХРС (визначено за кодами Сучасної лікарської термінології по процедурам (СРТ)) з березня 2008 р. до липня 2011 р.<sup>(3)</sup> До контрольної групи увійшло 430 дітей, які звернулися до того ж центру впродовж трьох місяців з приводу інших оториноларингологічних діагнозів. Серед пацієнтів із первинним діагнозом ХРС була вища частка дітей білої раси та дітей із приватною медичною страховкою. Ці дані вказують на те, що расові/етнічні відмінності та соціально-економічні змінні можуть впливати на діагноз, і це, ймовірно, пов'язано із відмінностями в доступі до високоспеціалізованої допомоги, розумінні батьками тяжкості захворювання та різниці між різними етнічними групами щодо природнього патогенезу захворювання.

Незважаючи на ці недоліки декілька досліджень намагались оцінити поширеність ХРС у дітей. Користуючись даними національного дослідження США, що проводилося впродовж 2 років і в рамках якого було отримано зразки 42,1 млн. школярів, Sidell зі співавт. визначили, що близько 4% обстеженого населення (що відповідає 1,7 млн. осіб) мають діагноз ХРС, про що свідчать діагноз та коди по процедурам в медичній документації<sup>(4)</sup>. Sami та Scadding провели анкетування MSYPQ (анкета якості життя при певному захворюванні) 213 школярів (11-16 років) у східному Лондоні, щоб виявити поширеність симптомів риносинуситу та їх вплив на якість життя<sup>(5)</sup>. Було показано, що 31,5% страждали від комбінації симптомів, що відповідали діагнозу риніт, а близько 13-15% учасників повідомили про біль в ділянці обличчя та передні/ задні виділення з носа, що може свідчити про синусовий генез. Більше 20% школярів страждали від впливу цих симптомів на якість їх життя. В цілому, серед усіх із назальними та синусовими симптомами у 22% ці симптоми тривали більше шести тижнів, але менше одного року.

Gilani зі співавт. проаналізували бази даних національних опитувань за період із 2005 по 2012 рр. і з'ясували, що ХРС був причиною 5,6 млн. візитів на рік серед пацієнтів у віці 0-20 років<sup>(6)</sup>. Діагноз ХРС ставили на 2,1% усіх візитів, гострий риносинусит - на 0,6%, і для порівняння: алергічний риніт - 2,6%, інфекції верхніх дихальних шляхів - 8% і отит середнього вуха — 6,7%. Найбільш ураженими були вікові групи 5-10 років та 10-15 років.

Більшість наявних даних базуються на діагностичних кодах та суб'єктивній інформації, отриманій із опитувальників, водночас Westman зі співавт. обчислили поширеність ХРС у Швеції за 12-місячний період на рівні 1,5% на основі проведеного у Швеції популяційного дослідження за участі 3112 підлітків<sup>(7)</sup>. Автори пішли далі та спробували провести спостереження для об'єктивного підтвердження діагнозу, що призвело до зменшення розрахункової поширеності до 0,3% - 0,8%.

Сукупно ці всі дослідження показують, що поширеність ХРС у дітей може бути нижчою аніж у дорослих. Так як і у дорослих ХРС у дітей впливає на якість життя. Вплив ХРС на якість життя дітей є більшою, ніж вплив таких захворювань як астма, синдром дефіциту уваги і гіперактивності, ювенільний ревматоїдний артрит та епілепсія<sup>(8)</sup>. Усі ці дослідження свідчать про значний негативний вплив на життя дітей, особливо в плані пропущених уроків, зниження уваги під час навчання, якості сну, фізичного здоров'я та емоційного стану<sup>(5)</sup>.

*Незважаючи на те що досліджень ХРС у дітей менше, поширеність нижча ніж у дорослих (2-4 %), негативний вплив на якість життя такий самий, як і дорослих.*

### **7.1.2. Сприятливі чинники та супутні захворювання**

Хоча зараз роль сприятливих чинників та коморбідностей зрозуміла набагато краще, але до кінця не зрозуміло, чи ці фактори (системні та місцеві), а також умови довкілля, що впливають на виникнення ХРС, власне спричиняють захворювання чи у них спільна патогенетична основа.

#### **7.1.2.1 Анатомічні варіації пазух**

На сьогоднішній день немає доказів, що анатомічні аномалії якимось чином впливають на розвиток ХРС у дітей. Дослідження за період з 1997 по 2008 рр. свідчать про те, що незважаючи на розповсюдженість таких анатомічних варіацій (бульозна деформація носових раковин, гіпертрофія носових раковин, викривлення носової перегородки та ін.), їх зв'язку із ХРС у дітей швидше за все немає<sup>(9-11)</sup>. Нещодавно проведене дослідження, що вивчало анатомічні аномалії в обсерваційній когорті дітей, показало, що анатомічні аномалії часто зустрічаються в здорових пазухах<sup>(12)</sup>. Стаття не впливала на поширеність таких аномалій, проте деякі з них (викривлення носової перегородки та бульозна деформація носових раковин) були більш поширеними у старших дітей на момент проведення дослідження. Nagura зі співавт. досліджував питання про те, чи спричиняє пневматизація середньої носової раковини звуження ОМК та чи пов'язана вона із розвитком риносинуситу. Аналіз проводили за КТ-сканами, отриманими від 95 дітей у віці 1-15<sup>(9)</sup>. Пневматизація середньої носової раковини була виявлена у 4,6% носових порожнин, сама по собі пневматизація не призводила до обструкції остеомаєтального комплексу. Відтак, прямого причинно-наслідкового зв'язку між пневматизацією середньої носової раковини та розвитком риносинуситу не спостерігали. Аналогічно, Al-Qudah провів проспективне дослідження 65 випадків дитячого хронічного риносинуситу (середній вік 11,4 років), що персистував після належної медикаментозної терапії, та проаналізував їх КТ-знімки<sup>(11)</sup>. Найрозповсюдженішою анатомічною варіацією були бугоркові клітини носа, далі йшла бульозна деформація середньої носової раковини. Статистично достовірного зв'язку між цими анатомічними варіантами та поширеністю хронічного риносинуситу не виявлено, що знову наводить на думку про малоімовірність впливу цих аномалій на поширеність та тяжкість хронічного риносинуситу у дітей.

*Анатомічні варіації частіше зустрічаються у старших дітей, але, ймовірно, вони не пов'язані з ХРС.*

### 7.1.2.2. Фактори довкілля

#### 7.1.2.2.1. Вірусні інфекції

Існує думка, що інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) відіграють роль в розвитку ХРС, оскільки вони призводять до набряку слизової оболонки, продукції та затримки слизу, порушення мукоциліарного кліренсу, секреторного стазу та зниженої аерації слизової оболонки пазух<sup>(13)</sup>. Wood зі співавт. використовував дані полімеразної ланцюгової реакції для виявлення респіраторних вірусів у слизовій пазух у 13 дорослих пацієнтів із ХРС і двох пацієнтів із нормальними пазухами; вони не змогли виявити сигнал, що відповідав би низці розповсюджених респіраторних вірусів<sup>(14)</sup>. Тому станом на сьогоднішній день вплив вірусних інфекцій на ХРС у дітей вивчений мало, доказів, які б вказували на значення вірусних інфекцій у дітей з ХРС, немає.

*На сьогодні не існує вагомих доказів впливу вірусних інфекцій на розвиток ХРС у дітей.*

#### 7.1.2.2.2. Вплив диму від тютюнокуріння

Контакт із димом від тютюнокуріння пригнічує мукоциліарний кліренс та регенерацію епітелію. Визначено, що як активне, так і пасивне тютюнокуріння є важливим фактором ризику розвитку ХРС<sup>(15, 16)</sup>. Reh зі співавт. провів чудовий огляд публікацій по дорослим та дітям, у яких йшлося про вплив сигаретного диму на ХРС<sup>(15)</sup>. У декількох статтях йшлося про змішані групи дорослих та дітей і лише Kakish зі співавт. торкнувся даних, що стосувались виключно дітей<sup>(17)</sup>.

Автори повідомили, що про поширеність риносинуситу серед дітей із пасивним тютюнокурінням склала 8% в порівнянні з 1,2% серед дітей, які не мали такого контакту<sup>(17)</sup>. Це дослідження важливе, однак воно розглядало питання лише гострого риносинуситу. Christensen зі співавт. провів систематичний огляд великих популяційних досліджень, щоб з'ясувати, чи існує зв'язок між контактом із сигаретним димом та поширеністю ХРС<sup>(16)</sup>. Вони повідомляли про дослідження, які проводили оцінку результатів хірургії ХРС у дітей з пасивним та/або активними курінням (вік <18 років). Усі дослідження показали гірші результати у дітей, які мали контакт із димом від тютюнокуріння. Це виражалося у підвищенні показника хірургічних ревізій<sup>(18, 19)</sup>, погіршенні показника ШНР<sup>(19)</sup> та відсутності покращення симптоматики після операції<sup>(18-20)</sup>. Тобто є певні докази, що дим від тютюнокуріння погіршує ХРС у дітей, однак, необхідно провести лонгітюдні та механістичні дослідження, щоб виявити причину виникнення цього захворювання у дітей.

*У дітей із ХРС, які наражаються на пасивне тютюнокуріння, прояви цього захворювання важчі, клінічні показники гірші та вищі показники хірургічних ревізій.*

#### 7.1.2.3. Алергічний риніт

Алергічне запалення може порушувати фізіологію пазух та носа в плані впливу на мукоциліарний кліренс, прохідність отворів, а пізня фаза алергічного запалення може сприяти виникненню ХРС<sup>(21)</sup>. Однак докази, що пов'язують алергічний риніт та ХРС, є у кращому випадку неоднозначними.

Результати великого дослідження дітей із ХРС свідчать, що 29,9% мали як позитивний результат шкірної проби, так і підвищені рівні IgE в крові<sup>(22)</sup>. Така поширеність atopії у дітей із ХРС була схожою до її поширеності у загальній педіатричній популяції в Італії. Важливо відзначити, що лише у 7,4% дітей у віці до 3 років були позитивні результати тестів в порівнянні з 31,4% дітей у віці 3-6 років і 33,3% - старше 6 років, що може свідчити про низьку ефективність алергопроб у дітей до 3 років.

Sedaghat зі співавт. провів оцінку серій 4044 послідовно набраних пацієнтів (вік  $\leq 18$  р.) з діагнозом хронічний риносинусит, що звернулись в ЛОР-клініку та клініку алергології та імунології Бостонської дитячої лікарні в період із 2002 по 2012 рр.<sup>(23)</sup> В 27% випадків дітям із ХРС також був виставлений діагноз АР, що відповідає загальній поширеності цього захворювання у дітей і свідчить про те, що поширеність алергічного риніту у дітей з ХРС не є вищою. Не є дивним, що в групі дітей з ХРС і АР поширеність астми була статистично достовірно вищою (40.7%), ніж у дітей без АР (9,8%). Власне кажучи, був виявлений міцний позитивний зв'язок між діагнозом астми і АР у дітей із ХРС. Інші дослідження показали вищий відсоток atopії у пацієнтів із ХРС, ніж в загальній популяції. У тайландському дослідженні, до якого увійшло 100 дітей із клінічним діагнозом риносинуситу та змінами на оглядовій рентгенограмі, позитивна шкірна проба на поширені аероалергени виявлена у 53% пацієнтів, що може свідчити про зв'язок між алергічним ринітом та ХРС<sup>(24)</sup>. Georgalas зі співавт. вивчав критерії причинно-наслідкового зв'язку Бредфорда Гілла, що застосовувалися для оцінки вказаних досліджень, і дійшов висновку, що не можна встановити чіткий та точний причинно-наслідковий зв'язок, особливо у дітей<sup>(25)</sup>.

Нещодавно Анапіка зі співавт. досліджував 110 пацієнтів у віці від 7 до 18 років із діагнозом ХРС, виставленим за анамнезом та клінічно, в тому числі за даними ендоскопії носа<sup>(26)</sup>. Пацієнтам провели шкірну пробу на 65 поширених аероалергенів для виявлення ознак atopії. Позитивний результат проби принаймні на один аероалерген спостерігався у 52,7% пацієнтів. У пацієнтів із ХРС та atopією середній ендоскопічний показник Ланда-Макея та показник за шкалою SN-5 (означає гіршу якість життя) були статистично достовірно вищими, ніж у пацієнтів без atopії. В протипагу цьому раніше проведене дослідження досліджувало КТ-скани дітей з алергією та без алергії та виявило наявність затемнення пазух у 61% і 64% дітей з алергією та без алергії, відповідно, що протирічить даним про важливу роль алергії у дітей із порушеннями на КТ пазух<sup>(27)</sup>.

Загалом можна зробити висновок, що наявні дослідження, які вивчали значення алергічних захворювань у дітей із ХРС, чітко не визначають взаємозв'язок цих двох захворювань. Вони містять багато потенційних недоліків: 1) систематична помилка популяції, оскільки багато досліджень проводяться в клініках ЛОР та алергічних захворювань, куди частіше звертаються пацієнти із алергічним ринітом, 2) відсутність об'єктивного підтвердження діагнозу ХРС, 3) відсутність диференціації між atopією (позитивна шкірна проба) та релевантним клінічним алергічним ринітом (позитивна шкірна проба та відповідна клінічна симптоматика). Незважаючи на ці недоліки слід розглядати можливість проведення алергопроб у старших дітей із ХРС.

*Згідно вищевказаних досліджень у дітей з ХРС ймовірність захворюти на АР і/або астму вища. Однак щоб довести таку кореляцію, слід провести дослідження поширеності ХРС в популяції із АР та в популяції без АР.*

#### **7.1.2.4. Астма**

Як ХРС, так і астма є запальними захворюваннями дихальних шляхів. Було висунуто гіпотезу про те, що риносинусит впливає на бронхіальну астму в усіх вікових групах, що відповідає концепції уніфікованої теорії захворювань дихальних шляхів<sup>(28)</sup>. Sedaghat зі співавт. у своєму огляді даних Бостонської дитячої лікарні про супутні захворювання повідомив, що у 18,1% із 4044 дітей з ХРС була астма<sup>(23)</sup>. Як було вказано вище, якщо у дитини також був алергічний риніт, то шанс мати астму був також вищим. Anfuso зі співавторами дослідив експресію цитокінів у тканинах пазух дітей з ХРС та у дітей зі здорової контрольної групи і виявив, що у дітей із ХРС та астмою був статистично достовірно вищий рівень різних запальних цитокінів у пазухах, що

свідчить про вплив захворювання верхніх дихальних шляхів на запальні процес у нижніх шляхах у пацієнтів із ХРС<sup>(29)</sup>. Раніше проведені дослідження без контрольної групи показали, що фармакологічне чи хірургічне лікування ХРС призводило до припинення застосування препаратів проти астми у 80% із групи 48 дітей<sup>(30)</sup>. Більше того, при подальшому загостренні риносинуситу астма рецидивувала. Ці та інші дослідження підтверджують концепцію, що клінічний контроль ХРС є важливим для оптимізації контролю тих випадків астми, які важко піддаються лікуванню. Однак більшість досліджень мають такі недоліки як відсутність хорошої контрольної групи та рандомізації в різні групи лікування; тому зв'язок між ХРС та астмою у дітей залишається великою мірою описовим.

Таблиця 7.1.1. Аденоїдектомія у дітей із ХРС.

Автор	Тип	Втручання	Критерії результату	оцінки	Результат
Vandenberg 1997(140)	Ретроспективна серія випадків, n=48	Аденоїдектомія або аденотонзилектомія	Симптоми		Повне або часткове зникнення симптоматики у 58% пацієнтів
Brietzke 2008(33)	Систематичний огляд літератури Середній розмір вибірки =46 (діапазон 10—121).	Аденоїдектомія (8 досліджень, відповідають критеріям систематичного огляду літератури)	Часта пацієнтів із покращенням після операції		69% пацієнтів — покращення після операції
Ramadan 2007(142)	Ретроспективний огляд проспективно зібраних даних, n=121	Аденоїдектомія 55 пацієнтам виконано ЕХП після аденоїдектомії, всі дані є	Неефективність аденоїдектомії, Фактори, що сприяли ранній неефективності		61/121 (50%) дітей — аденоїдектомія виявилась неефективною. Астма та вік <7 років були прогностичними ознаками ранньої неефективності і швидшої ЕХП
Ramadan 2014(169)	Ретроспективний 10-річний огляд, n=233	Аденоїдектомія з попереднім КТ	Успіх аденоїдектомії на основі показника КТ		Показник успіху =  43% в групі ХРС (показник КТ ≥5), 65% в групі хронічного аденоїдиту (показник КТ <5)
Bettadahall i 2017(143)	Проспективне, n=60	Аденоїдектомія	Симптоми з боку пазухи та показник якості життя через 6 місяців після втручання		У 88% дітей було статистично достовірне покращення оцінюваних показників
Ramadan 2008(144)	Ретроспективний огляд проспективно зібраних даних, n=60	Аденоїдектомія або аденоїдектомія з промиванням гайморової пазухи	Зменшення симптоматики через 12 місяців		У 88% випадків аденоїдектомії з промиванням пазух спостерігалось покращення, у 61% випадків аденоїдектомії спостерігалось покращення

КТ — комп'ютерна томографія; ЕХП — ендоскопічна хірургія пазух.

*Ми спостерігаємо сильну кореляцію між астмою та дитячим ХРС. Потрібні подальші дослідження для того, щоб зрозуміти характер та послідовність патофізіологічних явищ, що лежать в основі цього зв'язку.*

#### 7.1.2.5. Аденоїди

Останні огляди літератури підтверджують гіпотезу про те, що аденоїди спричиняють значний вплив на розвиток ХРС у дітей молодшого віку<sup>(31, 32)</sup> (Таблиця 7.1.1.). Докази на підтримку значення аденоїд – це дані, що свідчать про покращення ситуації з ХРС у дітей після аденоїдектомії, про це йтиметься у частині цього Розділу, яка буде присвячена хірургічному веденню пацієнтів<sup>(33)</sup>. На додаток до покращення ситуації з симптоматикою ХРС після аденоїдектомії в серії 35 дітей, одне дослідження показало покращення мукоциліарного транспорту у цих дітей після операції<sup>(34)</sup>. Незважаючи на це, не було досліджень, які б показали кореляцію між розміром аденоїдного розростання та наявністю синусоназальних симптомів у дітей з ХРС або за результатами оцінки розміру аденоїд на рентгені<sup>(35)</sup>, за об'ємом<sup>(36)</sup>, або за масою тканини, видаленої хірургічним шляхом<sup>(37)</sup>. Ці дані свідчать, що аденоїди можуть впливати на розвиток ХРС не лише за рахунок механічної обструкції, але також виступаючи в якості бактеріального резервуару. На підтримку цієї гіпотези було проведено дослідження Coticchia зі співав., де спостерігали, що поверхня аденоїд була вкрита біоплівкою на 94,9% у пацієнтів з ХРС в порівнянні з 1,9% - у пацієнтів із обструктивним апное сну без ХРС<sup>(38)</sup>. Shin зі співавт. вивчав розмір та бактеріологічний склад аденоїд 410 дітей до 14 років, яким виконували аденоїдектомії з причини гіпертрофії аденоїд<sup>(35)</sup>. У 79.3% випадків з аденоїдів ізолювали розповсюджені респіраторні патогени (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* і *Streptococcus pyogenes*), і частота виділення бактерій з аденоїд відповідала тяжкості захворювання пазух, визначеній за окципітоментальними рентгенівськими знімками, що ще раз свідчить на користь гіпотези про бактеріальний резервуар. Відтак, наявні докази свідчать, що для патофізіології розвитку дитячого ХРС функція аденоїд як бактеріального резерву важливіша, ніж їх розмір.

Є також давніші докази, що свідчать про значення аденоїд як імунологічного органу у дітей з ХРС. Одне дослідження показало статистично достовірно нижчу експресію IgA в аденоїдах дітей з ХРС в порівнянні з дітьми з обструктивними аденоїдами<sup>(39)</sup>. Однак це дослідження не змогло з'ясувати, чи цей стан вже був у дітей, чи розвинувся внаслідок хронічної інфекції, оскільки дослідження було одномоментним за своїм дизайном. Shin зі співавт. показав вищі рівні цитокінів ремоделювання тканин в аденоїдах пацієнтів з ХРС в порівнянні з тканинами, отриманими від пацієнтів без ХРС, що може свідчити про зв'язок між аденоїдами та пазухами у дітей з ХРС<sup>(40)</sup>.

Підсумовуючи можна сказати, що аденоїди видаються важливими в патофізіології ХРС у дітей. Дійсно, першою лінією хірургічного лікування ХРС у малих дітей є аденоїдектомія, дані на підтримку її ефективності обговорюватимуться у розділі, присвяченому лікуванню.

#### **7.1.2.6. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба**

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) у деяких дітей може бути пов'язана із ХРС; однак її зв'язок із хворобами дихальних шляхів та частота виникнення досі до кінця не з'ясовані.

Даних мало і вони неоднозначні. Вважається, що рефлюкс шлункового соку в глотку та носоглотку може призводити до запалення отворів пазух, порушення мукоциліарного кліренсу та, як наслідок, до риносинуситу.

У дітей із симптомами ринофарингіту ГЕРХ спостерігається частіше ніж в контрольній групі<sup>(41)</sup>. В рамках великого дослідження «випадок-контроль» за участі 1980 дітей у віці від 2 до 18 років із ГЕРХ та 7920 дітей в контрольній групі діагноз риносинуситу статистично достовірно частіше ставили в групі ГЕРХ (4,19%) в порівнянні з контрольною групою (1,35%)<sup>(42)</sup>. Проспективне дослідження Phipps зі співавт., проведене в групі 30 дітей з ХРС, показало що у 63% дітей із ХРС спостерігався

гастроезофагеальний рефлюкс (за даними добової рН-метрії)<sup>(43)</sup>. Це дослідження також показало, що у 79% дітей із ХРС було покращення симптоматики риносинуситу після медикаментозної терапії ГЕРХ.

Схожі результати отримані в рамках ретроспективного дослідження, яке показало, що частота оперативного втручання у дітей із тяжким ХРС може бути зменшена на 89% на фоні лікування ГЕРХ інгібіторами протонної помпи<sup>(44)</sup>. У 2014 р. Nation зі співавт. провів ретроспективний огляд карток 63 дітей у віці від 6 місяців до 10 років з діагнозом ринореї, закладеності носу та хронічним кашлем<sup>(45)</sup>. Пацієнтам зробили посіви з верхньощелепної пазухи, аденоїдектомію та взяли біоптати дистальної третини стравоходу. Дітей, біоптати яких показали езофагіт, класифікували як позитивних по гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі, а дітей із щільним ростом бактерій при посіві з антральної частини гайморової пазухи – як позитивних по хронічному риносинуситу. Діти молодшої вікової групи від шести місяців до 5 років частіше мали або хронічний риносинусит, або гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, а діти старшої вікової групи (6-10 років) частіше мали більш складну етіологію ХРС і ГЕРХ. У багатьох пацієнтів ГЕРХ грала важливу роль, оскільки більше ніж у 40% біоптати були позитивними по гастроєзофагеальному рефлюксу. Ще одним потенційно етіологічним чинником, що вивчався у зв'язку з аденоїдитом і/або ХРС, є *Helicobacter pylori*. Cedeno зі співавт. не зміг виявити наявність *H. pylori* в тканинах аденоїд та в гайморових пазухах дітей із ХРС<sup>(46)</sup>.

Підсумовуючи можна сказати, що є деякі докази на користь потенційної ролі ГЕРХ у розвитку ХРС у дітей. Однак вказані дослідження мають суттєві недоліки, такі як ретроспективний дизайн, відсутність групи плацебо в дослідженнях лікування та погана характеристика наявності та поширеності ХРС. Відтак, стандартна терапія ГЕРХ у дітей з ХРС наразі не виправдана. На користь такого висновку свідчить консенсусна заява про дитячий риносинусит, опублікована Американською Академією хірургії ЛОР-органів, голови та ший<sup>(47)</sup>.

*Ймовірно, зв'язок між ГЕРХ і ХРС у дітей є сильним. Однак докази цього слабкі, що не дає можливості рекомендувати стандартне лікування ГЕРХ у дітей з ХРС.*

#### **7.1.2.7. Незрілість або дефіцит імунної системи у дітей**

Дослідження у дітей із рецидивуючим риносинуситом або ХРС продемонстрували дисфункцію імунної системи різного ступеню, в тому числі зниження рівнів імуноглобулінів А, G та їх підкласів, погану відповідь на пневмококову вакцину та низькі рівні імуноглобулінів у відповідь на нормальні вакцини. Shapiro зі співавт. досліджував імунологічну компетентність 61 дітей з ХРС, яких скерували на алергологічне обстеження<sup>(48)</sup>. Приблизно у 50% дітей отримані докази наявності екзогенних алергій, і принаймні 23 із 61 пацієнтів із рефрактерним риносинуситом мали порушення гуморального імунітету, що проявлялося в низькому рівні імуноглобулінів або зниженою відповіддю на вакцини. Це явно вищі показники ніж у дорослих. Hidalgo зі співавт. повідомляє, що 6% із 78 дітей з ХРС не змогли виробити імунну відповідь на пневмококову вакцину<sup>(49)</sup>. Серед 27 дітей із хронічним або рецидивуючим риносинуситом Costa Carvalho зі співавт. виявив одного пацієнта із дефіцитом IgA і IgG2, і ще одного – із дефіцитом IgG3<sup>(50)</sup>. У восьми та 12 із 27 пацієнтів рівні IgG2 і IgG3, відповідно, в сироватці крові були нижчими 2,5<sup>ої</sup> перцентилі, та у жодного пацієнтів не було патологічної відповіді на вакцинацію. В рамках великого дослідження 307 пацієнтів із рефрактерним риносинуситом (261 дорослих та 46 дітей) Vanlerberghe зі співавт. отримав лабораторні докази дефіциту гуморального імунітету, в тому числі дефіциту IgA та дефіциту підкласів IgG у 21,8% усіх випадків, різниці в поширеності у дітей та

дорослих не виявлено(51). Ваек зі співавт. досліджував 16 дітей із рецидивуючим гострим чи ХРС та виявив, що у 50% були порушення гуморального імунітету, в тому числі погана відповідь на пневмококову вакцину<sup>(52)</sup>. У зазначеному вище дослідженні Sedaghat зі співавт. 496 (12,3%) із 4044 дітей з діагнозом ХРС мали діагноз, пов'язаний із порушенням імунітету<sup>(23)</sup>.

З іншого боку у 2006 р. Vernatowska зі співавт. розглядала частоту виникнення ХРС в групі 425 дітей із різними типами первинного дефіциту гуморального імунітету<sup>(53)</sup>. ХРС частіше всього спостерігався в групі пацієнтів із агамаглобулінемією (85,96%) і рідше – у пацієнтів із дисагамаглобулінемією (81,81%) та дефіцитами інших антитіл (72,72%). Стосовно замісної терапії гамаглобуліном: пілотне дослідження, проведене в групі 6 дітей із рефрактерним до медикаментозної терапії ХРС, які отримували внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) впродовж одного року, показало зменшення в прийомі антибіотиків і кількості епізодів риносинуситу, а також покращення результатів за даними візуалізації пазух<sup>(54)</sup>.

Бачимо, що дані про дефіцити гуморального імунітету у дітей із рецидивуючим чи хронічним риносинуситом дуже різні. Ймовірно, це пов'язано із різними типами досліджуваних популяцій, критеріями оцінки імунної функції та точністю діагнозу риносинуситу. Тому видається правильним оцінювати функцію імунної системи у дітей із хронічним / рецидивуючим риносинуситом за допомогою кількісного аналізу імуноглобуліну та титрів до правцю та дифтерії на додаток до титрів до пневмококів. Якщо результати будуть відхилятися від норми, повторити титри після пневмококової вакцини, і якщо відповідь буде неадекватна, скерувати до алерголога/ імунолога.

*Дітей із ХРС, рефрактерним до належної медикаментозної терапії, слід обстежити на предмет дефіциту гуморального імунітету.*

#### **7.1.2.8. Муковісцидоз (див. також Розділ 8.4.)**

Муковісцидоз – захворювання з аутомно-рецесивним типом успадкування, яке спричинене мутаціями в гені CFTR, що призводить до утворення густого в'язкого секрету і тим самим сприяє розвитку інфекцій дихальних шляхів. Діагноз ставиться у разі патологічного підвищення рівнів хлоридів поту або за результатами генетичного обстеження. Оскільки дослідження хлоридів поту не є 100% специфічним, діагноз муковісцидозу виставляється у разі наявності однієї або більше його клінічних ознак та результатів лабораторного дослідження гену або білка CFTR. *P. aeruginosa* і *S. aureus* – мікроорганізми, що найчастіше висівають при інфікуванні пазух<sup>(55)</sup>. Це порушення, яке найчастіше спостерігається у дітей з ХРСНП. Власне, поширеність ХРС в популяції хворих на муковісцидоз близько 100%<sup>(55-57)</sup>. Незважаючи на скринінг новонароджених, оториноларингологи й далі продовжують спостерігати в своїй практиці дітей без встановленого діагнозу муковісцидозу. Лікарі мають високий ступінь настороженості щодо муковісцидозу, якщо у дітей є поліпи та захворювання пазух, особливо якщо діти погано набирають вагу, мають респіраторні хвороби та патологію ШКТ. Потужними радіографічними ознаками муковісцидозу є розширення навколососових пазух (псевдомукоцеле гайморових пазух) і недорозвинутість лобної та клиноподібної пазух без ознак ерозії кісток на КТ<sup>(58-60)</sup>. Wentzel зі співавт. досліджував групу 50 послідовно набраних в дослідження пацієнтів із муковісцидозом у віці 2-12 років, які звернулися до ЛОР-лікаря<sup>(60)</sup>. Показники візуально-аналогової шкали чітко співпадали із показником SN-5. Окрім того нижчий бал «синусо-специфічної» якості життя показника SN-5 асоціювався з підвищеною частотою діагнозу риносинуситу, призначенням антибіотиків та кількістю пропущених навчальних днів або дозвілля внаслідок синопозальної симптоматики. Автори дійшли висновку, що SN-5 – швидкий та якісний метод



моніторингу ХРС у дітей. Chan зі співавт. досліджував групу 102 дітей із міковісцидозом у віці 2-20 р. (середній вік 12,9 р.) за допомогою скринінгової анкети для виявлення ХРС і SN-5 під час звичайного прийому в клініці<sup>(61)</sup>. Із 102 учасників 47 відповіли на питання анкети. В залежності від того, які діагностичні критерії застосовувати, у 11-38% пацієнтів був ХРС. Показники SN-5 по основним сферам та загальний бал візуально-аналогової шкали відповідали мінімальному впливу на якість життя. Автори зробили висновок, що у цій популяції пацієнтів велика поширеність симптоматичного ХРС, але він має низький вплив на якість їх життя.

### **Основні тези | Що нового з часу останнього EPOS 2012**

1. Поширеність ХРС у дітей складає в межах 2,1 - 4%.
2. Діти у віці 10 - 15 років найчастіше уражені ХРС. За результатами порівняння цього захворювання з іншими розповсюдженими захворюваннями: ХРС більше розповсюджений ніж ГРС у всіх вікових групах і більш розповсюджений ніж отит середнього вуха в групі 15 - 20 років (0,9%).
3. Як пасивне, так і активне тютюнокуріння асоціюється із хронічним ринітом і риносинуситом у дітей.
4. Не можна встановити чіткий причинно-наслідковий зв'язок між АР і ХС, особливо у дітей.
5. Аденоїди можуть виступати швидше резервуаром патогенних бактерій, ніж джерелом обструкції.
6. Зв'язок між ГЕРХ і ХРС у дітей спірний.
7. Найрозповсюдженіші імунодефіцити, пов'язані з рефрактерним ХРС у дітей – дефіцит імуноглобуліну (в тому числі підкласи IgG) та погана відповідь на вакцини.
8. Лікарі, які займаються лікуванням назальних поліпів та захворювань пазух у дітей, повинні підозрювати муковісцидоз, особливо в контексті поганої прибавки маси тіла, респіраторних захворювань і патології ШКТ.

*У випадку назальних поліпів у дітей слід провести обстеження на предмет муковісцидозу. Тест на хлориди у поті залишається важливим методом підтвердження діагнозу, хоча скринінг новонароджених суттєво знизив вік постановки діагнозу.*

#### **7.1.2.9. Первинна цилиарна дискинезія (див. також Розділ 8.5.)**

ПЦД – рідкісне аутосомно-рецесивне порушення, розрахункова частота його складає 1/ 15000 - 20000 новонароджених. Воно полягає в наявності дефекту цилиарного ритму, що призводить до зниження мукоциліарного кліренсу<sup>(62)</sup>. Воно асоціюється із частими інфекціями пазух та вуха, *situs inversus totalis* (транспозицією внутрішніх органів) (у 50% пацієнтів), гетеротаксією або невизначеним положенням внутрішніх органів (*situs ambiguous*) (у 12% пацієнтів) та безпліддям (у 50% пацієнтів чоловічої статі)<sup>(63, 64)</sup>. Симптоми ХРС у дітей з комплексними мукоциліарними порушеннями, такими як ПЦД, можуть бути інвалідизуючими та призводити до дихальної недостатності та зниження функції легенів. Гнійні виділення з носа, зазвичай спричинені гравітацією або потоком повітря із-за зниженого цилиарного кліренсу, спостерігаються у дітей з ПЦД під час інфекції пазух в активній стадії<sup>(65)</sup>. Дійсно, за даними серії 84 пацієнтів із ПЦД з Австралії рецидивуючий кашель та риносинусит були найрозповсюдженішими симптомами, що спостерігались у відповідно 71% та 81% випадках<sup>(66)</sup>.

До скринінгових тестів на ПЦД відносяться назальний оксид азоту (значення нижчі ніж в контрольній групі) (див. 9.5.3.3) і тести *in vivo*, такі як сахариновий тест, за

допомогою якого реєструється повільніший час мукоциліарного транзиту. Специфічна діагностика передбачає дослідження війок за допомогою просвічуючої трансмісійної електронної мікроскопії, яка зазвичай є лише у високоспеціалізованих центрах<sup>(67)</sup>. При дослідженні найчастіше виявляють таку структурну патологію як відсутність зовнішніх динеїнових ручок або сукупну відсутність як внутрішніх, так і зовнішніх динеїнових ручок. Окрім того, наразі в спеціалізованих центрах можна пройти генетичне дослідження приблизно 20 різних генів, що лежать в основі патогенезу ПЦД (див. 9.5.3.2). Назальні поліпи спостерігаються приблизно у 18% - 33% пацієнтів з ПЦД, найчастіше ця патологія починає розвиватися в підлітковому віці. Синдром Картагенера, тобто тріада риносинуситу, хронічного бронхіту з бронхоектазом та транспозиції внутрішніх органів, зустрічається приблизно у 50% пацієнтів з ПЦД<sup>(63, 65, 68)</sup>.

Лікувати ХРС у дітей з ПЦД складно, оскільки ПЦД зустрічається рідко і високоякісних публікацій з цього приводу вкрай мало. У цих дітей дуже важливо тримати під контролем симптоми ХРС, щоб забезпечувати адекватну якість життя та функцію легенів. Зважаючи на малу поширеність ПЦД та недостатність доказів стосовно ефективності лікування ХРС, Meneg зі співавт. виступають на підтримку подальшого створення міжнародної мультицентрової бази даних для проспективного збору даних<sup>(63)</sup>. В таку базу даних слід вносити діагноз, схему терапії та результати лікування ХС у дітей з ПЦД, та слід сприяти впровадженню валідованих та стандартизованих критеріїв оцінки для таких дітей.

*ПЦД слід підозрювати у дітей із рефрактерним ХРС та захворюваннями легенів, особливо у дітей із супутнім бронхоектазом, транспозицією внутрішніх органів (situs inversus totalis) та патологічними сперматозоїдами.*

## **7.2. Патолофізіологія**

### **7.2.1. Генетика**

Інформації про генетичні характеристики ХРС у дітей дуже мало, відповідні дослідження мають певні недоліки, проте прослідковуються деякі тенденції, які варто досліджувати далі. Orb зі співавт. досліджував питання сімейного ризику ХРС у дітей шляхом видобутку інформації з масивів популяційної комп'ютерної бази даних штату Юта, в якій містяться дані про >7,3 млн. людей<sup>(69)</sup>. Він виявив 496 дітей з ХРС таким чином: 12 років або молодше із індексним діагнозом ХРС за МКХ-9, внесеним в медичну карту в період з 1996 по 2011 рр., та супутнім кодом процедури, пов'язаним з ХРС (назальна ендоскопія, аденоїдектомія і/або хірургія пазух). Методом випадкового вибору автори обрали 4959 контрольних пацієнтів з популяції штату ЮТА без ХРС в анамнезі, співставлених з пацієнтами з ХРС за етнічною приналежністю та індивідуально співставлених 10:1 за статтю та роком народження. У братів та сестер пацієнтів з ХРС продемонстрований ризик ХРС в 57,5 разів вищий, ніж в контрольній групі. Ризик для двоюрідних братів та сестер був підвищений у 9,0 разів, для троюрідних – у 2,9, зв'язок статистично достовірний. У батьків, родичів першої та другої лінії спорідненості та у двоюрідних братів та сестер пацієнтів з ХРС продемонстровано статистично достовірно підвищений ризик розвитку ХРС у дорослому віці. Хоча ці результати свідчать про можливий суттєвий сімейний ризик ХРС, недоліком цього дослідження є неточність діагнозу ХРС, оскільки він базується на огляді діагностичних шифрів без клінічних доказів його наявності.

Purkey зі співавт. провів дослідження «випадок-контроль» вибірки 828 дітей (середній вік 11,9 років) з ХРС і 5083 здорових контролів з дитячої лікарні Філадельфії<sup>(70)</sup>. У пацієнтів в анамнезі був діагноз ХРС, виставлений дитячим оториноларингологом на основі симптомів, даних гнучкої ендоскопії та КТ практично в

половині випадків. Дітей із муковісцидозом не включали. Було проведено генотипування генів калієвих каналів на визначення однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), яке показало, що найсильніший сигнал з визначенням локусу спостерігався в гені KCNMA1 у дітей білої раси з ХРС ( $p=0,022$ ). Виявлені пограничні докази асоціації гену KCNQ5 із ХРС у афро-американських дітей. Ця інформація свідчить про можливий генетичний зв'язок між епітеліальною фізіологією калієвих каналів та розвитком ХРС у дітей.

В рамках раніше проведеного дослідження в групі 58 дітей білої раси з ХРС (діагноз поставлений за персистуючими симптомами та об'єктивними доказами наявності захворювання) без муковісцидозу 12,1% виявились носіями гетерозиготної мутації в гені трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (CFTR), це вище середнього показника 3-4%, притаманного цій етнічній групі<sup>(71)</sup>. ці результати свідчать про можливу схильність до ХРС у дітей, які є носіями мутацій CFTR.

Sedaghat зі співавторів дослідив питання мутацій в генах, що кодуєть коннексини, вони підтримують епітеліальну цілісність через щільні контакти, у пацієнтів із хронічним та рецидивуючим гострим риносинуситом; діагноз виставлений за персистуючими симптомами та об'єктивними доказами наявності захворювання за даними назальної ендоскопії або КТ<sup>(72)</sup>. Із восьми дітей (вік від 6 до 16 років) лише у однієї дитини була мутація в коннексині 32, а з 11 дорослих пацієнтів у одного була мутація в коннексині 43. Попереднє дослідження, проведене тією ж групою, продемонструвало відсутність мутацій в коннексинах 26 і 30 у тій самій групі пацієнтів<sup>(73)</sup>. Хоча ці результати свідчать про те, що мутації в гені коннексину, можливо, не є важливими в патогенезі ХРС, кількість спостережень надто мала, щоб робити остаточні висновки.

Підсумовуючи можна сказати, що, ймовірно, до патогенезу ХРС у дітей долучені як генетичні чинники, так і чинники довкілля.

Наприклад, дослідження монозиготних близнюків показало, що не завжди у обох дітей розвиваються поліпи, що вказує на те, що вплив чинників довкілля на появу назальних поліпів такий самий, як і генетичних<sup>(74, 75)</sup>.

*Виходячи з даних нечисленних досліджень, ймовірно, в патогенезі ХРС у дітей беруть участь як генетичні чинники, так і чинники довкілля.*

## **Основні тези | Що нового з часу останнього EPOS 2012**

1. Велика база даних свідчить про можливий сімейний ризик ХРС у дітей.
2. Дослідження мутацій генів у дітей з ХРС свідчать про перші багатообіцяючі результати.

### **7.2.2. Механізми запалення**

#### **7.2.2.1. Дослідження тканини пазух та аденоїдів**

Ранні дослідження клітинної відповіді у дітей з ХРС старшого віку вказують на те, що еозинофіли та CD4+ лімфоцити відіграють важливу роль в запаленні тканин<sup>(76, 77)</sup>. В більш пізніх схожих дослідженнях, проведених в групі дітей молодшого віку, Chan зі співавторів<sup>(78)</sup> продемонстрував, що в слизовій гайморових пазух у дітей більше нейтрофілів та суттєво більше лімфоцитів, ніж у слизовій дорослої людини, але менше еозинофілів та клітин, позитивних по великому основному протеїну, з меншими порушеннями епітелію та меншим потовщенням базальної мембрани. Ті самі автори також показали більшу кількість CD8-позитивних клітин, нейтрофілів, макрофагів, В-лімфоцитів та клітин плазми у дітей молодшого віку з ХРС в порівнянні з дорослими<sup>(79)</sup>. Ще в одному порівняльному дослідженні тканин пазух у дорослих і дітей у тканинах дітей було мало еозинофілів і багато фіброзу власної пластинки слизової оболонки<sup>(80)</sup>. Різниця в

переважанні еозинофілів чи нейтрофілів у досліджуваних зразках, ймовірно, стосується вікової групи дітей, включених в дослідження (переважання еозинофілів у групі старших дітей і нейтрофілів – у молодших). У своїх нещодавніх дослідженнях Wu зі співавт. вивчав експресію запальних генів в тканинах, взятих з пазух дітей з ХРС, та в контрольній групі<sup>(81)</sup>. За допомогою мікроматричного аналізу та валідації рівнів генної експресії мРНК методом ПЛР реального часу вони продемонстрували, що в тканинах дітей з ХРС на відміну від контролів спостерігалась статистично достовірна апрегуляція п'яти генних продуктів запальної/ імунної відповіді. Два продукти із цих п'яти – це цитокіни CXCL5 (хемоатрактант нейтрофілів) і CXCL13 (хемоатрактант В-лімфоцитів), вони долучені до адаптивної імунної відповіді. Решта три – сироватковий амілоїд А1/А2 (SAA1/SAA2), серпіновий інгібітор пептидаз 4 (SERPINB4) і β-дефенсін 1 (DEFB1). Останні – це білки, що є частиною вродженої імунної системи. В рамках подальшого дослідження вчені вивчали розподіл цих запальних маркерів в тканинах та їх клітинну локалізацію за допомогою імуногістохімічного фарбування та імуофлуоресценції<sup>(82)</sup>. Вони показали, що усі п'ять медіаторів демонструють потужну експресію в залозах підслизової оболонки, а також у війчастих та базальних клітинах епітелію. Більш того, CXCL13 експресувався у макрофагах, Т і В-клітинах, але не в нейтрофілах, а CXCL5 визначався лише в Т-клітинах.

Anfuso зі співавт. вивчав експресію цитокінів у тканинах пазух та аденоїдів та помітив більше цитокінів в тканинах дітей з ХРС в порівнянні з контролям, що свідчить про постійне запалення в групі хворих дітей<sup>(29)</sup>. Важливо те, що у порівнянні з дітьми з ХРС без астм у дітей з ХРС і астмою в пазухах був статистично достовірно вищий рівень фактору некрозу пухлин-α і в аденоїдах – епідермального фактору росту, еотаксину, фактору росту фібробластів-2, пов'язаного з ростом онкогену та тромбоцитарного фактору росту-АА. Це свідчить про вплив захворювань верхніх дихальних шляхів на запалення в нижніх дихальних шляхах у пацієнтів з ХРС. Shin зі співавт. досліджував маркери запалення в аденоїдних гомогенатах дітей із ХРС і без ХРС після аденоїдектомії<sup>(40)</sup>. В аденоїдах дітей з ХРС був статистично достовірно вищий рівень маркера активації Т-клітин розчинного рецептора інтерлейкіну-2 (sIL-2R), а також рівень цитокінів, пов'язаних із ремоделюванням тканин, таких як трансформуючий фактор росту β-1 (TGFβ-1), матриксні металопротеїнази (ММР) 2 і 9 і тканинний інгібітор металопротеїнази (TIMP-1). За рівнями маркера активації еозинофілів, еозинофільного катіонного протеїна (ЕСР), різниці між групами не було, однак його рівні були статистично достовірно вищими у пацієнтів із тяжким ХРС в порівнянні з пацієнтами із легким та помірним захворюванням.

#### **7.2.2.2. Назальний лаваж**

Passariello зі співавт. досліджував рівні цитокіну (ФНП-α) антимікробного пептиду людського β-дефенсину 2 і кальпротектину, що вивільнюється нейтрофілами, в промивній рідині носа дітей (середній вік 3,4 роки) з ХРС і у здорових дітей з контрольної групи<sup>(83)</sup>. Ця робота проводилась в контексті дослідження, що вивчало користь кренотерапії (термальна вода з сульфату натрію хлоридом з різними мінеральними компонентами у вигляді назального аерозолію по 15 хвилин щодня) у дітей з ХРС. Вчені показали статистично достовірно вищі рівні усіх вказаних прозапальних речовин в промивних водах пацієнтів з ХРС в порівнянні з дітьми в групі контролю.

#### **7.2.2.3. Сироватка крові**

Shin зі співавт. провели алергічні проби та отримали дані про кількість еозинофілів, ЕСР і рівні IgE в сироватці крові в групі дітей з ХРС, які отримували лікування

антибіотиками, та в контрольній групі<sup>(84)</sup>. Далі вони розділили групу ХРС на тих, хто відповів, і тих, хто не відповів на тривалий курс антибіотикотерапії. Поширеність atopії та алергічних захворювань в сімейному анамнезі були статистично достовірно вищими в групі «невідповідачів», ніж в групі «відповідачів» та в контрольній групі. Окрім того, рівень еозинофілів, ECP і рівні IgE у сироватці крові були статистично достовірно вищими в групі «невідповідачів», ніж в групі «відповідачів» та в контрольній групі. Ці дані можуть свідчити про те, що еозинофільне запалення в контексті алергії було важливим чинником у тих дітей з ХРС, які не відповіли на лікування антибіотиками.

*Незважаючи на те, що з'являється все більше даних про апрегуляцію запальних маркерів в тканинах придаткових пазух носа та промивних водах після назального лаважу у дітей з ХРС, ці дані неоднорідні та їх відносно недостатньо для застосування підходу ендотипування.*

#### **7.2.2.4. Слиз**

Продукція слизу є важливим компонентом клінічної картини у дітей з ХРС. Було ідентифіковано багато глікопротеїнів слизового секрету, найбільш вивченими є секреторні муцини MUC5AC і MUC5B. В нижніх дихальних шляхах здорових осіб MUC5AC зазвичай експресується келихоподібними клітинами, а MUC5B знаходиться в підслизових залозах<sup>(85)</sup>. У дітей з ХРС характерним фенотипом є підслизова залозиста гіперплазія, а MUC5B – це переважаючий гландулярний муцин<sup>(86)</sup>. Saieg зі співавт. збирали секрет пацієнтів з ХРС та здорових осіб контрольної групи<sup>(87)</sup>. Було виявлено багато муцинових глікопротеїнів, але відносно переважання MUC5B було статистично достовірно вищим у пацієнтів з ХРС, що може свідчити про паралелі між продукцією глікопротеїнів тканинами та секретом.

Підсумовуючи можна сказати, що численні дослідження демонструють апрегуляцію різних запальних речовин, що може бути важливим для адаптивного та вродженого імунітету, так само як ремоделювання тканин у пазухах, аденоїдах, промивних водах назального лаважу, слизу та сироватці крові у дітей з ХРС. Хоча доказів досі мало, однак, ці дослідження свідчать про можливу роль запальних механізмів у дітей з ХРС. Хоча багато зазначених маркерів паралельно спостерігаються у дорослих, наявні дані надто неоднорідні, і тому їх недостатньо для ендотипування.

### **Основні тези | Що нового з часу останнього EPOS**

1. У дітей з ХРС отримані докази наявності маркерів адаптивного та вродженого імунітету в тканинах навколоносових пазух та в промивних водах назального лаважу.
2. Запальні цитокіни присутні в тканинах пазух дітей з ХРС, їх кількість зростає у разі супутньої астми.
3. Підслизова залозиста гіперплазія є характерним фенотипом у дітей з ХРС, а MUC5B є основним гландулярним муцином.

### **7.3. Діагностика та диференційний діагноз**

#### **7.3.1. Алергічний та неалергічний риніт**

Загалом кажучи, розрізнити алергічний риніт (АР), неалергічний риніт (нАР) і ХРС може бути важко, хоча у дорослих для цього зазвичай достатньо ретельно зібраного анамнезу, назальної ендоскопії та алергопроб (див. Розділ 5.3.1). Однак у дітей розрізнити ці стани може бути важко. Так само як і при ХРС, при АР і нАР можуть спостерігатися рінорея та назальна обструкція. Більш того, у пацієнтів із АР при візуалізації може спостерігатись вищий ступінь затемнення пазух<sup>(88)</sup>, хоча ця ознака не

вивчалась конкретно у дітей. Що іще більше ускладнює ситуацію - ХРС і АР часто присутні одночасно, частота АР росте так стрімко, що його поширеність вже складає 40%<sup>(89)</sup>.

Роль нАР у дітей вивчена менше<sup>(90)</sup>. Більшість підтипів нАР у (малих) дітей мало поширені, це такі як медикаментозний, професійний, гормональний чи сенільний риніт, що означає, що основним діагнозом нАР у дітей є ідіопатичний риніт. Декілька досліджень вивчали поширеність нАР в дитячій популяції. За даними великих досліджень в Європі його поширеність складає 6,3% (Швеція, діти 8-річного віку), 8,1% (Швеція, діти 4-річного віку) і 9,6% (Бельгія, 15 років та старші)<sup>(91, 92)</sup>. За даними американського дослідження за участі 619 дітей з астмою поширеність нАР склала 11,3%<sup>(93)</sup>. Дослідження з Сінгапуру за участі 6600 дітей визначило поширеність 24,9% (середній вік: 7,8 років), і нижчий показник 10-15% для старших дітей<sup>(94)</sup>. Китайське дослідження за участі 56 дітей до 15 років повідомляє про поширеність 34%. У віковій групі від 15 до 30 років поширеність нАР, однак, була 20%<sup>(95)</sup>. Отже, загалом поширеність нАР у дітей знаходиться в межах 6,3-34%, при цьому спостерігаються значні відмінності між регіонами.

Щодо (дуже) малих дітей можна посперечатися щодо того, чи можна вважати «істинним» діагноз нАР у тих дітей, які мають скарги, але без алергічної сенсibiliзації. Можливо тих, хто мав гіпертрофію аденоїдів, ХРС чи інші синусоназальні захворювання, могли помилково включити в цю групу, що вплинуло на високий показник. Тому можна безпечно припустити, що поширеність нАР у дитячій популяції знаходиться в межах 10-15%. Цей показник, принаймні, такий самий як поширеність ХРС у дітей, тому нАР важливо враховувати в диференційній діагностиці.

Для того щоб поставити правильний діагноз, слід зібрати повний анамнез, зробити фізикальний огляд та зробити низку діагностичних досліджень (Таблиця 7.3.1.). Додатково слід приділити увагу оточенню дитини, тобто чи палять батьки, чи є домашні тварини і т.д.

Таблиця 7.3.1. Диференційна діагностика ХРС, АР і нАР.

	ХРС	АР	нАР
<b>Скарги</b>	Назальна обструкція Ринорея Кашель Біль/стискання в зоні обличчя	Свербіж у носі Чихання Назальна обструкція Ринорея Сезонні варіації	Свербіж у носі Чихання Назальна обструкція Ринорея Специфічні тригери (дим, туман, холодне сухе повітря і т.д.)
<b>Назальна ендоскопія</b>	Відповідні патологічні зміни середньої частини носового хода (густі виділення, гній, поліпи, набряк і т.д.)	Генералізоване залучення слизової, водяниста ринорея, назальна гіперреактивність на ендоскопії	Генералізоване залучення слизової, водяниста ринорея, назальна гіперреактивність на ендоскопії
<b>Шкірна проба або специфічні IgE в крові</b>	Негативний результат на аероалергени або клінічно незначущо <sup>#</sup> Позитивний, якщо супутній АР	Позитивний результат на аероалергени <sup>#</sup>	Негативний результат на аероалергени або клінічно незначущо <sup>#</sup>
<b>Візуалізація (КТ або МРТ)</b>	Затемнення пазух (якщо розгорнута картина)	В ідеалі: нічого, однак, може бути затемнення	В ідеалі: нічого, однак, може бути затемнення

КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія; ^рутинне застосування КТ у дітей не рекомендується через опромінення #клінічна значущість з'являється у разі співпадіння скарг

### **7.3.1.1. Гіпертрофія аденоїдів/аденоїдит**

Розрізнити гіпертрофію аденоїдів/ аденоїдит та ХРС може бути важко, особливо у маленьких дітей<sup>(96)</sup>. Про це докладно йдеться у Розділі 7.1, а також йтиметься далі в Розділі (7.4).

### **7.3.2. Хронічний кашель**

На відміну від ХРС у дорослих ХРС у дітей може включати в себе хронічний кашель (більше ніж втрату нюху). У диференціальній діагностиці важливо взяти до уваги наступне: гіпертрофія аденоїдів/ аденоїдит, астма та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Про кожен із цих станів йдеться у Розділі 7.1.

### **7.3.3. Порушення нюху**

Загалом втрата нюху може бути важливою ознакою ХРС. Однак стосовно дітей ця не завжди так. Діти (або особи, які за ними доглядають) майже ніколи не скаржаться на ольфакторну дисфункцію, з цієї власне причини в парадигмі дитячого ХРС замість «втрати нюху» застосовується ознака «кашель»<sup>(96)</sup>. І справді, у великій когорті здорових (за власним визначенням) учасників до 3,4% мали аносмію (і не знали про це). У віковій групі 5-10 років таких дітей було вже 7%; а в групі 11-20 років - всього 1,4%<sup>(97)</sup>.

Реальні масштаби асоційованих із ХРС ольфакторних розладів у дітей невідомі, однак, вважається, що найпоширеніша причина їх виникнення у дітей теж пов'язана з ХРС<sup>(98)</sup>.

Останнє наразі спостерігається у осіб із вродженою аносмією, зазвичай, і пацієнт і його оточення визнають про відсутність нюху у пізньому дитячому віці<sup>(99)</sup>. Техніка проведення більшості наявних ольфакторних тестів, мабуть, не підходить для дітей до 6 років і не є надійною (див. Розділ 7.3.5.5).

Набута ольфакторна дисфункція, що пов'язана з іншими захворюваннями, а не з ХРС, у дітей зустрічається рідко<sup>(98, 100)</sup>. Первинні порушення, такі як ізольована вроджена аносмія або синдроми, такі як синдром Каллманна, зустрічаються ще рідше. Коли звертається дитина з причини втрати нюху, то ретельного анамнезу разом із назальною ендоскопією та ольфакторними тестами (див. Розділ 8.3.5.5) зазвичай достатньо для того, щоб відрізнити ХРС від інших причин (вроджених, травматичних, онкологічних, психіатричних захворювань і т.д.). У (дуже) маленьких дітей поставити правильний діагноз буває важко, але, знову ж таки, ольфакторну дисфункцію саму по собі, швидше за все, навіть не помітять, і навряд чи звертатимуться за допомогою з приводу саме неї.

### **7.3.4. Біль в ділянці обличчя**

Біль в ділянці обличчя або головний біль як основна (або єдина) скарга зазвичай не пов'язана із захворюваннями пазух. На жаль, пацієнтам часто проводять масу назальних маніпуляцій, в тому числі й хірургічне втручання, перш ніж виникне підозра щодо первинного синдрому головного болю. Це так само стосується і дітей, хоча відсоток неправильних діагнозів менший<sup>(101)</sup>. Той факт, що навколоносові пазухи в дитинстві ще не повністю розвинуті, може зменшувати підозру на рахунок синусоназального захворювання як причини головного болю. У більшості дітей, які звертаються з приводу головного болю, діагностують мігрень. Smith зі співавт. провів ретельний систематичний огляд з теми риногенного головного болю у дітей, з яким ми пропонуємо ознайомитись<sup>(102)</sup>. Рекомендації для дітей з головним болем такі самі як для дорослих (див. Розділ 5.3.3.).

### **7.3.5. Діагностичні засоби у дітей**

У 2019 р. був опублікований Європейський Погоджувальний Документ з діагностичних засобів у ринології (EPPDRT), в якому надається прекрасний новітній огляд діагностичних засобів, якими можуть користуватися лікарі, які лікують синусоназальні захворювання<sup>(103)</sup>. Далі коротко йтиметься про деякі з цих діагностичних засобів з акцентом на особливості їх застосування у дітей з ХРС. Для більш детальної інформації просимо вас ознайомитись із вказаним Європейським Погоджувальним Документом (далі - EPPDTR).

#### **7.3.5.1. КТ / МРТ**

Питання застосування візуалізації у дітей з ХРС неоднозначне. КТ пазух є обов'язковим, якщо є підозра на ускладнення або розглядається питання хірургічного втручання. У всіх інших випадках слід зважити всі за і проти дослідження (у разі КТ: опромінення; у разі МРТ: тривалий час дослідження) та інформативність даних. Поточні Настанови рекомендують «м'яку візуалізацію» з причини повідомлень про підвищений ризик розвитку лейкозу та пухлин мозку у дітей після КТ, такий ризик підвищується в міру збільшення радіаційної експозиції<sup>(104)</sup>.

Тому в більшості дитячих медичних закладів запроваджено протоколи, що забезпечують отримання необхідної інформації з мінімально можливою дозою опромінення. У дітей показник Ланда-Маккея зазвичай вищий, ніж у дорослих, що не обов'язково означає наявність ХРС. У дорослих часто застосовується граничний показник >3, але для дітей пропонується застосовувати вищий показник >5<sup>(105)</sup>. Саме по собі затемнення пазух у дітей слід тлумачити з обережністю, навіть у разі залучення низки пазух. Дійсно, як показують результати по когорті 192 дітей (середній вік: 9,0 років), яким робити КТ очниць та головного мозку, і у яких в анамнезі не було синусоназальних захворювань, лише у 19,3% були абсолютно нормальні пазухи<sup>(106)</sup>.

#### **7.3.5.2. Якість життя / СНР**

Більшість із вказаних в EPPDTR інструментів оцінки якості життя не підходять для застосування у дітей. Загалом анкети якості життя включають в себе розділи про самообслуговування, соціальну функцію тощо, тобто те, що не застосовується для дітей. Більш того, більшість спеціальних анкет для ХРС не валідовані для молодших вікових груп. Часто застосовувана анкета СНР-22 спочатку була валідована у дорослих (1,6)<sup>(107)</sup>. Час від часу вона застосовується у дітей (наприклад, в когорті дітей з муковісцидозом<sup>(108)</sup>).

Єдиною валідованою анкетою спеціально для дітей з ХРС є Анкета якості життя і синусо-назальних симптомів (SN- 5). Вона валідована для дітей 2-12 років, заповнюється батьками/ піклувальниками<sup>(109)</sup>. Однак є лише декілька досліджень, де застосовують цю анкету для збору даних про якість життя у дітей з ХРС<sup>(110)</sup>.

#### **7.3.5.3. Ендоскопія**

Назальна ендоскопія – кардинально важливий етап діагностики ХРС. Зазвичай вона обрє переноситься, навіть дітьми. Застосування місцевих деконгестантів і/та анестетиків залишається на розсуд лікаря. Ендоскопію регулярно застосовуються у дітей, про що є чимало публікацій, наприклад, при алергічному риніті пацієнтам у 2-річному віці<sup>(111)</sup>.

#### **7.3.5.4. Алергопроби**

Так як і у дорослих, алергопроби можуть проводити шляхом прік-тестів або аналізів крові (див. 5.3.5.4.). Як зазначено у розділі Настанов Європейської Академії алергії та клінічної імунології щодо дітей, для проведення шкірних прік-тестів немає нижньої вікової межі<sup>(112)</sup>. Однак у дітей молодшого віку (приблизно до семирічного віку) дослідження на аероалергени найкраще проводити, визначаючи специфічні IgE в крові для зручності пацієнтів. У зовсім маленьких дітей специфічні IgE можуть підвищуватися та повертатися до норми, що пов'язано з процесом їх розвитку, тому іноді потрібно



повторювати дослідження у разі підозри на алергію, навіть якщо попередні рівні специфічних IgE були вищими.

#### **7.3.5.5. Оцінка нюху**

Як вказано в EPPDRT, у дітей можна застосовувати тести ідентифікації запахів; тест «Сніффінг Стік» був валідований в когорті 201 дітей в Нідерландах<sup>(113)</sup>. Окрім того, були розроблені специфічні тести для малих дітей (від п'яти років)<sup>(114, 115)</sup>. Однак слід пам'ятати, що їх не можна однаково застосовувати в будь-якій країні/мовному середовищі, тому що місцеві культурні звичаї можуть впливати на реакцію суб'єктів тестування. Тому ці тести потрібно валідувати перед тим, як застосовувати в клінічній практиці або в рамках дослідження. Нижче порогового віку 5-6 років в залежності від ступеню когнітивної зрілості дитини поточні тести ідентифікації виявляються ненадійними або навіть свідчать про зниження ольфакторної функції дитини. Це просто відображення того факту, що визначення правильного запаху із переліку дескрипторів вимагає попереднє знайомство з ними, асоціативної та вербальної здатності, а також достатньої концентрації уваги, чого може бути важко досягти у маленьких дітей. Можливо перевірити навіть ольфакторну здатність новонародженої дитини чи дитини до року, але для цього знадобиться інший спосіб тестування<sup>(116)</sup>. Нечисленні літературні джерела інформації про ольфакторну функцію новонароджених та дітей до трьохрічного віку свідчать, що вона у них надзвичайно високо розвинута<sup>(117, 118)</sup>.

#### **7.3.5.6. Дослідження верхніх дихальних шляхів**

У EPPDRT йдеться про три дослідження верхніх дихальних шляхів, кожен з них можна застосовувати у (старших) дітей: піковий назальний інспіраторний потік (PNIF), акустична ринометрія і риноманометрія. З них найпростішим в застосуванні є PNIF, він був валідований у дітей від 6 років<sup>(119)</sup>. Однак у дітей ці дослідження не мають широкого клінічного застосування, ними в основному користуються при проведенні досліджень.

#### **7.3.5.7. Патоморфологічні дослідження, в тому числі цилиарна морфологія та функція**

У дітей рідко виникає необхідність проводити біопсію слизової. Односторонній процес примушує підозрювати онкологію або інвертовану папілому, навіть у дітей. Деякі автор радять рутинно надсилати антрохоанальні поліпи на гістопатологічне дослідження, оскільки вони можуть собою представляти інвертовану папілому<sup>(120)</sup>. При двосторонньому процесі біопсія проводиться лише при підозрі на первинну цилиарна дискінезію. Існує низка тестів цилиарної функції (див. EPPDTR).

#### **7.3.5.8. Аналіз крові**

Як детально йшлося у Розділі 5.3.5., рутинне проведення лабораторних аналізів у дітей з ХРС не рекомендується. Як зазначалося вище, слід розглянути доцільність дослідження гуморальної імунної відповіді у дітей з ХРС, які не відповідають на терапію і/або які мають прояви з боку нижніх дихальних шляхів, наприклад, рецидивуючу пневмонію.

#### **7.3.5.9. Оксид азоту**

Визначення оксиду азоту показано при підозрі на ПЦД (та певною мірою на муковісцидоз. Цей неінвазивний тест можна проводити у контактних дітей, зазвичай починаючи з 5-річного віку. Детально про нього йдеться в EPPDTR та в розділі 5.3.5.

#### **7.3.5.10. Генетичні дослідження**

Незважаючи на те що у особи може бути генетична схильність до розвитку ХРС (про що йшлося в Розділі 7.2.1), рутинне проведення генетичних досліджень не рекомендується. Якщо є підозра на муковісцидоз або ПЦД, тоді можна провести генетичне тестування. У разі муковісцидозу можна провести тести на мутації в гені

CFTR, взявши аналіз крові або буккальний мазок. Також рекомендується проведення потових проб. За детальною інформацією зверніться до Розділу 9.4. Для ПЦД генетичне дослідження також рекомендується, воно у великій мірі сприяє встановленню діагнозу (див. Розділ 5.3.5. для більш детальної інформації). Цей генетичний тест входить до панелі діагностичних тестів, до неї також входить мікроскопічна оцінка функції війок (див. Розділ 7.3.5.7.) і визначення рівнів оксиду азоту у видиху (див. Розділ 7.3.5.9.).

### **Основні тези | Що нового з часу останнього EPOS 2012**

1. У дітей може бути важко провести диференціальну діагностику між ХРС, АР, НАР і гіпертрофією аденоїдів/ аденоїдитом.
2. У дітей дуже рідко бувають скарги на ольфакторну дисфункцію, навіть в присутності ХРС.
3. Так як і у дорослих, біль в ділянці обличчя чи головний біль як основна скарга вказує на первинний синдром головного болю.
4. Більшість діагностичних методів, що застосовуються у дорослих, можна також застосувати у дітей. Окрім того, в окремих випадках слід розглянути доцільність проведення досліджень на вроджені захворювання (генетичні дослідження, тести оксиду азоту та морфології війок).

### **7.4. Ведення ХРС та супутніх захворювань у дітей**

Медикаментозна терапія – це основа ведення дітей із хронічним риносинуситом. Найчастіше застосовуються такі медикаментозні препарати як антибіотики, інтраназальні кортикостероїди та назальна іригація сольовими розчинами (Таблиця 7.4.1.). Щодо інших додаткових видів терапії наукових доказів менше.

#### **7.4.1. Антибіотики**

За даними літератури недостатньо доказів на підтримку застосування антибіотиків у дітей з ХРС. Два клінічних дослідження, проведених однією і тією ж групою, не показали статистично достовірної різниці між плацебо та системним застосуванням антибіотиків у дітей із клінічними критеріями, що відповідають ХРС<sup>(121, 122)</sup>. Ці дослідження мають суттєві недоліки, оскільки у першому з них не проводилася ні рандомізація, ні «засліплення» пацієнтів стосовно терапії, а в групі плацебо застосовували краплі сольового розчину, які самі по собі могли чинити позитивну дію<sup>(121)</sup>. Більш того, в одній з груп перед проведенням антибіотикотерапії проводили дренаж та промивання гайморової пазухи. Друге дослідження, проведене пізніше, було рандомізованим «подвійним сліпим» порівнянням цефаклору із плацебо у 79 дітей із хронічним риносинуситом у віці від 2 до 12 років<sup>(122)</sup>. Усім пацієнтам виконали прокол із промиванням, а потім рандомізували в групи цефаклору або плацебо на один тиждень, після чого проводили спостереження впродовж шести тижнів. Статистично достовірної різниці в розрішенні симптоматики між дітьми в групі цефаклору (64,8%) та плацебо (52,5%) не було. Початково проведені прокол та промивання гайморової пазухи могли одразу ж допомогти усім дітям ще до розділення на групи а вплинути на результат, який вказує на непотрібність антибіотиків, а для оцінки пазух виконували звичайну флюорографію. Shin зі співавт. провели дослідження «випадок-контроль» для визначення прогностичних ознак відповіді на терапію у пацієнтів з ХРС<sup>(84)</sup>. Вони проводили лікування антибіотиками впродовж 12 тижнів і наприкінці курсу терапії виявляли «відповідачів» (n=22) і «невідповідачів»(n=36) шляхом оцінки персистуючої симптоматики та ознак в проекції Уотерса.

Поширеність алергічних захворювань та рівні IgE і еозинофільного катіонного білка в сироватці крові були статистично достовірно вищі в групі «не відповідачів».

Iino зі співавт. досліджували ефект кларитроміцину в низькій дозі курсом 8-15 тижнів в групі дітей (1-14 років) із хронічним риносинуситом або отитом середнього вуха із виділеннями<sup>(123)</sup>. Вони також спостерігали ще одну групу дітей з таким самим захворюванням, але без терапії – це була контрольна група. Наприкінці терапії 63% дітей з ХРС захворювання не мали, зв'язку між успіхом терапії та носійством еритроміцин-резистентного *S. pneumoniae* в носоглотці не виявлено. Автори припускають, що ефективність пов'язана із потенційними протизапальними ефектами кларитроміцину. Це дослідження має недолік, оскільки група плацебо обмежена, тому остаточні висновки щодо ефективності тривалого курсу макролідами у дітей зробити не можна.

Незважаючи на недостатність доказів, широко розповсюдженою (однак бездоказовою) є практика включення курсу антибіотиків до медикаментозної терапії ХРС у дітей. Ймовірно, що у багатьох випадках терапія проводиться не лише з причини хронічного процесу, але й для лікування загострень.

Ретельний огляд наявних даних дозволяє припустити, що роль короткого курсу антибіотиків при ХРС близька нулю (див. також дані стосовно дорослих). Більш того, подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження тривалих курсів антибіотиків у дорослих також свідчать про негативні результати, із приміткою, що вони могли би бути корисними для певних ендотипів. Як видно із вищевказаного, немає даних на підтримку ні короткого, ні тривалого курсу антибіотикотерапії у дітей з ХРС.

Внутрішньовенна антибіотикотерапія при рефрактерному ХРС рекомендується як альтернатива хірургічному втручанню. В рамках ретроспективного аналізу 70 дітей з ХРС у віці від 10 місяців до 15 років Don зі співавт. виявив, що у 89% спостерігалось повне зникнення симптомів після промивання гайморової пазухи та селективної аденоїдектомії з подальшим курсом внутрішньовенних антибіотиків, підібраних за результатами посіву, тривалістю 1-4 тижні<sup>(124)</sup>. Лише восьми пацієнтам потрібно було в подальшому виконувати функціональну ендоскопічну хірургію пазух (ФЕХП).

Найчастіше застосовували цефуроксім IV, також призначали ампіцилін-сульбактам, тікарцилін, клавуланат і ванкоміцин. Як і очікувалося, були ускладнення внутрішньовенної терапії, пов'язані як із підключенням системи, так і з побічною дією антибіотиків. Що більш важливо, усім пацієнтам виконано промивання гайморових пазух, деяким виконали аденоїдектомію, що саме по собі (як більш детально обговорюватиметься далі) мало терапевтичний ефект.

Відтак, із цих досліджень чітко не зрозуміло, чи забезпечувався успіх терапії виключно застосуванням антибіотиків. Саме тому терапія внутрішньовенними антибіотиками не рекомендується для лікування ХРС у дітей, їх слід застосовувати для лікування ускладнень ГРС.

*Наразі немає доказів на підтримку застосування пероральних або внутрішньовенних антибіотиків для лікування дітей з ХРС. Також не існує доказів на підтримку тривалої терапії макролідами у дітей з ХРС. Для оцінки застосування пероральних антибіотиків у дітей з ХРС слід провести належні рандомізовані контрольовані дослідження.*

#### **7.4.2. Інтраназальні кортикостероїди**

Інтраназальні кортикостероїди стали важливою частиною алгоритму лікування ХРС в світлі визнання запального компонента як етіологічного. На сьогоднішній день немає даних рандомізованих контрольованих досліджень на підтримку ефективності інтраназальних кортикостероїдів у дітей з ХРС. Мультинаціональне рандомізоване

подвійне сліпе дослідження оцінювало безпечність мометазону фууроату в дозі 100 або 200 мкг за схемою 1 або 2 р. на добу у дітей 6-17 років з назальним поліпозом<sup>(125)</sup>. Основною кінцевою точкою була зміна показника вільного кортизолу добової сечі, цей показник не відрізнявся в групах мометазону та плацебо, що свідчить на підтримку безпечності терапії. На жаль, це дослідження не мало статистичної потужності для визначення ефективності, але наявні дані показали, що мометазон за схемою 2 р. на добу на відміну від плацебо асоціювався із найбільшим зменшенням показника розміру поліпів, закладеності та виділень із носа (передніх та задніх) в порівнянні з вихідними показниками. Хоча немає даних на підтримку застосування інтраназальних кортикостероїдів у дітей з ХРС, їх ефективність при ХРС із/ без поліпів у дорослих (як вказувалося в інших джерелах), а також сприятлива безпечність і ефективність у дітей із алергічним ринітом дозволяють рекомендувати їх як препарати першої лінії у дітей з ХРС<sup>(47, 126-128)</sup>.

#### **7.4.3. Системні кортикостероїди**

Системні кортикостероїди як потужні протизапальні засоби також застосовувались у дітей з ХРС. Ozturk зі співавт. лікував дітей з ХРС амоксициліну клавуланатом впродовж 30 днів і також або курсом преднізолону з поступовою його відміною впродовж 15 днів, або плацебо<sup>(129)</sup>. Курс кортикостероїдів розпочинали з початком терапії. В порівнянні з плацебо кортикостероїди призвели до статистично достовірного покращення показника КТ, а також зменшення симптомів кашлю, назальної обструкції, заднього назального затікання та загального показника симптомів. Хоча й системні кортикостероїди є ефективними, їх застосування у дітей обмежене з причин безпечності.

*Інтраназальні кортикостероїди рекомендовані до застосування у дітей з ХРС, незважаючи на відсутність доказів належного рівня. Це базується на безпечності у дітей і сприятливій ефективності у дорослих із ХРСзНП. Є одне дослідження, яке підтримує застосування системних кортикостероїдів у дітей з ХРС. Потрібне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, яке б дослідило ефективність інтраназальних кортикостероїдів у дітей з ХРС.*

#### **7.4.4. Інтраназальний сольовий розчин**

У Кокранівському огляді було надано аналіз рандомізованих контрольованих досліджень порівняння сольового розчину з відсутністю терапії (плацебо), в якості додатку до іншої терапії, або в порівнянні з іншими видами терапії<sup>(130)</sup>. В цілому вісім досліджень відповідали критеріям включення до огляду, з них три було проведено у дітей. В дослідженнях застосовувалась ціла низка різних методів доставки, різна тонічність сольових розчинів та порівняння проводилось із різними препаратами. Загалом отримані докази сприятливого впливу сольового розчину в лікуванні симптомів ХРС у випадку його застосування в монотерапії. Також є докази на користь сольового розчину як додатку до терапії.

В одному із цих досліджень 34 дітей із хронічним максилярним риносинуситом віком від 3 до 16 років були рандомізовані в 2 групи і отримували по 10 крапель (1 мл) або 3,5%, або ізотонічного сольового розчину тричі на день впродовж 4 тижнів<sup>(131)</sup>. Чотири пацієнти вийшли з дослідження (три – гіпертонічний, один – ізотонічний) з причини відчуття печіння в носі.

Основними оцінюваними показники були симптоми і радіологічні показники. І гіпертонічний, і ізотонічний сольовий розчин призвів до статистично достовірного покращення показника постназального затікання в порівнянні з початковими показниками, але лише терапія гіпертонічним сольовим розчином статистично достовірно зменшила кашель та затемнення гайморових пазух в проекції Уотерса.

Порівняння між групами було на користь гіпертонічного сольового розчину за показником кашлю та радіологічним показником.

Wei зі співавт. провели рандомізоване проспективне подвійне сліпе дослідження із залученням 40 дітей з ХРС і порівняли промивання сольовим розчином і сольовим розчином/гентаміцином 1 р. на день впродовж 6 тижнів<sup>(132)</sup>. Спостерігались статистично достовірне покращення показника якості життя через три та шість тижнів і зменшення показника КТ через шість тижнів в обох групах без статистично достовірної різниці між ними. Це може свідчити про те, що назальна іригація сольовим розчином є ефективною терапією у дітей з ХРС і що додавання гентаміцину до сольового розчину не додає додаткової користі. У менше проспективне дослідження залучили 10 дітей з ХРС, рефрактерних до антибіотиків та інтраназальних кортикостероїдів, і лікували їх назальною іригацією у великих об'ємах 1 р. на день впродовж 30 днів<sup>(133)</sup>. Порівняно з початком у дітей спостерігалось статистично достовірне покращення показника SN-5 і назальної якості життя після промивання сольовим розчином. Cho зі співавт. провів рандомізоване проспективне дослідження для вивчення ефективності чотирьохтижневого курсу назальної іригації низькоконцентрованим розчином гіпохлористої кислоти (НОСІ має бактерицидні та фунгіцидні властивості) або нормальним сольовим розчином у дітей з ХРС<sup>(134)</sup>. Показник загальної симптоматики статистично достовірно покращився при назальній іригації як НОСІ, так і нормальним сольовим розчином, статистично достовірної різниці між групами не виявлено. Рентгенограми до і після лікування показали покращення в обох групах, але значно більше в групі НОСІ. Hong зі співавт. ретроспективно переглянув медичні картки дітей з ХРС, яким проводили назальну іригацію сольовим розчином впродовж місяця, і показав, що 64% дітей дотримувались схеми лікування і робили промивання в періоді спостереження<sup>(135)</sup>. Покращення показників симптомів та назальної ендоскопії спостерігались у 73% пацієнтів, які дотримувались режиму терапії, і показник оперативного втручання у цих дітей був статистично достовірно нижчим (16,3%), ніж у тих, хто не дотримувався режиму терапії належним чином (42,9%). За даними ще одного ретроспективного огляду, в якому оцінювалось дотримання режиму іригації сольовим розчином, іригації добре переносились більше ніж 80% дітей та підлітків, більше ніж 70% пацієнтів / батьків вважали, що на фоні іригацій було покращення назальної симптоматики<sup>(136)</sup>. Виходячи з вищезазначених даних та зважаючи на безпечність цієї терапії, назальні іригації сольовим розчином стали основою лікування ХРС у дітей. І дійсно, за даними анкетування дитячих отоларингологів та ринологів у США 93% і 97%, відповідно, зазначили, що застосовують назальні іригації сольовим розчином в арсеналі медикаментозних засобів лікування ХРС у дітей<sup>(124, 137, 138)</sup>.

*Назальні іригації сольовим розчином рекомендовані для лікування ХРС у дітей. Додавати антибіотики до сольового розчину не рекомендується.*

#### **7.4.5. Додаткова терапія**

Немає належних доказів на підтримку додаткової терапії, такої як антигістаміни (інтраназальні чи пероральні), блокатори лейкотрієнових рецепторів, деконгестанти (інтраназальні чи пероральні) чи розріджувачі слизу у дітей з ХРС. Ці препарати застосовуються для лікування супутнього симптоматичного алергічного риніту. Chen зі співавт. провів проспективне дослідження, що вивчало ефективність застосування лізату бактерій (із 21 штамів восьми бактерій) 10 днів на місяць впродовж трьох місяців при рецидивах симптомів риносинуситу у дітей, які увійшли у фазу ремісії після лікування ХРС<sup>(139)</sup>. Через один рік спостереження показники за візуальною аналоговою шкалою, виділення з носа та обструкція, кількість днів із приступами риніту на місяць та кількість

днів застосування антибіотиків на місяць статистично достовірно зменшилися в групі профілактики в порівнянні з контрольною групою (назальний сольовий розчин).

Є деякі слабкі докази щодо лікування супутньої гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей з ХРС. Phipps зі співавт. провів проспективне дослідження дітей з ХРС і з'ясував, що у 63% дітей з ХРС є ГЕРХ, що було підтверджено дослідженням рН<sup>(43)</sup>. Окрім того, у 79% було зменшення симптомів риносинуситу після медикаментозного лікування ГЕРХ. Ретроспективне дослідження, в якому не було контрольної групи з плацебо, показало, що лікування ГЕРХ у пацієнтів із ХРС покращило їх стан та дозволило уникнути хірургічного втручання<sup>(44)</sup>. Ці дослідження не були «засліплені» та не мали контрольної групи. Вони також не враховують спонтанне полегшення симптоматики ХРС у дітей з плином часу. Тому рутинна терапія рефлюксу у дітей з ХРС не рекомендується. Цей висновок підтверджується консенсусною заявою з риносинуситу у дітей<sup>(47)</sup>.

*Ми не рекомендуємо ніякої специфічної додаткової терапії в лікуванні ХРС у дітей. Винятком є додаткова терапія за показаннями при супутніх захворюваннях, таких як алергічний риніт чи ГЕРХ.*

Таблиця 7.4.1. Докази на підтримку терапії ХРС у дітей.

Терапія	Рівень доказовості	СТУПІНЬ рекомендації
Антибіотики	1b (-)	Немає доказів високого рівня доказовості щодо ефективності коротко- або довготривалого курсу антибіотикотерапії ХРС у дітей.
Назальні кортикостероїди	5	Немає доказів ефективності інтраназальних кортикостероїдів в лікуванні ХРС у дітей. Незважаючи на це, робоча група EPOS підтримує їх застосування, оскільки вони мають протизапальні ефекти та прекрасний профіль безпеки у дітей.
Системні кортикостероїди	1b (+)	Додавання до антибіотиків (самі по собі неефективні) курсу системних кортикостероїдів із поступовим зменшенням дози є ефективнішим ніж плацебо в лікуванні ХРС у дітей. Слід зважено застосовувати цю схему з огляду на системні побічні ефекти.
Промивання сольовим розчином	1b (+)	Є декілька клінічних досліджень, що демонструють ефективність промивання сольовим розчином у дітей з ХРС. Робоча група EPOS підтримує застосування сольового розчину у світлі його прекрасної безпеки у дітей.
Аденоїдектомія	4	Аденоїдектомія є ефективною у маленьких дітей із симптомами ХРС. Робоча група EPOS підтримує проведення аденоїдектомії у маленьких дітей, рефрактерних до належної медикаментозної терапії.
ФЕХП	4	ФЕХП - безпечна та ефективна в лікуванні старших дітей з ХРС, що є рефрактерним до медикаментозної терапії або попередньо проведеної аденоїдектомії.

ХРС – хронічний риносинусит; ФЕХП – функціональна ендоскопічна хірургія пазух.

#### 7.4.6. Хірургічні методи лікування

Питання хірургічного втручання розглядається для пацієнтів із ХРС, для яких відповідна медикаментозна терапія виявилась неефективною (та рідше – при ускладненому гострому риносинуситі). Найчастіше застосовуються аденоїдектомія із промиванням пазух або без і функціональна ендоскопічна хірургія пазух (ФЕХП).

#### 7.4.7. Аденоїдектомія

Часто аденоїдектомія – хірургічна опція першої лінії у дітей з ХРС, її успішність складає 47 - 58%<sup>(140)</sup>. Анатомічна обструкція і/або утворення біоплівки, а також поняття аденоїдів як резервуару для бактерій є основним підґрунтям для проведення

аденоїдектомії. В цілому, показник ревізій після аденоїдектомії є дуже низьким (1,9%)<sup>(141)</sup>. В мета-аналіз результатів аденоїдектомій, проведених з причини симптомів ХРС у дітей, Brietzke зі співавт. включив вісім досліджень з кумулятивним показником успіху 69%<sup>(33)</sup>. Ramadan і Тіу повідомляли про показник неефективності аденоїдектомії за 10-річний період і виявили, що ймовірність аденоїдектомії виявитись неефективною була вище у дітей до 7-річного віку і дітей з астмою, з приводу чого їм була потрібна ФЕХП<sup>(142)</sup>.

Що чітко зрозуміло – аденоїдектомія допомагає незалежно від того, що спричиняє симптоми – аденоїдит чи ХРС, їх важко відрізнити за клінічними ознаками. В рамках дослідження, присвяченого вивченню цього питання, Bhattacharyya зі співавт. проводили оцінку КТ-знімків двох груп дітей: 66 дітей з ХРС перед операцією і 192 дітей, яким проводили КТ з приводу скарг, не пов'язаних із синуситом<sup>(105)</sup>. Показник Ланда-Маккея 2 або нижче мав відмінне негативне прогностичне значення, водночас показник 5 або більше мав відмінне позитивне прогностичне значення по ХРС, чутливість і специфічність склали, відповідно, 86% і 85%. Показник 3-4 вважався неоднозначним, і в таких випадках слід було більше покладатися на клінічну картину та ендоскопічний огляд. Відтак, видається логічним, що дитина із типовими симптомами та показником КТ-ЛМ <5, ймовірно, має аденоїдит. Ramadan зі співавт. висунули гіпотезу, що аденоїдектомія має більше допомогти дітям із аденоїдитом (низький показник КТ), ніж дітям з ХРС (високий показник КТ)<sup>(143)</sup>. Для цього вони перевірили дані пацієнтів, яким провели аденоїдектомію з приводу симптомів ХРС, і розділили їх у дві групи за показником КТ Ланда-Маккея: група ХРС (показник Ланда-Маккея  $\geq 5$ ) і група аденоїдиту (показник Ланда-Маккея <5). Через один рік оцінювали успішність проведення аденоїдектомії: вона склала 65% у групі аденоїдиту і 43% у групі власне ХРС (з високими показниками КТ). Це підтверджує ідею, що аденоїдектомія більш ефективна, коли захворювання пазух не є тяжким і симптоми пов'язані із аденоїдитом.

Bettadahalli зі співавт. повідомляють про статистично достовірне покращення показника тяжкості симптомів у дітей з ХРС перед аденоїдектомією та через 6 місяців після неї<sup>(143)</sup>. За даними анкети SN-5 загалом у 53 із 60 дітей (88%) підвищився показник якості життя наприкінці періоду спостереження, статистично достовірне підвищення якості життя порівняно з початковим спостерігалось в усіх областях якості життя. Американська Академія отоларингології та хірургії голови та шиї в своїй Консенсусній заяві виступає на підтримку аденоїдектомії як ефективною маніпуляції першої лінії у дітей до 12 років, однак не дійшла консенсусу щодо користі аденоїдектомії у дітей 13 років та старше з причини відсутності відповідних даних для цієї вікової групи<sup>(47)</sup>.

Промивання верхньощелепної пазухи часто проводять в поєднанні з аденоїдектомією. З метою оцінки ефективності цієї додаткової маніпуляції Ramadan зі співавт. проаналізував 60 дітей, яким виконали аденоїдектомію з приводу ХРС, 32 з них виконали також промивання пазухи та взяли матеріал на посів із середньої частини носового ходу<sup>(144)</sup>. Усі діти після операції отримували антибіотики впродовж двох тижнів, результати оцінювали не менш ніж через 12 місяців після операції. У пацієнтів, яким виконали лише аденоїдектомію, успішність через 12 місяців склала 61% в порівнянні з 88% для дітей, яким виконали аденоїдектомію та промивання пазухи. Діти з високим показником КТ Ланда-Маккея та астмою мали кращі результати після аденоїдектомії з промиванням в порівнянні з аденоїдектомією без промивання. Ці дані можуть свідчити про те, що слід розглянути доцільність промивання пазух як додаток до аденоїдектомії у дітей з астмою та вищими показниками тяжкості захворювання на передопераційних КТ-знімках.

*Аденоїдектомія з промиванням пазух або без є найпростішою та найбезпечнішою процедурою, доцільність якої слід розглядати у дітей з симптомами ХРС.*

#### **7.4.8. Балонна синусопластика**

Балонна синусопластика була дозволена до застосування у дітей Управлінням США із харчових продуктів та лікарських засобів у 2006 р., і попереднє дослідження у дітей показало, що ця маніпуляція є безпечною та може застосовуватись<sup>(145)</sup>. З моменту публікації EPOS 2012 було проведено низку досліджень з оцінки ефективності балонної синусопластики у дітей з ХРС<sup>(146-151)</sup>. Багато із досліджень включали в себе й інші маніпуляції (аденоїдектомію, промивання пазух, передню етмоїдектомію, редукцію носових раковин, ЕХП), що виконувалися паралельно та могли вплинути на загальну ефективність.

Окрім того, жодне з досліджень не мало належної контрольної групи без втручання, щоб можна було оцінити самостійне розрешення симптомів у дітей.

Щоб з'ясувати чи балонна дилатація дає додаткову користь при промиванні гайморової пазухи, Gerber зі співавт. проспективно рандомізував дітей із ХРС (віком 2-12 років) в групу аденоїдектомії із промиванням гайморової пазухи (голкою 18 калібру) або аденоїдектомії з балонною дилатацією гайморової пазухи та промиванням<sup>(152)</sup>. Обидві групи показали статистично достовірне покращення показника SN-5 в обох післяопераційних часових точках, проте між групами статистично достовірної різниці не було, що може свідчити про відсутність додаткової користі від максиллярної синусопластики. Ferguson зі співавт. проаналізував дані амбулаторних хірургічних баз даних в чотирьох штатах для вивчення застосування балонної катетерної дилатації (n=316) в порівнянні з традиційною ФЕХП (n=2346) у пацієнтів до 18 років.

Балонна дилатація застосовувалась у 11,9% випадках хірургії пазух у дітей, і в середньому потребувала вищих затрат без зменшення часу перебування в лікарні в порівнянні з випадками застосування лише ФЕХП<sup>(153)</sup>. В рамках дослідження економічної ефективності, що базувалось на аналізі дерева рішень щодо різних хірургічних сценаріїв у дітей з ХРС, виявилось, що аденоїдектомія як перша і єдина процедура є більш економічно доцільною ніж аденоїдектомія із балонною синусодилатацією<sup>(154)</sup>.

З вищевказаного чітко зрозуміло, що балонна дилатація у дітей є безпечною, але щодо її ефективності та економічної доцільності доказів немає. Тому цей метод не знайшов схвалення консенсусної групи Американської Академії ЛОР<sup>(47)</sup>, і також не рекомендується робочою групою EPOS2020.

*Немає вагомих доказів на підтримку застосування балонної синусопластики в лікуванні дітей з ХРС. Цей метод не рекомендується включати в арсенал хірургічних засобів.*

#### **7.4.9. Функціональна ендоскопічна хірургія пазух**

Є деякі дані, що ФЕХП переважає медикаментозне лікування. За даними 10-річного спостереження за пацієнтами, яким провели ФЕХП в порівнянні з медикаментозним лікуванням, хірургічне втручання призвело до кращого зменшення назальної обструкції та гнійних виділень, а також до вищого рівня задоволеності пацієнтів<sup>(155)</sup>. У проспективному дослідженні Ramadan зі співавт. вивчав різницю між результатами в групах ФЕХП і аденоїдектомії і з'ясував, що ФЕХП призводила до кращого полегшення симптоматики через шість місяців після втручання<sup>(156)</sup>. Більш того, ретроспективне анкетування батьків дітей, яким виконали ФЕХП для лікування ХРС, вказувало на показник успішності в межах 70 - 80%<sup>(157)</sup>. Систематичний огляд серії випадків ФЕХП продемонстрував, що хірургія є ефективною для зменшення симптомів, її



успішність становить 88%<sup>(158)</sup>. Нещодавній систематичний огляд підтвердив ці дані і показав позитивні результати у 71-100% дітей після ФЕХП, а також статистично достовірне покращення якості життя після операції, що вивчалось у низці досліджень<sup>(159)</sup>. У останньому огляді показних серйозних ускладнень після ФЕХП у дітей склав 0,6%, а легких - 2%. Інші дослідження підтверджують ці висновки щодо покращення показника симптомів та якості життя після ФЕХП у дітей з ХРС із поліпами або без поліпів<sup>(160, 161)</sup>. Однак РКД немає, і можливості спонтанного покращення виключати не можна.

В цілому періоди післяопераційного спостереження тривали 1-8 років.

*ФЕХП – безпечний і, ймовірно, ефективний хірургічний метод у дітей з ХРС, його можна застосовувати після невдачі аденоїдектомії у старших дітей, рефрактерних до медикаментозної терапії. Рішення щодо його застосування залежить від тяжкості захворювання, віку та супутніх захворювань.*

Стосовно прогностичних чинників успішності ФЕХП у дітей даних мало. El Sharkawy зі співавт. проспективно спостерігали 87 пацієнтів після ФЕХП: 45 пацієнтів мали алергію, 36 не мали алергії, у шести були назальні поліпи<sup>(162)</sup>. Після середнього післяопераційного періоду 28 місяців показник успішності (що визначається як покращення показника КТ, огляд носа та післяопераційна симптоматика) між групами не відрізнявся та склав 85,7% - 93%. Наявність астми та більша тяжкість захворювання на КТ зменшували суб'єктивний післяопераційний показник, а проведення аденоїдектомії із ФЕХП його підвищували. В рамках іншого дослідження Lee зі співавт. ретроспективно перевіряли медичні картки дітей, яким виконували ФЕХП з приводу ХРС, і визначили, що у 21 пацієнта захворювання тривало, а у 32 – пройшло. Це було визначено на основі наявності або відсутності слизисто-гнійних виділень впродовж більш ніж три місяці після ФЕХП<sup>(163)</sup>. Сунусоназальний поліпоз, алергічний риніт в анамнезі та чоловіча стать частіше були притаманні пацієнтам групи пролонгованого захворювання аніж пацієнтам, які одужали.

Багато хто виступає за обмежену версію ФЕХП у дітей, що полягає лише в видаленні видимої обструкції (напр., поліпи та бульозна деформація носових раковин), а також в проведенні передньої етмоїдектомії гратчастої буллі та максилярної антростомії. Такий підхід зазвичай дає значне зменшення назальної обструкції (91%), рінореї (90%), ПНЗ (90%), головного болю (97%), гіпосмії (89%) та хронічного кашлю (96%)<sup>(164)</sup>. Раніше після ФЕХП зазвичай виконували вторинні процедури для очищення порожнин, але тепер з появою абсорбуючих тампонів можна обходитись без них. Walner зі співавт. повідомляє про схожі показники хірургічної ревізії пазух у дітей із вторинною процедурою або без неї, що може свідчити про те, що в ній немає потреби<sup>(165)</sup>. Ramadan зі співавт. повідомляє, що застосування кортикостероїдів під час першої ФЕХП може дати можливість уникнути вторинної процедури<sup>(166)</sup>. Проводячи огляд наявних даних, Younis висунув припущення, що більшості дітей після ФЕХП не потрібні вторинні процедури<sup>(167)</sup>. Попередня стурбованість з приводу побічного впливу ефектів ФЕХП на розвиток обличчя зникла після дослідження тривалого спостереження, проведеного Bothwell зі співавт., який показав відсутність впливу ФЕХП на кількісні та якісні параметри росту обличчя у дітей, оцінку проводили тривалістю до 10 років після операції<sup>(168)</sup>. Поточні публікації виступають на підтримку ФЕХП у дітей з ХРС, для яких відповідна медикаментозна терапія і, можливо, попередня аденоїдектомія виявилась неефективною. Іншими показаннями є орбітальні та інтракраніальні ускладнення ГРС, обструктивні назальні поліпи та тяжкий муковісцидоз і алергічний грибовий риносинусит.

Як видно із цього розділу, слід ще багато що зробити для визначення найкращих хірургічних практик для дітей з ХРС. Зрозуміло, що ефективним є спочатку аденоїдектомія із промиванням або без нього, наступним методом є ФЕХП (Таблиця 7.4.2.). В ідеалі слід провести проспективні рандомізовані мультицентрові дослідження, в яких перед операцією буде проведено співставлення тяжкості захворювання за даними КТ та анкетною симптомів, і будуть порівнюватись такі втручання: аденоїдектомія, аденоїдектомія з промиванням і ендоскопічна хірургія пазух.

Таблиця 7.4.2. Функціональна ендоскопічна хірургія пазух (ФЕХП) у дітей з ХРС.

	Тип	Втручання	Оцінюваний показник	Результат
Lusk 2006 <sup>(155)</sup>	Ретроспективне співставлене за віком когортне дослідження результату n=67	Ендоскопічна хірургія пазух або медикаментозна терапія	Показник симптомів після втручання (через 10 років після лікування)	ЕХП призвела до статистично достовірного покращення показників назальної обструкції і ринореї. Оцінка покращення батьками та рівень їх задоволеності був вищим у групі ЕХП
Ramadan 1999 <sup>(156)</sup>	Проспективне нерандомізоване дослідження, n=66 включено, n=61 спостерігалися	ЕХП або аденоїдектомія	Симптоми через 6 місяців після операції та потреба в ревізійній операції	Статистично достовірно більше дітей мали покращення симптомів після ЕХП (77%) в порівнянні з аденоїдектомією (47%).
Hebert 1998 <sup>(158)</sup>	Систематичний огляд досліджень про результати ЕХП в літературі	ЕХП Оцінювали 8 статей (n=832 пацієнтів) і один набір неопублікованих даних	Позитивні результати після ЕХП	Позитивні результати по опублікованим, неопублікованим та комбінованим даним становили 88,4%, 92% і 88,7%, відповідно.
Vlastarakos 2013 <sup>(159)</sup>	Систематичний огляд літератури питань ЕХП	15 досліджень із загальною кількістю пролікованих пацієнтів 1301	Позитивні результати ЕХП	Позитивний результат у 71 - 100% прооперованих дітей
Jiang 2012 <sup>(160)</sup>	Проспективне дослідження за участі 270 пацієнтів з ЕХП і 273 здорових контролів	ЕХП	СНР-20 до і через 3-8 років після операції	Статистично достовірне покращення якості життя після операції
Cornet 2013 <sup>(161)</sup>	Комбіноване проспективне та ретроспективне дослідження	ЕХП, n=44 (18/44 мали дані до і після операції)	Анкета якості життя КОРС через в середньому 4 роки після операції	Статистично достовірне покращення показника КОРС після операції

ЕХП – ендоскопічна хірургія пазух; СНР-20 – синусо-назальний результат- 20; КОРС – критерій оцінювання риносинуситу.

### Основні тези | Що нового з часу останнього EPOS 2012

1. Немає доказів на підтримку застосування коротко- або довготривалого курсу антибіотикотерапії в лікуванні дітей з ХРС.

2. Промивання сольовим розчином і інтраназальні кортикостероїди залишаються прийнятними методами медикаментозної терапії дітей з ХРС.

3. Аденоїдектомія є корисною опцією серед хірургічних методів лікування ХРС у маленьких дітей, особливо якщо на КТ навколоносових пазух немає ознак тяжкої патології.

### Список літератури:

1. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat.* 10 1999;1-203.
2. Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:408-14.
3. Smith DF, Ishman SL, Tunkel DE, Boss EF. Chronic rhinosinusitis in children: race and socioeconomic status. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2013;149:639-44.
4. Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. *Laryngoscope.* 2013;123:2360-3.
5. Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in secondary school children-part 2: main project analysis of MSNOT-20 Young Persons Questionnaire (MSYPQ). *Rhinology.* 2014;52:225-30.
6. Gilani S, Shin JJ. The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2017;157:1048-52.
7. Westman M, Stjarne P, Bergstrom A, et al. Chronic rhinosinusitis is rare but bothersome in adolescents from a Swedish population-based cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:512-4.e6.
8. Cunningham JM, Chiu EJ, Landgraf JM, Gliklich RE. The health impact of chronic recurrent rhinosinusitis in children. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000;126:1363-8.
9. Haruna S, Sawada K, Nakajima T, Moriyama H. Relationship between pediatric sinusitis and middle turbinate pneumatization - Ethmoidal sinus pyocele thought to be caused by middle turbinate pneumatization. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2005;69:375-9.
10. Kim HJ, Cho MJ, Lee JW, et al. The relationship between anatomic variations of paranasal sinuses and chronic sinusitis in children. *Acta Otolaryngol.* 2006;126:1067-72.
11. Al-Qudah M. The relationship between anatomical variations of the sino-nasal region and chronic sinusitis extension in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:817-21.
12. Cohen O, Adi M, Shapira-Galitz Y, Halperin D, Warman M. Anatomic variations of the paranasal sinuses in the general pediatric population. *Rhinology.* 2019;57:206-12.
13. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy J. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. *Current Allergy and Asthma Reports* 2018;18.
14. Wood AJ, Antoszewska H, Fraser J, Douglas RG. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? *Int Forum Allergy Rhinol* 2011;1:95-100.
15. Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature. *International Forum of Allergy and Rhinology*, 2012, 362-9.
16. Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, Saleh AA, Chang EH. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2018;158:801-16.
17. Kakish KS, Mahafza T, Batiha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary
164. Chang PH, Lee LA, Huang CC, Lai CH, Lee TJ. Functional endoscopic sinus surgery in children using a limited approach. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg.* 2004;130:1033-6.
165. Walner DL, Falciglia M, Willging JP, Myer 3rd CM. The role of second-look nasal endoscopy after pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998;124:425-8.
166. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Archives of otolaryngology--Head Neck Surg* 2001;127:188-92.
167. Younis RT. The pros and cons of second-look sinonasal endoscopy after endoscopic sinus surgery in children. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg.* 2005;131:267-9.
168. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002;126:628-34.
169. Ramadan H, Makary C. Can computed tomography score predict outcome of adenoidectomy for chronic rhinosinusitis in children. *Am J rhinol allergy* 2014;28:80-2.

## **8. Супутні захворювання у пацієнтів із хронічним риносинуситом**

### **8.1. Роль алергії у пацієнтів з хронічним риносинуситом**

#### **8.1.1. Епідеміологія та сприятливі фактори**

Вплив алергічного запалення на розвиток хронічного риносинуситу (ХРС), його тяжкість та відповідь на лікування до кінця не з'ясовані. Видається логічним, що алергічне запалення слизової оболонки носа із набряком слизової та затримкою мукоциліарного кліренсу може впливати на розвиток і/або тяжкість і/або відповідь на лікування ХРС<sup>(1-3)</sup>. Однак в літературі немає чіткої інформації про вплив алергічного запалення на ХРС – як на хронічний риносинусит без назальних поліпів (ХРСбезНП), так і на хронічний риносинусит із назальними поліпами (ХРСзНП)<sup>(4)</sup>. Wilson зі співавторами провели системний огляд дев'яти статей, що вивчали зв'язок між алергією та ХРСбезНП, і в чотирьох такий зв'язок був присутній, а в п'яти - ні.

Стосовно ХРСзНП вони знайшли 18 статей, десять з них свідчать про зв'язок, сім – про його відсутність, а в одній статті йдеться про можливий зв'язок. Чотири дослідження напряду порівнювали роль алергії при ХРС зНП і ХРСбезНП і знову результати були різними. Немає статей, які б вивчали результати для ХРС зНП або ХРСбезНП після лікування алергії. Автори зробили висновок, що роль алергії при ХРС зНП і ХРСбезНП досі неоднозначна, наявні докази мають дуже низький рівень.

З 2014 р. було опубліковано декілька досліджень, вартих уваги. Нещодавно проведений несистематичний огляд вказує на факт, що різні фенотипи/ ендотипи ХРС, такі як алергічний грибокний риносинусит (АГРС) чи атопічна хвороба центрального компартменту<sup>(5)</sup> по-різному пов'язані з алергією<sup>(6)</sup>. Про це також йдеться у нещодавно проведеному у Великобританії дослідженні, в якому проаналізована різниця між різними фенотипами ХРС і контрольною групою на вторинному рівні надання допомоги<sup>(7)</sup> і виявлена поширеність аерогенної алергії (за повідомленнями пацієнтів) на рівні 20% при ХРСзНП в порівнянні з 31% ХРСбезНП, при цьому найбільша різниця виявлена у сенсibiliзації до кліща домашнього пилу (КДП) (9% в порівнянні з 16%).

Раніші дослідження також показали, що цілорічна алергія набагато більше розповсюджена ніж сезонна у пацієнтів з ХРС<sup>(1, 8)</sup>, і позитивний результат на цілорічну алергію був фактором ризику по ХРС<sup>(9, 10)</sup>.

Вплив атопії на тяжкість симптомів ХРС невідомий. Дослідження показують відсутність різниці в тяжкості симптомів у пацієнтів із ХРСзНП з атопією або без неї<sup>(2, 11-15)</sup>. Але у пацієнтів з ХРСбезНП результати більш неоднорідні: два останніх дослідження демонструють різницю<sup>(11, 16)</sup>, а два інших - ні<sup>(2, 13)</sup>.

У Таблиці 8.1.1. наведені дослідження, проведені з моменту останнього EPOS2012, що вивчали зв'язок між атопічною сенсibiliзацією та ХРС.

#### **8.1.2. Патолофізіологія**

Алергічне запалення слизової оболонки носа призводить до її набряку та зменшення мукоциліарного кліренсу<sup>(17, 18)</sup>, це може впливати на зменшення кліренсу прозапальних речовин. Окрім того, зазвичай у пацієнтів з ХРСзНП в слизовій оболонці носа запалення опосередковане цитокіном Т-хелпером 2 типу (Th2), що схоже на алергічне запалення, особливо у осіб із переважною еозинофільною інфільтрацією тканин<sup>(19-21)</sup>.

Нещодавно ХРС почали розділяти на два різні ендотипи, виходячи із характеру запалення 1-го чи 2-го типу<sup>(12, 22, 23)</sup>. Аналогічно і алергію характеризує запалення 2-го типу<sup>(23)</sup>, що вказує на схожість запалення при алергії та ХРС. Однак механізми, що лежать в основі того, як алергія впливає на ХРС, дуже відрізняються (див. також Розділ 5.2.2.).

Алергічний риніт (АР) виникає через сенсibiliзацію організму до чужорідного білку (алергену) на бар'єрі слизової оболонки через дендритні клітини та наївні лімфоцити

CD4+, із виділенням антиген-специфічних лімфоцитів Th2 та клітин плазми, що секретують IgE. Подальша дія алергену на слизовій оболонці сенсibilізованої особи призводить до перехресного зшивання IgE, приєднаного до поверхні мастоцитів, та до подальшої дегрануляції та вивільнення медіаторів, хемокінів та цитокінів, що веде до залучення клітин запалення. У неоперованих осіб алергени мають обмежений доступ до слизової пазух, але вони, безумовно, можуть спровокувати запалення носової порожнини, що призведе до зменшення дренажу пазух.

Тяжкий ХРС в цілому не вважається алергічним захворюванням, але супутній алергічний риніт може посилити запальні механізми 2-го типу при ХРС. Нещодавнє дослідження в китайській популяції показало чіткі імунопатологічні профілі слизової у пацієнтів із atopічним і неatopічним ХРСбезНП, що може свідчити про те, що в цій китайській популяції супутній ХРСбезНП і алергічний риніт (АР) можуть бути більше пов'язаними з механізмами 2-го типу, в той час коли фенотип ХРСбезНП без АР швидше демонструє механізми не 2-го типу<sup>(24)</sup>.

Алергени зазвичай мають внутрішню протеазну активність, що виявляє взаємодію з епітеліальними клітинами трьома основними шляхами: прямий ефект на білки, що забезпечують з'єднання, реакція із протеаза-активованими рецепторами на поверхні клітини і TLR4 (toll-подібний рецептор4)-залежна активація епітелію<sup>(25)</sup>. Протеазна активність алергенів може призводити до вивільнення епітеліальних цитокінів та хемокінів, що викликають задіяння механізмів 2-го типу, деякі з них, як вважається, також пов'язані з ХРС. Стосовно потенційного взаємонакладання патогенезу АР і ХРС Kouzaki зі співавт. продемонстрував нижчу експресію організмом двох інгібіторів протеази (цистатін А і SPINK5) в клітинах епітелію носа, взятих у пацієнтів із еозинофільним ХРС в порівнянні з контролями та групою не-еозинофільного ХРС<sup>(25)</sup>.

Таблиця 8.1.1. Зв'язок сенсibilізації з ХРС. Останні дослідження після EPOS2012.

Автор	Пацієнти	Ефект	Відділення
Benjamin et al. 2019 <sup>(11)</sup>	ХРСбезНП ХРСзНП	Поширеність atopії складала 52% в групі ХРСбезНП і 76% - ХРСзНП. У пацієнтів з atopією були тяжчі радіографічні зміни в порівнянні з пацієнтами з ХРСбезНП без atopії.	Високоспеціалізоване алергологічне відділення, ЛОР
Shen et al. 2019 <sup>(2)</sup>	ХРС	Тест ImmunoCAP був позитивним у 51% пацієнтів з ХРС. Показник еозинофілів у периферійній крові в групі алергії був вищим ніж в групі без алергії.	Відділення отоларингології
Ho et al. 2019 <sup>(16)</sup>	ХРС	Позитивна сенсibilізація до алергенів складала 53% у пацієнтів з ХРС. Атопія асоціювалась із молодшим віком на момент хірургії, ХРСзНП, астми та еозинофільного ХРС.  Атопія також асоціювалась із підвищеною тяжкістю назальних симптомів і погіршенням чи втратою нюху/смаку, потребою видувати ніс у пацієнтів з ХРС	Дослідницька група з ринології та основи черепа
Philpott et al. 2018 <sup>(7)</sup>	ХРСзНП ХРСбезНП  алергічний грибковий риносинусит	Поширеність підтвердженої аерогенної алергії (за самоповідомленням) складала 13,1% в групі контролю, 20,3 - ХРСбезНП, 31,0% - ХРСзНП і 33,3% - АГРС, відповідно. Випадків алергії на кліща домашнього пилу (за самоповідомленням) було статистично	Популяційне дослідження

Автор	Пацієнти	Ефект	Відділення
		достовірно більше в групі ХРСзНП (16%) в порівнянні з ХРСбезНП (9%).  Поширеність чутливості до аспірину (за самоповідомленням) склала 2,26% в контрольній груп, 3,25% - ХРСбезНП, 9,61% - ХРСзНП і 40% - АГРС, відповідно.	
Hamizan et al 2017 <sup>(482)</sup>	Пацієнти, яким проведено назальну ендоскопію	Дифузний набряк і поліпозний набряк показали найміцніший зв'язок із аерогенною алергією.	Відділення отоларингології, хірургії голови та шиї
Li et al. 2016 <sup>(12)</sup>	ХРСзНП	Пацієнти із атопією були молодшими за пацієнтів без атопії. Між статусом атопії та тяжкістю або рецидивом захворювання у пацієнтів із хронічним риносинуситом з назальними поліпами зв'язку не було.	Відділення отоларингології, хірургії голови та шиї
Yacoub 2015 <sup>(483)</sup>	ХРСзНП	60% пацієнтів мали атопію. У пацієнтів із атопією був вищий показник рецидивів.	
Green et al. 2014 <sup>(8)</sup>	ХРС	Серед пацієнтів з ХРС у 73% був принаймні один позитивний алерген при проведенні шкірної ін'єкційної проби в порівнянні з 32% в контрольній групі пацієнтів з хронічною ідіопатичною кропив'янкою. Цілорічна алергія при ХРС спостерігалась частіше ніж сезонна	Відділ алергії та клінічної імунології

ХРС – хронічний риносинусит; ХРСбезНП – хронічний риносинусит без назальних поліпів; ХРСзНП – хронічний риносинусит з назальними поліпами.

Це може свідчити про те, що дисбаланс протеаз та інгібіторів протеаз в епітеліальному бар'єрі може визначати патогенез захворювання 2-го типу в цілому<sup>(26)</sup>. В міру збільшення нашого розуміння взаємодії бар'єрного імунітету та довкілля як функції часу зв'язок між алергенами та патогенезом ХРС повинен стати зрозумілішим.

У пацієнтів із ХРСзНП локальний поліклональний IgE присутній в тканині поліпів<sup>(27-29)</sup>. У пацієнтів із назальними поліпами з атопією продукція місцевого IgE може бути ефектом стимуляції алергенами<sup>(30)</sup>. Однак локальна гіперімуноглобулінемія також присутня у пацієнтів без атопії, що означає, що підвищені рівні IgE спричиняються також й іншими шляхами. Цитокіни інтерлейкін (IL)25 і IL33 можуть індукувати IgE-опосередковане запалення шляхом стимуляції не-Т-клітинного джерела з метою продукції IL4. Або ж IgE виробляється через стимуляцію вивільнення IL4, IL5 і IL13 власними лімфоїдними клітинами. Обговорюється участь мастоцитів у посиленні еозинофільного запалення при хронічному риносинуситі<sup>(31)</sup>.

#### 8.1.2.1. Атопічне захворювання центрального компартменту і алергія у пацієнтів з ХРС

Атопічне захворювання центрального компартменту (CCAD) нещодавно було описано як варіант ХРС, що у значній мірі асоціюється із алергією. У 2014 White зі співавт.<sup>(32)</sup> вперше описав поліпоїдні зміни та набряк середньої носової раковини у 25 пацієнтів з позитивним результатом проби на аерогенні алергени. Була запропонована така етіологія: передня частина середньої носової раковини контактує із аерогенними алергенами, що потрапляють із потоком повітря. Brunner зі співавт.<sup>(33)</sup> також показав міцніший зв'язок сенсibiliзації до алергенів у пацієнтів із ізольованими змінами середньої нової раковини, ніж у пацієнтів із дифузним поліпозом. DelGaudio зі співавт.<sup>(18)</sup>

показав залучення в процес і інших центральних структур, в тому числі задньо-верхню частину носової перегородки, середні та верхні носові раковини. Namizan зі співавт.<sup>(5)</sup> повідомив, що центральний характер патології слизової в значній мірі пов'язаний із алергією. Загалом такий центральний характер запальних змін міцно асоціюється із алергією. Потрібно проводити подальші дослідження для валідації етіологічної концепції та клінічного перебігу такого субтипу ХРС.

### **8.1.3. Діагностика та диференційний діагноз**

Ретельний анамнез разом із підтвердженням сенсibilізації за допомогою виявлення алерген-специфічного IgE при проведенні шкірної ін'єкційної проби або аналізу крові є таким само важливим у пацієнтів з ХРС, як і у пацієнтів із алергічним ринітом. Однак симптоми ХРС і АР у великій мірі збігаються. АР – дуже поширене захворювання (див. також 5.3.1.). Не завжди легко оцінювати роль сенсibilізації до алергенів у пацієнтів з ХРС, особливо у разі цілорічної сенсibilізації. Якщо виникають сумніви, доцільним видається оптимальна терапія АР.

### **8.1.4. Лікування**

Повідомлень про ефективність протиалергійної терапії для полегшення симптомів і підвищення якості життя пацієнтів з ХРС обмаль. Загалом принципи лікування супутніх алергічних захворювань, таких як алергічний риніт, в тому числі уникнення алергенів, фармакотерапія і специфічна імунотерапія стосуються і пацієнтів з ХРС. Назальні кортикостероїди є основою терапії як для пацієнтів із хронічним риносинуситом, так і з алергічним ринітом. Одне дослідження спостерігало менше покращення за показниками симптомів, поліпів, пікового назального потоку в групі з позитивним результатом шкірної ін'єкційної проби ніж в групі з негативним результатом на фоні застосування назального спрею з будесонідом<sup>(34)</sup>. Однак наявність алергії не мало впливу на сукупне споживання кортикостероїдів впродовж року з моменту початку їх прийому у пацієнтів із ХРСзНП, що вказувало на те, що специфічна терапія алергії у пацієнтів з назальними поліпами може не виявитись ефективною<sup>(14)</sup>. Поточні дослідження не дають вагомих доказів на користь рекомендації пероральних або інтраназальних Н1-антигістамінів у пацієнтів з ХРС без алергії (див. 6.1.8. ). Для систематичного огляду впливу імунотерапії не знайшли жодних РКД, і на основі практичної відсутності даних було зроблено висновок про слабкість доказів на підтримку застосування імунотерапії як додаткової терапії у пацієнтів з ХРС, особливо в післяопераційному періоді<sup>(35)</sup>.

Висновки: назальні кортикостероїди ефективні як для лікування ХРС, так і алергічного риніту. Щоб рекомендувати інші види терапії, такі як антигістаміни чи імунотерапію у пацієнтів з ХРС і алергією, доказів відповідної якості немає. Потрібні додаткові дослідження.

## **8.2. Імунодефіцити та їх роль в ХРС**

Асоційовані з імунодефіцитами стани мають для ринологів клінічне значення, оскільки деякі пацієнти, що звертаються з приводу ХРС, мають до нього схильність через наявний у них стан імунодефіциту. Імунодефіцити призводять до гіршої відповіді пацієнтів з ХРС на стандартну терапію, деяким пацієнтам знадобиться специфічна терапія імунодефіцитного стану, для того щоб оптимально лікувати ХРС.

Імунодефіцитні стани можуть бути первинними або вторинними по відношенню до інших захворювань або як відповідь на імуносупресивні препарати. Первинні імунодефіцити можна розділити на категорії в залежності від того, чи уражаються В-клітини (гуморальний імунітет), Т-клітини (клітинний імунітет), фагоцити чи система комплементу (вроджений імунітет)<sup>(36)</sup>. В деяких випадках може мати місце поєднання різних дефіцитів.

ХРС в основному асоціюється із станами, що викликані дефіцитом гуморального імунітету, і у цьому розділі обговорення первинного імунодефіциту у великій мірі стосуватиметься гіпогаммаглобулінемії<sup>(37)</sup>.

### 8.2.1. Епідеміологія

Є вагомі докази, що імунодефіцити більше розповсюджені у пацієнтів з ХРС. Мета-аналіз, до якого увійшло 1418 пацієнтів з ХРС із 13 досліджень, виявив, що 23% пацієнтів із ХРС, що важко піддавався лікуванню, і 13% пацієнтів із рецидивуючим ХРС мали дефіцит імуноглобуліну<sup>(38)</sup>. Однак у багатьох пацієнтів, включених до мета-аналізу, був дефіцит субкласу або специфічних антитіл.

Немає єдиних лабораторних критеріїв діагностування цих станів, як і їх клінічної інтерпретації після встановлення діагнозу. Багато досліджень, що увійшли до мета-аналізів, проведені у високоспеціалізованих центрах третинного рівня надання допомоги, і це могло призвести до систематичної похибки більш частого виявлення дефіцитів імунітету у таких пацієнтів. Але навіть попри це досить ймовірно, що поширеність гіпогаммаглобулінемій у пацієнтів з ХРС значно вища ніж в загальному населенні.

### 8.2.2. Патолофізіологія

у більшості випадків гіпогаммаглобулінемії спричинені генетичними мутаціями. Більшість випадків є спорадичними, хоча гіпогаммаглобулінемія в сімейному анамнезі викличе діагностичну настороженість. Основна дія імуноглобулінів полягає в опсонізації інкапсульованих бактерій, і, відповідно, пацієнти із гіпогаммаглобулінемією є сприйнятливими до інфекцій, викликаних штамами стрептококів, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*<sup>(39)</sup>. Пацієнти з гіпогаммаглобулінемією схильні до риносинуситів, пневмонії, бронхоектазу і отиту середнього вуха.

### 8.2.3. Діагностика та диференційний діагноз

Причини первинної гіпогаммаглобулінемії:

1. Х-зчеплена агаммаглобулінемія
2. Загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД)
3. Селективний дефіцит імуноглобуліну А (IgA)
4. Дефіцит субкласу імуноглобуліну G (IgG)
5. Селективний дефіцит антитіл

Є й інші рідкісні причини, такі як синдром Гуда, це ЗВІД, що асоціюється із тимомою, і синдром гіпер-IgE, коли у пацієнтів екзема та фурункули спричиняються стафілококом. Кількість причин первинної гіпогаммаглобулінемії збільшується в міру виявлення нових генотипів цих станів<sup>(40)</sup>.

Х-зчеплена агаммаглобулінемія проявляється рецидивуючими інфекціями дихальних шляхів у хлопчиків до 3 років. Симптоми розвиваються через шість місяців, коли втрачається пасивний захист, що забезпечувався материнськими імуноглобулінами.

Загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД) частіше, ніж Х-зчеплена агаммаглобулінемія, потрапляє в поле зору ринологів, тому що зазвичай проявляється у дорослому віці. Діагноз ставиться за низькими рівнями імуноглобулінів та поганою відповіддю на вакцинацію. У 2015 р. був опублікований Міжнародний Консенсус з питань ЗВІД, де було запропоновано шість діагностичних захворювань для уточнення клінічних та лабораторних аспектів цього діагнозу<sup>(41)</sup>. Пацієнти із ЗВІД також мають схильність до деяких аутоімунних захворювань, а також до певних онкозахворювань, як, наприклад, лімфома шлунку.

Дефіцит IgA – найрозповсюдженіший дефіцит імуноглобулінів в загальному населенні. Його поширеність становить в межах від 1:173 до 1:3024<sup>(42)</sup>. Більшість



пацієнтів симптомів не мають, але дефіцит IgA, ймовірно, викликає схильність до риносинуситів та алергій<sup>(36)</sup>.

IgG має чотири варіанти або субкласи, всі вони мають дещо різні функції. Дефіцит субкласів діагностують, коли рівень IgG в сироватці крові в нормі, але при цьому є дефіцит одного або більше субкласів. Лабораторні визначення (як метод, так і межі норми) можуть відрізнитись в різних лабораторіях. Дефіцит субкласу IgG – неоднозначний діагноз, спеціалісти все частіше сумніваються в його значенні як причини рецидивуючих інфекцій<sup>(37)</sup>. Гіпердіагностика дефіциту субкласу IgG як причини ймовірного імунodefіциту – поширене явище, воно може призводити до непотрібного тривалого лікування.

Діагноз селективного дефіциту антитіл (СДА) виставляють, коли у пацієнта імунoglobulin в крові в нормі, але знижена відповідь на полісахаридні антигени<sup>(43)</sup>. Відповідь антитіл на полісахаридні вакцини, такі як Пневмовакс, є визначеною, однак, діагностичні критерії не всюди однакові, що знову може призводити до гіпердіагностики.

ХРС, що є вторинним по відношенню до гіпогаммаглобулінемії, може проявлятися схоже до ідіопатичного ХРС. Це пояснює, чому часто проходить тривалий час між початком захворювання та встановленням діагнозу імунodefіциту. Є деякі клінічні ознаки, що можуть підвищувати рівень настороженості: рефрактерність до стандартної терапії (і особливо швидке відновлення симптоматики після закінчення курсу антибіотиків) і інфекції нижніх дихальних шляхів (пневмонія, особливо рецидивуюча, бронхоектаз).

*Досліджувати імунну функцію у всіх пацієнтів з ХРС практично ніколи не потрібно, оскільки хибно позитивних результатів, ймовірно, буде більше ніж істинно позитивних. Однак рекомендується застосовувати вищевказані клінічні ознаки для виявлення тих пацієнтів, кому слід виконати певні імунологічні дослідження.*

#### **8.2.4. Обсяг досліджень у ЛОР-відділенні перед скеруванням до імунологів**

Чітко невідомо, який обсяг імунологічних досліджень має провести ринолог перед скеруванням пацієнта до імунолога, таке рішення мабуть базується на особистих знаннях та досвіді ринолога.

Подальші дослідження, такі як відповідь антитіл на вакцини та цитофлюорометрія, повинні бути організованими спеціалістами для інтерпретації результатів тестів. Найкращий спосіб підтвердження діагнозу дефіциту антитіл – вимірювання специфічних титрів антитіл (зазвичай IgG) у відповідь на антигени вакцин. Для цього проводиться імунізація пацієнта білковими антигенами (напр., токсоїдом правцю) і полісахаридними антигенами (напр., пневмококовими) та оцінювання рівня антитіл до і після імунізації<sup>(44)</sup>.

*У пацієнтів з ХРС з підозрою на гуморальний імунodefіцит (за клінічною картиною або відповіддю на лікування) основним дослідженням буде визначення імунoglobulinів сироватки крові. Якщо результат буде в межах норми, але рівень підозри на гуморальний імунodefіцит високий, оптимальне рішення – скерувати до клінічного імунолога.*

#### **8.2.5. Лікування**

Для багатьох пацієнтів з ХРС, які мають незначні гуморальні імунodefіцити за даними лабораторних досліджень, специфічного лікування не існує (напр., дефіцит IgA) або воно не показане (напр., як при дефіциті субкласу IgG). Надзвичайно важливо проводити діагностику і подальше ведення разом із клінічним імунологом.

Іноді деякі результати неправильно інтерпретують, що призводить до непотрібного лікування препаратами для замісної терапії IgG або призначення антибіотиків у надто великих масштабах.

#### **8.2.5.1. Замісна терапія імуноглобулінами**

Основа лікування гіпогаммаглобулінемії – це замісна терапія імуноглобулінами. Імуноглобулінова фракція екстрагується із плазми крові численних донорів, так що можна отримати пасивний імунітет до величезної кількості антигенів. Оптимальний спосіб застосування (внутрішньовенний чи підшкірний) не встановлений<sup>(45)</sup>.

Однак до рішення щодо початку внутрішньовенної імуноглобулінотерапії та поточного спостереження практично завжди має долучатися клінічний імунолог.

В рамках серії пацієнтів із одного центру, у більшості з яких був ЗВІД, проводили ретельне спостереження за 31 пацієнтом. На фоні прийому замісної терапії імуноглобулінами в них було менше інфекцій пазух та легенів, статистично достовірне зниження показника Ланда-Маккея<sup>(46)</sup>. Однак раніше проведене європейське дослідження не виявило такого позитивного впливу терапії<sup>(47)</sup>.

*Застосовувались різноманітні антибіотики та схеми, часто в половинній дозі. Іноді застосовують практику періодичної зміни антибіотиків (щомісяця або кожні шість місяців), щоб знизити ймовірність розвитку резистентності, але досліджень, які б вивчали ефективність такої практики, немає<sup>(48)</sup>.*

#### **8.2.5.2. Профілактична антибіотикотерапія**

Хоча довготривала антибіотикотерапія трансформувала результативність лікування при деяких типах первинних імунодефіцитів, контрольованих досліджень в контексті гіпогаммаглобулінемії мало<sup>(48)</sup>. В одному тривалому обсерваційному дослідженні пацієнти із ЗВІД отримували антибіотики профілактично, оскільки на фоні замісної терапії імуноглобулінами в них продовжували виникати інфекції, але зниження частоти інфекцій все одно не спостерігали<sup>(49)</sup>.

#### **8.2.5.3. Вакцинація**

Було виявлено, що деякі пацієнти із низьким рівнем антитіл до пневмококових серотипів добре відповідають на кон'юговані пневмококові вакцини, внаслідок чого зменшується потреба в антибіотиках<sup>(50)</sup>.

#### **8.2.5.4. Хірургічне втручання**

Відомостей про відносну ефективність хірургічного втручання в контексті гіпогаммаглобулінемії в порівнянні з ідіопатичним ХРС небагато. Когортне дослідження типу «випадок-контроль», що порівнювало результати функціональної ендоскопічної хірургії пазух (ФЕХП) у пацієнтів із імунодефіцитом (і більшості вторинним) і у пацієнтів із ідіопатичним ХРС, виявило, що пацієнти із імунодефіцитом відповіли на втручання так, як і в контрольній групі<sup>(51)</sup>.

#### **8.2.6. ХРС і вторинні імунодефіцити**

В рамках нещодавно проведеного дослідження у пацієнтів, які отримували ритуксимаб для лікування системних аутоімунних захворювань, помірну та тяжку гіпогаммаглобулінемію виявили у 26%, проте приблизно у 50% цих випадків спостерігалось покращення та спонтанне розрешення<sup>(53)</sup>. Окрім цього, замісну терапію імуноглобулінами розпочали у 4,2% пацієнтів з причини рецидивуючих інфекцій.

В останньому огляді ВІЛ-асоційованих маніфестацій в оториноларингології підкреслюється велика поширеність ХРС у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією<sup>(54)</sup>. Ці автори також вказують, що у лікарів у цьому контексті має бути високий ступінь настороженості стосовно атипичних патогенних мікроорганізмів. На ризик також наражаються пацієнти із

надлишком заліза, недоотриманням енергії з білків та пацієнти після трансплантації на профілактиці азолами<sup>(237)</sup>.

Цукровий діабет, особливо якщо його не тримають під належним контролем, порушує як імунну функцію, так і процеси загоєння ран. Однак немає доказів, що він може бути фактором ризику по виникненню ХРС. В одному когортному дослідженні «випадок-контроль» вивчали, чи впливає цукровий діабет на результати ФЕХП, і було виявлено, що результати у пацієнтів з діабетом були такі ж самі як і у пацієнтів без діабету<sup>(55)</sup>.

***Поширеність вторинних імунодефіцитів зростає з причини більш широкого застосування імуносупресантів, таких як ритуксимаб, кортикостероїди та інші препарати<sup>(52)</sup>. Ритуксимаб – це моноклональне антитіло, спрямоване проти CD20, що призводить до елімінації В-клітин. Показання до застосування ритуксимабу розширюються, так само зростає і поширеність ритуксимаб-індукованої гіпогаммаглобулінемії.***

### **8.2.7. Висновки**

ХРС може асоціюватися із первинними гуморальними імунодефіцитами. Більшість пацієнтів із вираженими гуморальними імунодефіцитами також мають і асоційовані інфекції нижніх дихальних шляхів, напр., пневмонію.

Найкращий скринінговий тест, який можуть замовити ЛОР-хірурги – рівень імуноглобулінів у сироватці крові. Складніші тести імунної функції зазвичай призначають клінічні імунологи, оскільки інтерпретація їх результатів вимагає спеціальних знань та навичок. В ідеалі рішення про призначення замісної терапії внутрішньовенними імуноглобулінами та спостереження пацієнтів на цій терапії має приймати клінічний імунолог. В лікуванні пацієнтів з ХРС слід взяти до уваги потенційний вплив вторинних причин імунодефіцитів (супутні захворювання або імуносупресивна терапія).

## **8.3. Захворювання нижніх дихальних шляхів, в тому числі астма, у зв'язку з ХРС**

### **8.3.1. Вступ**

Медичні працівники, що мають справу з ХРС, завжди проактивно запитують пацієнтів про такі симптоми як кашель, свистяче дихання, задишка, вони зазвичай знайомі з такими рекомендаціями як EPOS та GINA з діагностики та лікування як ХРС, так і астми<sup>(56-58)</sup>.

Часто у пацієнтів з ХРС присутнє запалення нижніх дихальних шляхів, майже у двох третин пацієнтів з ХРС є супутня астма<sup>(7, 59, 60)</sup>, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) або бронхоектаз<sup>(61, 62)</sup> (рис. 8.3.1.). Легенева функція у пацієнтів з ХРС значно зменшена в порівнянні з особами без ХРС, навіть у тих пацієнтів, які не скаржаться на бронхіальну симптоматику<sup>(63)</sup>. Як свідчить практика, у пацієнтів з астмою найрозповсюдженішим супутнім захворюванням є риніт/ риносинусит<sup>(64)</sup>. У пацієнтів з астмою, ХОЗЛ та бронхоектазом поширеність ХРС складає до 57%<sup>(59, 65)</sup>, 40%<sup>(62)</sup> і 45 %<sup>(66, 67)</sup> відповідно. Дослідження HELIUS продемонструвало, що ХРС асоціюється із астмою дорослого віку<sup>(68)</sup>, а Мережа клінічних досліджень з астми (Asthma Clinical Research Network) продемонструвала, що ХРС асоціюється із підвищеним ризиком загострення астми<sup>(69)</sup>.

У астматиків із ХРС загострення ХРС призводить до поганого контролю астми<sup>(70)</sup>. GINA 2019 рекомендує проводити оцінку супутніх захворювань, в тому числі ХРС, на кожному етапі лікування астми<sup>(71)</sup>. Наявність хронічного риніту асоціювалось із повторною 30-денною госпіталізацією з приводу астми та ХОЗЛ, це стосувалось як

пацієнтів з алергією, так і без неї<sup>(72)</sup>. У пацієнтів з ХОЗЛ наявність ХРС негативно впливає на тяжкість запалення бронхів та тяжкість ХОЗЛ<sup>(73)</sup>.

Повідомлялось про декілька імунних механізмів, що залучені до назобронхіальної взаємодії у пацієнтів із загальними захворюваннями дихальної системи. Як при астмі, так і при ХОЗЛ спостерігається типова картина синусоназального запалення з класичними біомаркерами Th2 і Th2 в назальному секреті, так само як і у пацієнтів з ринітом/ ХРС<sup>(26, 74)</sup>. Тому не дивно, що інноваційні біологічні препарати, що націлюють свою дію на запальні молекули IL4, IL-5 і IgE при запаленні верхніх і нижніх дихальних шляхів, ефективні як при астмі, так і при ХРСзНП<sup>(75, 76)(77)</sup>.

У сфері респіраторних алергій та астми Braunstahl зі співавт.<sup>(78, 79)</sup> вивчав назальнобронхіальну взаємодію із залученням системного та/або нейрогенного запального компоненту. Системний шлях, що призводить до захворювання бронхів через назальне запалення, ймовірно, опосередкований потраплянням через слизову оболонку екзогенних часточок, серед яких є алергени<sup>(80)</sup>, а також опосередкований дисфункцією епітеліального бар'єру, що виявляють як при риніті, так і при ХРС<sup>(81)</sup>. Нейрогенний шлях, що поєднує запалення верхніх і нижніх шляхів, був продемонстрований на моделях тварин: в бронхах вивільняється нейромедіаторна речовина Р після початку назального запалення<sup>(82)</sup>. На додаток до нейрогенного та системного шляхів назальнобронхіальної взаємодії в запаленні нижніх дихальних шляхів важливу роль грає ще мікробіом синусоназальної порожнини, оскільки назальна колонізація *Staphylococcus aureus* демонструє статистично достовірний зв'язок із поширеністю астми<sup>(83)</sup> у пацієнтів як з ХРСзНП, так і ХРСбезНП. Дослідження на тваринах показали посилення бронхіальної еозинофілії в присутності назального ентротоксину В *Staphylococcus aureus*<sup>(84)</sup>. Зв'язок мікробіому із розвитком астми у пацієнтів з ХРС досліджується<sup>(85)</sup>.

Враховуючи епідеміологічний та патофізіологічний зв'язок між ХРС та захворюваннями нижніх дихальних шляхів<sup>(86)</sup> концепція захворювання респіраторної системи в цілому привернула до себе більше уваги, що призвело до кращої діагностики та лікування пацієнтів із захворюванням дихальної системи в цілому<sup>(87)</sup>. Нещодавно було показано кореляцію показника візуально-аналогової шкали (ВАШ) по загальній синусоназальній симптоматиці із розширеною анкетною СНР -22, що може бути використано для скринінгу на ХРС у пацієнтів з астмою/ ХОЗЛ<sup>(88)</sup>.

Вплив захворювань нижніх дихальних шляхів на ХРС можна умовно поділити на вплив на тяжкість та контроль, та на результати медикаментозного та хірургічного лікування.

Рисунок 8.3.1. Концепція захворювання дихальної системи в цілому.



### 8.3.2. Вплив ендоскопічної хірургії пазух на астму/ ХОЗЛ

Є повідомлення, що ендоскопічна хірургія пазух при астмі покращує низку клінічних параметрів астми<sup>(89)</sup>. Був проведений мета-аналіз, в якому середня тривалість спостереження в усіх дослідженнях склала 26,4 місяців. Пацієнти повідомляли про покращення загального контролю астми у 76,1% [95% довірчий інтервал (ДІ), 71,9% - 80,3%] випадків. Частота приступів астми зменшилась у 84,8% (95% ДІ, 76,6% - 93,0%) пацієнтів, а кількість госпіталізацій знизилась у 64,4% (95% ДІ, 53,3% - 75,6%). Зменшення застосування кортикостероїдів спостерігалось у 72,8% (95% ДІ, 67,5% - 78,1%) пацієнтів; застосування інгаляційних кортикостероїдів зменшилось у 28,5% (95% ДІ, 22,% - 34,5%), застосування бронходилататорів зменшилось у 36,3% (95% ДІ, 28,9% - 43,7%) пацієнтів. Середнє покращення прогнозованого об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) склало 1,62%, але цей показник не сягнув статистичної достовірності ( $p=0,877$ ). Був продемонстрований позитивний ефект хірургічного лікування на ХРС у пацієнтів із тяжкою астмою, кращий контроль астми спостерігався в групі найтяжчої астми<sup>(90)</sup>. На відміну від астми на даний час є мало доказів про вплив хірургії пазух на ХОЗЛ у пацієнтів з ХРС.

### 8.3.3. Вплив астми / ХОЗЛ на тяжкість ХРС

У пацієнтів із ХРС часто буває неконтрольована астма, і ендоскопічна хірургія пазух (ЕХП) дає покращення, про що свідчить міні-опитувальник якості життя (AQLQ) і тест з контролю астми (АСТ)<sup>(90)</sup>. За результатами великого дослідження результатів хірургії пазух у високоспеціалізованому центрі<sup>(91)</sup> астма не впливала на ступінь контролю після ЕХП, в той час коли спровоковане НПЗП загострення респіраторного захворювання (N-ERD) статистично достовірно асоціювалось із більшим поширенням неконтрольованого ХРС. В іншому дослідженні, що оцінювало успішність модифікованої ендоскопічної операції за Лотропом, показник невдачі останньої склав 8,9% для першої операції і 21% - для ревізії. Також у цьому дослідженні одним із факторів ризику неефективності первинної модифікованої ендоскопічної операції за Лотропом було N-ERD<sup>(92)</sup>.

У пацієнтів із ХОЗЛ частіше ніж в контрольній групі спостерігаються назальні симптоми і патологічні знахідки на назальній ендоскопії, і у них в цілому знижений назальний потік повітря та підвищений назальний опір. Патологічне затемнення однієї або більше пазух було підтверджено у 38% пацієнтів з ХОЗЛ<sup>(62)</sup>. У пацієнтів із бронхоектазом ХРС асоціюється із більшим ступенем тяжкості бронхоектазу, гіршою якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям (HRQOL), зниженням нюху, підвищеними рівнями запальних маркерів та скороченим періодом часу до першого загострення<sup>(67)</sup>.

#### 8.4. Муковісцидоз

Муковісцидоз – генетичний стан, що призводить до скорочення життя, його спричиняє мутація в гені трансмембранного регулятора муковісцидозу (CFTR), яка порушує хлоридні канали.

Муковісцидоз – найрозповсюдженіше летальне аутосомно-рецесивне порушення у представників європеїдної раси, але воно уражає й інші раси. Найбільша поширеність муковісцидозу в Ірландії та на Фарерських островах, вона складає відповідно 68 на 100 000 (1:1461) в Ірландії<sup>(93)</sup> і 56 на 100 000 (1:1775) на Фарерських островах<sup>(94)</sup>.

Ген CFTR кодує cAMP-залежні хлоридні канали, а дефект гену спричиняє порушення транспорту хлориду та натрію в клітині. Як наслідок секрет в дихальних шляхах містить нижчу концентрацію солі, від чого в'язкість секрету підвищується більш ніж удвічі в порівнянні з особою без муковісцидозу. Слиз стає зневодненим та липким, а це зменшує мукоциліарний кліренс і сприяє розвитку інфекцій; в найтяжчих випадках це призводить до підвищення сприйнятливості до бактеріальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, спричинених грам-негативними бактеріями, особливо *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans* і *Burkholderia cepacia*, прогресуючого зниження функції легенів та врешті-решт смерті.

Контакт із *Staphylococcus aureus* у ранньому дитинстві в цілому асоціюється із несприятливими клінічними результатами. Зустрічаються також метицилін-резистентні штами, вони асоціюються із погіршенням та прогресуванням захворювань легенів.

Часто в дорослому віці домінуючими патогенними мікроорганізмами стають грам-негативні бактерії. Якщо цього не відбувається, хронічну інфекцію верхніх і нижніх дихальних шляхів зазвичай викликають бактерії *Staph. aureus*. Відтак, основна мета лікування пацієнтів із муковісцидозом – попередити або відстрочити хронічні інфекції легенів.

Однак попередити розвиток хронічних інфекцій легенів важко, і у переважній більшості пацієнтів з муковісцидозом до досягнення дорослого віку колонізація бактеріями або інфікування вже відбулось<sup>(95)</sup>.

**Спостерігається високий рівень відповідності бактерій, висіяних із навколоносових пазух (промиви, мазки та біоптати слизової оболонки) та з легенів<sup>(96)</sup>.**

З часом *P. aeruginosa* розвиває спільні фенотипічні ознаки, в тому числі перехід у альгінат-гіперпродукуючі мукоїдні варіанти, зниження швидкості росту та втрата продукції вірулентного фактору, відчуття кворуму та рухливості. Інфекції часто виникають в навколоносових пазухах, вони можуть відповідати за початкову та тимчасову колонізацію легенів або за хронічну інфекцію легенів у пацієнтів з муковісцидозом<sup>(97-99)</sup>. Вважається, що останнє відбувається завдяки сприятливому середовищу в секреті пазух пацієнтів з муковісцидозом: вище співвідношення імуноглобулінів (Ig) A:IgG, зменшення запалення<sup>(100)</sup>, низька концентрація кисню<sup>(101)</sup>, утворення бактеріальної біоплівки<sup>(102)</sup> та нижча біодоступність для в/в

антибіотикотерапії в порівнянні з легенями<sup>(103)</sup>. Окрім того, внутрішньослизових колоній бактерій важко позбутися<sup>(104)</sup>.

*Двосторонній назальний поліпоз у дітей часто є клінічною ознакою муковісцидозу<sup>(111)</sup>; поширеність назального поліпозу у дітей із муковісцидозом збільшується з віком, вона може сягати до 50% у підлітковому віці<sup>(112)</sup>.*

Що стосується анатомії, у пацієнтів з муковісцидозом часто гіпопластичні пазухи незалежно від того була попередньо проведена операція чи ні. Дослідження, проведене у дорослих пацієнтів із муковісцидозом продемонструвало, що у 66% з них була або аплазія, або гіпоплазія лобних пазух<sup>(105)</sup>. Часто спостерігається мукоцеле, що часто спричиняє піоцеле та склероз кісток, а також типовий характер запалення, напр., ХРСЗНП, набряк та випинання слизової оболонки, і навіть відсутність латеральної назальної стінки<sup>(105)</sup>. Більшість пацієнтів з муковісцидозом мають характерні ознаки на КТ з раннього дитинства<sup>(106)</sup>, тому система оцінки за Ландом-Маккеєм може виявитись неоптимальною. Більш корисними у разі муковісцидозу можуть виявитись альтернативні системи оцінювання пазух на КТ, такі як запропоновані Eggesboe<sup>(107)</sup>, Sheikh<sup>(108)</sup> та Rasmussen<sup>(109)</sup>.

Лише у 7% пацієнтів з муковісцидозом немає запальних змін у синусоназальних гістологічних препаратах<sup>(110)</sup>.

У пацієнтів з муковісцидозом назальні поліпи мають більше нейтрофілів і менше еозинофілів в порівнянні з пацієнтів без муковісцидозу<sup>(113)</sup>. Пацієнти з муковісцидозом часто не повідомляють про свої симптоми ХРС<sup>(114, 115)</sup>. Декілька критеріїв оцінки пацієнтами (КОП) роблять висновок, що пацієнти з муковісцидозом мають симптоми ХРС, з них дві третини відповідають критеріям EPOS<sup>(116, 117)</sup>. Особи, які є носіями одного дефектного гену CFTR можуть мати більшу схильність до розвитку ХРС. До симптомів відносяться густі виділення з носа, задній назальний затік, закладеність носа, тиск в ділянці обличчя і зменшення нюху<sup>(118)</sup>. Існує міцний зв'язок між станом харчування та легеневою функцією у пацієнтів з муковісцидозом, а знижений нюх, як відомо, впливає на стан харчування у осіб без муковісцидозу. З невідомих причин та на відміну від пацієнтів з первинною циліарною дискінезією у пацієнтів із муковісцидозом рідше буває отит середнього вуха в порівнянні з загальним населенням<sup>(119)</sup>. Декілька досліджень вивчали зв'язок між генотипом муковісцидозу і тяжкістю синусоназального захворювання, однак, результати суперечливі<sup>(120, 121)</sup>. Пацієнти, які є гетерозиготними по мутаціям в гені CFTR, можуть мати вищий ризик ХРС. Однак доказів стосовно зв'язку між гетерозиготними пацієнтами та ХРС мало. Calton зі співавт. у своєму дослідженні ХРС в університетській клініці висувають думку, що гетерозиготні по CFTR пацієнти наражаються на значно більший ризик ХРС, а також ті, хто має менші навколоносові пазухи<sup>(120, 121)</sup>.

#### **8.4.1. Діагностика та диференційний діагноз**

Постановка діагнозу муковісцидозу – багатоетапний процес, в рамках якого проводиться потова проба на визначення іонів хлору, генетичне дослідження та клінічна оцінка<sup>(122)</sup>. Діагноз муковісцидозу ставиться, коли у пацієнта є і клінічні ознаки хвороби, і докази порушення каналу CFTR.

Раннє виявлення за допомогою скринінгу може попередити порушення харчування та відстрочити неминучі інфекції легенів, декілька досліджень довели, що національна програма скринінгу покращує виживання та зменшує ускладнення у пацієнтів з муковісцидозом<sup>(123-125)</sup>.

Таблиця 8.4.1. Класи мутацій CFTR.

Класи мутацій CFTR	Характеристика	Приклад мутації
Клас I	Не виробився функціональний CFTR	G542X
Клас II	Порушення передачі гену CFTR до поверхні клітини	F508del
Клас III	“Мутації пропускання (Gating)” – уражається ймовірність відкриття каналу	G551D
Клас IV	Зменшується провідність каналів	R117H
Клас V	Зменшується синтез каналу	A455E
Клас VI	Знижується стабільність каналу CFTR	r-delta-F508

*У країнах західного світу впроваджені національні програми скринінгу новонароджених на певні генетичні порушення, в тому числі на муковісцидоз.*

#### Діагностичні дослідження/можливі тести:

• **Неонатальний скринінг:** в перші дні життя після народження дитині беруть кров із п'ятки і досліджують на рівні імунореактивного триспсиногену (фермент підшлункової залози). Підвищений рівень імунореактивного триспсиногену може вказувати на муковісцидоз. Однак імунореактивний триспсиноген також може бути підвищеним у зв'язку із іншими станами, напр., недоношеністю, стресовими пологами або носійством гену муковісцидозу. З огляду на це після скринінгового тесту слід провести діагностичний тест для постановки діагнозу.

• **Генетичний тест:** перевірити на мутації гену CFTR можна за допомогою тесту крові або клітин буккального мазка. Діагноз підтверджується виявленням двох мутацій гену CFTR, що спричиняють хворобу. Специфічність та чутливість визначаються як високі, коли виявляють дві специфічні для хвороби мутації. Однак у разі позитивного генного тесту виконують потову пробу.

• **Потова проба на хлор:** визначає кількість хлору в поті. Висока кількість хлору в поті (>60 ммоль/л) в порівнянні з нормою вказує на діагноз муковісцидозу. Для виконання проби на передпліччя або стегно поміщається розчин, через який пропускають легкий електричний розряд для виділення поту. Ця проба переноситься добре, можливий легкий дискомфорт.

#### 8.4.2. Патофізіологія

Мутації CFTR можна згрупувати в шість класів (див. Таблицю 8.4.1.), всі вони порушують функцію каналів CFTR і спричиняють муковісцидоз. Мутації I класу призводять до того, що функціональні білки CFTR не утворюються. Мутації класу II – найрозповсюдженіші мутації, вони призводять до порушення перенесення CFTR на поверхню клітин. Клас III – це мутації пропускання, вони впливають на здатність каналів відкриватися, а мутації класу IV знижують функцію каналу CFTR шляхом зниження провідності каналу. Мутації класу V зменшують синтез каналів, а класу VI – зменшують стабільність CFTR<sup>(126)</sup>. Найрозповсюдженіша мутація -  $\Delta F508$ , мутація класу II, але загалом виявлено близько 2000 різних мутацій.

Наявність двох мутацій з класу I, II або III визначається як генотип високого ризику, водночас наявність принаймні однієї мутації класу IV або V вважається генотипом низького ризику.

Генотипи високого ризику асоціюються із статистично достовірно гіршим виживанням і гіршою функцією легень в порівнянні з генотипами низького ризику<sup>(127)</sup>.

Як зазначалось вище, значення генотипів для тяжкості синусоназального прояву є неоднозначним. Ferril зі співавт.<sup>(128)</sup> ретроспективно досліджував синусоназальний компонент у пацієнтів з муковісцидозом і виявив статистично достовірну різницю в



тяжкості синусоназального компоненту у пацієнтів з генотипами високого і низького ризику.

В цьому дослідженні зазначається, що генотипи високого ризику асоціювались з підвищеною частотою гіпоплазії/ аплазії та склерозом кісток за даними КТ. З іншого боку Abuzeid зі співавт.<sup>(129)</sup> не продемонстрував гірші показники синусоназального захворювання у пацієнтів з генотипом високого ризику в порівнянні з низьким під час ретроспективного порівняння пацієнтів з муковісцидозом за показниками СНР-22, назальної ендоскопії та КТ-стадіювання.

Було показано, що рецептор смаку T2R38 відіграє роль в детекції та кліренсі грам-негативних мікроорганізмів<sup>(130)</sup>.

***Нефункціональні поліморфізми в гені T2R38 співвідносяться із тяжкістю захворювання у пацієнтів із гомозиготною мутацією дельта-F508<sup>(131)</sup>.***

Генетичні маркери як прогностичний індикатор тяжкості ХРС у пацієнтів з муковісцидозом і як діагностичний інструмент, що може допомогти індивідуалізувати терапію муковісцидозу, можуть покращити синусоназальний компонент якості життя пацієнтів з муковісцидозом та мінімізувати непотрібні методи лікування. Потрібні подальші дослідження генетичних маркерів для оцінки стану пазух у пацієнтів з муковісцидозом, ймовірно, в подальшому вони допоможуть з вибором інших методів лікування.

### **8.4.3. Лікування**

#### **8.4.3.1. Генна терапія**

Наразі лікування муковісцидозу є симптоматичним, поки що немає можливості лікувати генний дефект, що лежить в основі захворювання.

Відновлення CFTR та його функції шляхом перенесення правильної версії гену CFTR в дихальні шляхи може стати першим кроком генної терапії. Заміщення гену CFTR стало би ефективною терапією муковісцидозу незалежно від класу мутації гена, що його спричинив.

Доставка гену CFTR через аденоасоційований вірус поки що була продемонстрована на моделі свиней<sup>(132)</sup>. Потрібні подальші дослідження із застосуванням інших способів доставки гена на моделях *in vivo*.

***Наразі немає генної терапії, дозволеної до застосування FDA.***

#### **8.4.3.2. TgAAV-CF**

TgAAC-CF – це аденоасоційований вірусний вектор/ генна конструкція трансмембранного регулятора муковісцидозу (CFTR), його було запропоновано в якості терапевтичного агенту для лікування захворювання пазух у пацієнтів із муковісцидозом. Однак поки що статистично достовірного ефекту TgAAC-CF не виявлено, і останнє дослідження ефекту TgAAC-CF проводилось більш ніж 17 років тому<sup>(133)</sup>. Наукових доказів застосування TgAAC-CF в лікуванні захворювання пазух наразі немає.

#### **8.4.3.3. Івакафтор**

Івакафтор – генний лікарський засіб, дозволений до застосування Управлінням США з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами для лікування пацієнтів зі специфічними мутаціями муковісцидозу. Івакафтор - стимулятор CFTR, він підвищує ймовірність відкриття каналів CFTR на поверхні клітини, таким чином посилюючи потік іонів по цьому каналу<sup>(134)</sup>. Івакафтор дозволений до застосування для лікування різних мутацій класу III (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N і S549R) та однієї мутації класу IV (R117H)<sup>(135, 136)</sup>.

Нещодавно було показано, що у пацієнтів з муковісцидозом інтрафлагелярний транспортний білок IFT88 аномально накопичується в регіоні базальних гранул клітин

війчастого епітелію дихальних шляхів. Це потенційно інноваційний патофізіологічний внутрішньоклітинний механізм; цікаво те, що у пацієнтів з муковісцидозом, які отримували івакафтор, спостерігалась нормалізація локалізації IFT88<sup>(137)</sup>.

Було доведено, що івакафтор покращує функцію легенів у пацієнтів з муковісцидозом<sup>(138, 139)</sup> і нещодавно були продемонстровані декілька інших позитивних ефектів, в тому числі сприятливий вплив на риносинусит. Було доведено, що івакафтор покращує ринологічний компонент якості життя у пацієнтів з муковісцидозом (дані CNP-20)<sup>(140)</sup>. Більш того, декілька описів клінічних випадків повідомляють про вилікування захворювання пазух у пацієнтів з муковісцидозом після лікування івакафтором (нормалізація показників КТ та розрешення пазухової симптоматики)<sup>(141, 142)</sup>. Також було показано, що івакафтор посилює ефект деяких антибіотиків, напр., ципрофлоксацину<sup>(143)</sup>, і навіть сам демонструє антибактеріальні властивості<sup>(144)</sup>.

Потрібні подальші дослідження комбінованої терапії та специфічного ефекту івакафтору на хронічний риносинусит *in vivo*.

#### **8.4.3.4. Тезакафтор/Івакафтор**

Тезакафтор – це селективний коректор CFTR, що сприяє клітинному транспорту CFTR та відновлює білок CFTR в правильному положенні на клітинній поверхні. Тезакафтор у комбінації з івакафтором дозволені до застосування для лікування пацієнтів з мутаціями F508del (мутація II типу)<sup>(145)</sup>.

#### **8.4.3.5. Муколітики**

Як і у пацієнтів із ХРС без муковісцидозу, перш ніж проводити операцію, синусоназальну симптоматику спочатку лікують медикаментозно<sup>(146)</sup>.

##### **8.4.3.5.1. Дорназа альфа (rhDNAse)**

*Було доведено, що назальна іригація в комбінації з інгаляційною дорназою альфа у формі вібруючого аерозолу навіть більш ефективні ніж просто назальна іригація<sup>(147)</sup>. І навпаки, застосування гіпертонічного сольового розчину суттєвого ефекту не додає<sup>(148)</sup>.*

##### **8.4.3.5.2. Місцеві протимікробні препарати**

За даними неконтрольованих досліджень застосування місцевих антибіотиків корелює із покращенням симптомів та ендоскопічного показника та є безпечним<sup>(149, 150)</sup>. Стосовно післяопераційного лікування: більшість досліджень вивчали застосування місцевих і/або системних антибіотиків. Однак рецидиви інфекцій трапляються часто. Застосування антибіотиків/ бактеріофагів/CFTR-модулюючих препаратів/ Поллоксамеру/ і т.д., що розсмоктуються, може допомогти позбутися бактерій після операції<sup>(151-153)</sup>.

##### **8.4.3.5.3. Інші методи лікування**

Є докази високого рівня, що назальна іригація великими об'ємами сольового розчину полегшує симптоми у пацієнтів з муковісцидозом і добре переноситься.

Ефекти місцевих кортикостероїдів в якості медикаментозного лікування ХРС у пацієнтів з муковісцидозом неоднозначні.

*Кокранівський огляд (включаючи 1 плацебо-контрольоване дослідження) дійшов висновку, що місцеві кортикостероїди для лікування назального поліпозу не мають значного ефекту на показник суб'єктивного сприйняття назальних симптомів, але є ефективними для зменшення розмірів назальних поліпів<sup>(154)</sup>.*

Систематичний огляд питань ефектів місцевих кортикостероїдів на ХРС у пацієнтів з муковісцидозом (однак до огляду увійшли і неплацебо-контрольовані дослідження) продемонстрував статистично достовірне покращення в лікуванні ХРС<sup>(155)</sup>. Досліджень, які б вивчали вплив системних кортикостероїдів на синусоназальну симптоматику у пацієнтів з муковісцидозом, немає.

#### 8.4.3.6. Хірургічне втручання

ХРС у пацієнтів з муковісцидозом часто рефрактерний до медикаментозної терапії, тому часто рекомендують хірургічне втручання на пазухах. Ендоскопічна хірургія пазух у дітей та дорослих із муковісцидозом є безпечною незважаючи на різні анатомічні варіації<sup>(156)</sup>. Декілька повідомлень показали, що хірургія пазух зменшує синусоназальні симптоми у пацієнтів з муковісцидозом, хоча це часто лише тимчасове покращення і в подальшому потрібна ревізійна хірургія. В рамках дослідження, до якого увійшло 106 пацієнтів з муковісцидозом потреба в ревізійній хірургії впродовж трьох років після операції склала 28%<sup>(157)</sup>. Проводились дослідження стосовно різних хірургічних процедур, декілька досліджень повідомляли, що виникала потреба проводити більш широке втручання, напр., тотальну етмоїдектомію, медіальну максілектомію<sup>(158)</sup> та різні процедури по Draf. Хірургія пазух також рекомендована для пацієнтів з муковісцидозом без хронічних інфекцій легенів або із трансплантованою легенею для того, щоб спробувати позбутися грам-негативних бактерій в навколоносових пазухах і таким чином уникнути колонізації легенів<sup>(157, 159)</sup>. У таких випадках важливо охопити усі навколоносові пазухи, незалежно від передопераційних даних КТ з метою продовжити період часу до інфекції легенів<sup>(109)</sup>, хоча навіть після операції доставляти препарати місцевої дії до пазух не завжди легко<sup>(160)</sup>. Діти з муковісцидозом, яким виконують хірургію пазух, можуть відчувати певне покращення параметрів легеневої функції, хоча такі зміни можуть бути тимчасовими та неоднорідними<sup>(120)</sup>.

Наприкінці можна зробити висновок, що декілька досліджень, оцінюючи ефект хірургії пазух на функцію легенів, дійшли різних висновків. Знайомлячись із публікаціями, важливо брати до уваги передопераційний стан справ з інфекціями легенів, масштаби хірургії пазух, після операційне лікування та пам'ятати, що зниження функції легенів – це природній патогенез муковісцидозу.

***Виявлення грам-негативних бактерій в пазухах на ранній стадії – це важливий крок до знищення цих бактерій для попередження хронічної бактеріальної інфекції пазух.***

Посіви із середньої частини носового ходу, посіви назального лаважу, підвищення антитіл до *P. aeruginosa* та зниження функції легенів вказують на інфекцію пазух. Разом з тим грам-негативні бактерії також виявляють в навколоносових пазухах у пацієнтів з муковісцидозом під час операції, незважаючи на попередні негативні результати посівів із середніх носових ходів або препаратів назального лаважу<sup>(161, 162)</sup>. Значення мікробного різноманіття досі невідоме.

#### **Основні тези | Що нового з моменту EPOS 2012**

1. Існує високий ступінь відповідності бактерій, що висівають із навколоносових пазух (промиви, мазки, біопсія слизової) та з легенів<sup>(96)</sup>.

2. В західних країнах впроваджені національні програми скринінгу новонароджених на певні генетичні порушення, в тому числі на муковісцидоз.

3. Нефункціональні поліморфізми в гені T2R38 корелюють із тяжкістю захворювання пазух у пацієнтів із гомозиготною мутацією ΔF508.

4. Івакафтор – генний терапевтичний агент, дозволений до застосування Управлінням США із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів для лікування пацієнтів з певними мутаціями муковісцидозу. Івакафтор - стимулятор CFTR, він підвищує здатність каналів CFTR відкриватися на поверхні клітин і таким чином посилювати потік іонів через цей канал.

5. За даними СНР-20 івакафтор покращує ринологічні параметри якості життя у пацієнтів з муковісцидозом.

6. Тезакафтор в комбінації з івакафтором дозволений до застосування для лікування пацієнтів із мутаціями F508del (тип мутації II).

7. За даними неконтрольованих досліджень застосування місцевих антибіотиків корелює із покращенням симптомів та ендоскопічного показника та є безпечним.

8. Деякі дослідження рекомендують проводити хірургію пазух для пацієнтів з муковісцидозом без хронічних інфекцій легенів або із трансплантованою легенею для того, щоб спробувати позбутися грам-негативних бактерій в навколоносових пазухах і таким чином уникнути ре-колонізації легенів.

## **8.5. Первинна цилиарна дискінезія**

### **8.5.1. Епідеміологія та сприятливі фактори**

Первинна цилиарна дискінезія (ПЦД) – це сукупність рідкісних вроджених порушень, що уражають рухливі війки. На початку цей стан називали «синдром нерушливих війок»<sup>(163)</sup>. Пізніше було виявлено, що війки не були повністю знерухомлені, і назву змінили на первинну цилиарну дискінезію, об відрізнити її від вторинних набутих причин<sup>(164)</sup>. Наприкінці 1990-х було виявлено декілька варіантів генотипів ПЦД. Незважаючи на розмаїття мутацій, що можуть спричиняти ПЦД, клінічна картина схожа у всіх пацієнтів: продуктивний кашель, риніт та рецидивуючі інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів<sup>(165)</sup>. У пацієнтів з ПЦД порушений мукоциліарний кліренс, що веде до підвищеного ризику розвитку рецидивуючих респіраторних інфекцій із самого народження<sup>(166)</sup>. Важко точно розрахувати частоту нових випадків та поширеність ПЦД, оскільки немає клінічних та параклінічних критеріїв, специфічних для цього захворювання<sup>(167)</sup>. Тому поточні епідеміологічні дані стосовно ПЦД можуть бути суттєво занижені з причини відсутності єдиного «золотого стандарту» діагностичного тесту<sup>(168, 169)</sup>.

*Наразі розрахункова поширеність ПЦД складає 1:15 - 30 000 живонароджених дітей<sup>(170)</sup>.*

У 2010 р. Kuehni зі співавт. провів велике міжнародне опитування 1192 пацієнтів-дітей із 26 європейських країн та повідомив, що частота нових випадків ПЦД - 1 на 10 000 - 20 000 новонароджених<sup>(171)</sup>. Оскільки фактором ризику для ПЦД є кровна спорідненість, висока поширеність спостерігається у громадах пакистанців у Великій Британії (1:2265)<sup>(172)</sup> і в громадах американських менонітів в США<sup>(173)</sup>. Оскільки епідеміологічні дані по ПЦД дуже відрізняються, в усіх дослідженнях йдеться про проблему підтвердження ПЦД. На неточність розрахунків, ймовірно, впливають різні підходи до діагностики. Мітта зі співавт. підтверджує це і наводить дані, що багато пацієнтів до моменту постановки діагнозу відвідують надзвичайно велику кількість лікарів (50-100). Навіть з урахуванням цього він повідомляє про середній вік постановки діагнозу в Європі 5,3 років<sup>(174)</sup>.

### **8.5.2. Патофізіологія**

ПЦД в основному спричиняється мутаціями в генах, що відповідають за рухливі війки<sup>(175)</sup>, успадковується за аутосомно-рецесивним типом, тому важливими факторами ризику є ПЦД в сімейному анамнезі та кровна спорідненість. Виявлено більше 35 генів<sup>(176)</sup>, що пов'язані з ПЦД, тому є проблема раннього виявлення<sup>(177)</sup>.

*Найчастіше мутації виникають в п'яти генах DNAH5; DNAH11; DNAI1; CCDC39; CCDC40, але ще більше ніж 20 генів пов'язані з певними етнічними групами та географічними регіонами.*

Knowles зі співавт. розрахував, що із 35 відомих генів ПЦД 65-70% пацієнтів з ПЦД мають дві мутації в одному з них<sup>(178)</sup>. Беручи до уваги те, що війки виконують низку важливих функцій в організмі, дефект цих структур виявляє себе широким спектром захворювань. Стани, асоційовані з ПЦД - гідроцефалія<sup>(169)</sup>, полікістоз нирок<sup>(168, 169)</sup>, атрезія жовчних шляхів<sup>(169)</sup>, сколіоз (5%-10%)<sup>(178)</sup>, гуморальний імунodefіцит (6.5%), вроджене захворювання серця (5%) і пігментний ретиніт<sup>(169)</sup>. *Situs inversus* (синдром Картагенера) зустрічається приблизно в половині усіх випадків ПЦД. Як у чоловіків, так і у жінок із ПЦД зазвичай спостерігаються порушення репродуктивної функції, оскільки репродуктивний процес у великій мірі залежить від функції війок<sup>(169, 176)</sup>.

#### ***ПЦД у великій мірі пов'язана із хронічним риносинуситом (ХРС) в анамнезі.***

ПЦД міцно пов'язана з хронічним риносинуситом (ХРС) в анамнезі, оскільки це один із компонентів описової тріади. При проведенні критичної оцінки 64 дорослих пацієнтів з ПЦД всі вони повідомили про ХРС в своєму анамнезі<sup>(179)</sup>. ПЦД асоціюється із ХРСзНП у 15%<sup>(168)</sup> - 30% пацієнтів<sup>(180)</sup>, часто зустрічається у дітей з ХРС. У пацієнтів з ПЦД також є схильність до бактеріальних інфекцій, в тому числі до *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*<sup>(181)</sup>, *Streptococcus pneumoniae*<sup>(182)</sup> і *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(183, 184)</sup>. У 2017 р. був проведений мета-аналіз, який підтвердив ці дані, до нього увійшло 46 досліджень (1823 пацієнти) з ПЦД або муковісцидозом. Був зроблений висновок, що найрозповсюдженішими мікроорганізмами, що виявляють в пазухах пацієнтів з ПЦД є *H. influenza*, на другому і третьому місцях *S. pneumoniae* і *P. aeruginosa*<sup>(185)</sup>.

***У пацієнтів з ПЦД бактерії у верхніх дихальних шляхах такі самі як і в нижніх***<sup>(186, 187)</sup>.

#### **8.5.3. Діагностика і диференціальний діагноз**

За відсутності надійних клінічних та параклінічних критеріїв діагностики ПЦД підтвердження діагнозу ПЦД за клінічними ознаками складає проблему, тому що такі симптоми як риніт, секреторний отит середнього вуха, кашель і рецидивуючий бронхіт часто спостерігаються і у пацієнтів без ПЦД<sup>(188)</sup>. У пацієнтів часто в клінічному анамнезі захворювання нижніх дихальних шляхів і майже завжди хронічний риніт. Ці симптоми можуть проявлятися як виділення з носа, епізодичний біль в ділянці обличчя і аносмія<sup>(188)</sup>.

***Щоразу коли назальна ендоскопія виявляє назальні поліпи, слід подумати про діагноз ПЦД або муковісцидоз.***

Lucas зі співавт.<sup>(189)</sup> надав низку умов на допомогу в діагностиці ПЦД:

1. *Situs inversus* плюс респіраторна або назальна симптоматика
2. Респіраторний дистрес новонародженого неясного генезу
3. Брат або сестра із первинною цилиарною дискінезією (ПЦД), особливо симптоматичною
4. Щоденний пожиттєвий вологий кашель (примітка: дитина може його пригнічувати, а батьки не помічати)
5. Розглядаючи доцільність дослідження на муковісцидоз, розгляньте також доцільність дослідження на ПЦД, особливо за наявності риніту, риносинуситу або «клейкого вуха»
6. Бронхоектаз нез'ясованого генезу
7. Серозний отит середнього вуха разом із симптомами нижніх та верхніх дихальних шляхів
8. Хвороба серця, пов'язана з гетеротаксисом, якщо є підозра на респіраторні, назальні або вушні проблеми

### 8.5.3.1. Мікроскопія

*Слід зазначити, що у пацієнтів, які мають симптоми, що відповідають діагнозу ПЦД, війки можуть виглядати нормальними. Це пов'язано з мутаціями, які дають нормальну структуру.*

Останні технологічні досягнення суттєво покращили підходи до діагностики ПЦД. Електронний мікроскопічний аналіз війок може забезпечити цінну інформацію про ультраструктуру та функцію війок<sup>(188, 190)</sup>. Однак слід зазначити, що у пацієнтів, які мають симптоми, що відповідають діагнозу ПЦД, війки можуть виглядати нормальними. Це пов'язано з мутаціями, які дають нормальну структуру. В біоптатах епітелію дихальних шляхів під електронним мікроскопом (ЕМ) аксонемі війок можна досліджувати на предмет дефектів у зовнішніх та внутрішніх динейнових ручках, радіальних спицях та/або центральних мікротрубочках<sup>(189, 191)</sup>. Ця методика має чутливість до 70% усіх випадків ПЦД<sup>(192)</sup>. Для дослідження хвилі війок можна застосовувати високошвидкісну відеомікроскопію з метою підтвердження діагнозу ПЦД. Хоча ця методика вимагає залучення досвідчених спеціалістів і центрів, які б могли її виконувати, у світі мало, високошвидкісна відеомікроскопія рекомендована до включення в панель діагностичних тестів на ПЦД<sup>(168)</sup>. Обчислення частоти мерехтіння війок та візуальна оцінка руху війок без високошвидкісної реєстрації не рекомендовані з причини високого показника хибно-позитивних та хибно-негативних результатів<sup>(168)</sup>. Декілька високоспеціалізованих центрів можуть вирощувати первинні респіраторні культури у повітряно-рідинному інтерфейсі (ALI) з подальшим аналізом руху війок в якості альтернативного методу оцінки цилиарної дисфункції<sup>(193)</sup>.

### 8.5.3.2. Генетика

Для дослідження дефіциту конкретних цилиарних білків, таких як DNAH5, DNAI2, DNALI1 і RSPH4A/RSPH1/RSPH9, можна виконувати імуофлюоресцентне дослідження. Забарвлення цих білків забезпечує кількісні та якісні результати, що допомагають визначити, чи дефіцит цилиарних білків відповідає фенотипу пацієнта з підозрою на ПЦД. Генетичні дослідження також рекомендовані як компонент діагностичної панелі тестів на ПЦД, вони у великій мірі покращили здатність діагностувати ПЦД. Наразі відомо 35 генів, що асоціюються із патофізіологією ПЦД, 19 з них досліджуються в мультигенній панелі. Ця методика стає фінансово доступнішою, і декілька лабораторій та компаній, що мають дозвіл від CLIA (Поправи до вдосконалення клінічних лабораторій), наразі почали пропонувати ці послуги<sup>(178)</sup>. Традиційно вартість генетичного тестування складала в межах від \$1500 до \$4500 долл. США<sup>(168)</sup>, що не всім давало можливості скористатися цими послугами. Тести в генетичних панелях можуть передбачати проведення повного аналізу білка трансмембранного регулятора муковісцидозу<sup>(168)</sup>.

### 8.5.3.3. Назальний оксид азоту у видиху

Низка досліджень показала, що рівні продукції оксиду азоту (NO) у видиху, особливо назального NO (nNO) є низькими у пацієнтів з муковісцидозом<sup>(176, 190)</sup>. Тому назальний NO може слугувати діагностичним маркером під час оцінки пацієнтів із симптомами, що свідчать про ПЦД. Було показано, що є невелика частка пацієнтів з ПЦД з нормальними рівнями NO, але в цілому назальний NO може допомогти лікарям у виключенні ПЦД в диференціальній діагностиці, особливо у пацієнтів з клінічним анамнезом, що вказує на ПЦД<sup>(194)</sup>. Noone зі співавт. показав на експериментальному дизайні за участі 110 пацієнтів статистично достовірну різницю в рівнях NO у пацієнтів з ПЦД (n=78) і в групі контролю.

В групі ПЦД значення NO чітко відрізнялися від значень в групі здорових контролей – низка значень були нижче 100 нл/хв<sup>(190)</sup>. Оскільки механізми низького nNO при ПЦД до кінця незрозумілі<sup>(195)</sup>, вимірювати рівні nNO як компонент діагностичної панелі для ПЦД рекомендується у дорослих та дітей 5 років та старше<sup>(196)</sup>.

**Порогове значення назального NO <77 нл/хв дає змогу виявляти ПЦД із чутливістю та специфічністю відповідно 98% і >99%, після виключення муковісцидозу та гострих вірусних респіраторних інфекцій<sup>(168)</sup>.**

#### 8.5.3.4. Радіологія

Радіографічна оцінка пацієнтів із ПЦД показує, що розповсюдженим явищем на КТ є затемнення навколоносових пазух, а гіпоплазію або аплазію лобної або клиновидної пазух виявляють у >50% дорослих пацієнтів з ПЦД<sup>(197)</sup>.

#### 8.5.4. Лікування

Доказів високого рівня щодо лікування пацієнтів із ПЦД мало, поточні протоколи лікування в основному адаптовані з досліджень муковісцидозу або отримані з малих обсерваційних досліджень з обмеженим періодом спостереження. Після встановлення діагнозу рекомендується регулярно показуватися оториноларингологу. Дітям з ПЦД рекомендується звертатись до дитячого оториноларинголога кожні шість місяців<sup>(168, 188)</sup>, а дорослим – за потребою<sup>(168)</sup>.

Було показано, що пролонгована терапія макролідами дає виражене покращення в плані симптоматики ПЦД завдяки протизапальним та імуні-опосередкованим властивостям антибіотиків<sup>(180)</sup>.

Консервативна терапія ХРС при ПЦД фокусується на полегшенні симптомів. Терапевтичні опції включають в себе синусоназальну іригацію сольовими розчинами, місцеві стероїди та тривалу антибіотикотерапію. Однак до цього часу не проведені проспективні дослідження порівняння медикаментозної терапії ХРС при ПЦД. Вважається, що синусоназальна іригація сольовим розчином є безпечним методом боротьби із мукостазом у верхніх дихальних шляхах, що виникає в результаті порушення мукоциліарного кліренсу. Інтраназальні кортикостероїди мають позитивний ефект на ХРС в цілому, вони також можуть зменшувати запалення при ПЦД. Однак інгаляційна терапія кортикостероїдами не рекомендована для лікування запалення нижніх дихальних шляхів при ПЦДЮ за виключенням пацієнтів зі супутньою астмою.

Хірургічне втручання (ЕХП) може знадобитися, якщо медикаментозна терапія виявляється неефективною. Декілька невеликих серій випадків, серія ретроспективних випадків<sup>(198, 199)</sup> і одне проспективне дослідження<sup>(200)</sup> вивчали потенційну користь лікування ХРС за допомогою ЕХП при ПЦД, і усі ці дослідження однаково показують суб'єктивну користь. Однак потрібні подальші рандомізовані контрольовані дослідження для з'ясування ефектів хірургічного втручання та ад'юнктивної терапії.

### Основні тези | Що нового з моменту останнього EPOS 2012

1. Кількість генетичних локусів, що відповідають за ПЦД, збільшилось до більш ніж 35.
2. Діагностичні критерії тепер включають в себе назальний оксид азоту (nNO).

### 8.6. Грибковий риносинусит

Гриби – природний компонент нашого середовища, за ретельного обстеження їх можна знайти у слизовій носа практично у всіх осіб зі здоровими та хворими пазухами<sup>(201)</sup>. Однак є декілька форм захворювання пазух, що викликані патогенними грибами. В таких

ситуаціях клінічну презентацію визначають не стільки гриби, як детермінанти хвороботворного процесу, скільки імунний статус організму (Рис. 8.6.1.). Досі немає остаточного та точного визначення та класифікації грибкового риносинуситу, але частіше за усе використовується система, що поділяє пацієнтів на пацієнтів з нормальним імунітетом та пацієнтів з імунодефіцитами<sup>(202)</sup>. Для пацієнта із пригніченим імунітетом гриби стають патогенними мікроорганізмами, позбутися якого за допомогою механічної функції слизу вони не можуть. На противагу інертному та нежиттєздатному матеріалу, що проникає в шар слизу, гриби можуть розмножуватися та утворювати тіло або скупчення грибкових гіфів. У такому разі утворюється грибкове скупчення, яке широко прийнято називати грибковим тілом. Грибкові тіла в пазухах раніше називали міцетомами. Грибкові гіфи не є інвазивними, а імунна відповідь схожа на реакцію на інші сторонні тіла у пацієнтів без імунодефіциту. У пацієнта із пригніченим імунітетом гриби можуть перетворитися із убіквітарного матеріалу, що зазвичай присутній в нашому середовищі, на істинно інвазивне інфекційне захворювання. Ймовірно, що від типу грибів та тяжкості імуносупресії залежать розмаїття гострих/ хронічних і гранульоматозних інвазивних грибкових риносинуситів. Розповсюдженим є *Aspergillus*, повідомлялося про схоже різноманіття грибкових штамів у звичайному грибковому тілі та при інвазивному захворюванні<sup>(203)</sup>, що підкреслює важливість факторів хазяїна в патологічному процесі. І наприкінці, у разі надмірної або гіперчутливої імунної відповіді, гриби за умови контакту із слизовою оболонкою впродовж будь-якого періоду часу індукують потужну імунну відповідь Th2, що спричиняє поліпідний запальний фенотип, який називають алергічним грибковим риносинуситом (АГРС). Він може бути таким вираженим, що часто спричиняє місцеві анатомічні зміни, включаючи очі, порожнину черепа та обличчя.

***Гриби – це убіквітарні мікроорганізми, вони знаходяться у нашому довкіллі, і якщо ретельно шукати, їх можна знайти у слизовій оболонці носа практично в усіх осіб із здоровими пазухами або пазухами із патологією.***

Раніше точилося багато суперечок стосовно ролі грибів при ХРСЗНП. Деякі автори запропонували концепцію, що відповідь на гриби повинна лежати в основі більшості Th2-домінантних поліпідних форм ХРС. Однак подальші дослідження це не підтвердили<sup>(204)</sup>. Тому у даному Розділі йтиметься про ці три фенотипи ХРС, пов'язані з грибами. Спеціальну увагу приділяється АГРС як унікальному фенотипу та його лікуванню.

## **8.6.2. Грибкове тіло**

### **8.6.2.1. Термінологія**

Грибкове тіло – це скупчення або накопичення грибкового матеріалу зазвичай в межах однієї пазухи. Гайморова та клиновидна пазухи уражаються найчастіше. За визначенням у грибковій колонізації немає інвазивного компоненту. Може виникати асоційована змішана запальна реакція в ураженій пазусі, й іноді ця запальна реакція охоплюватиме пазухи, що знаходяться в одному й тому ж функціональному блоці, напр., фронтальна та передня етмоїдальна у разі грибкового тіла в гайморовій пазусі. Для описання цього поняття краще уникати таких термінів як міцетома, аспергілома або аспергільоз, оскільки це може заплутати та скерувати в невірному напрямку<sup>(205)</sup>.

### **8.6.2.2. Епідеміологія та сприятливі фактори**

Повідомляється про схильність у осіб жіночої статі - 2:1<sup>(206)</sup>, інші автори про це також повідомляють, але не дають таке високе співвідношення<sup>(207)</sup>. Грибкове тіло – це такий стан, що уражає найбільше після 50 чи 60 років<sup>(206)</sup>, середній вік складає 55 років<sup>(208)</sup> і 56±14 років<sup>(209)</sup>. В систематичному огляді ізольованих випадків затемнення



гайморової та клиноподібної пазух віковий діапазон склав 38-59 років для гайморової пазухи і 38-57 років – для клиноподібної<sup>(210)</sup>.

Грибкове тіло може бути присутнє тривалий час, зареєстровані випадки – до 17 років<sup>(211)</sup>. Для вперше діагностованих або утворених грибкових тіл у 58% з часом спостерігається їх збільшення<sup>(211)</sup>. Хоча часто грибкове тіло – це явище, яке діагностують випадково в більшості випадків вони призводять до симптомів.

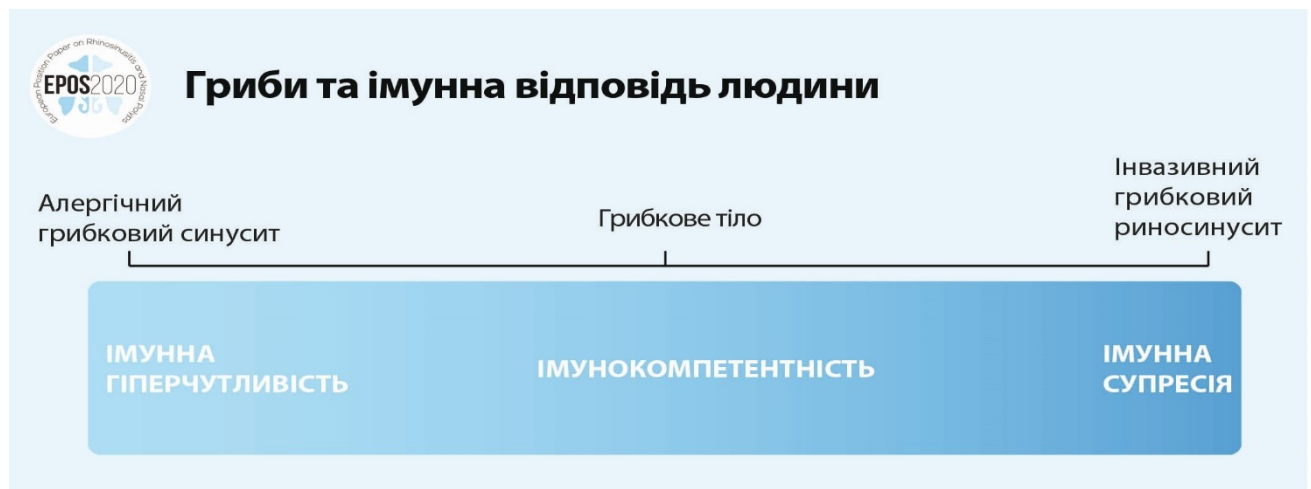
В 70 випадках радіологічного спостереження за грибковими тілами лише 22-26,3% були безсимптомними<sup>(203, 211)</sup>.

Попереднє ендодонтичне лікування є фактором ризику утворення грибкового тіла. Дослідження «випадок-контроль» у пацієнтів із грибковими тілами в порівнянні з контрольною групою з ХРС показало, що ендодонтичне лікування частіше зустрічалось в анамнезі: поширеність (89% vs. 37%,  $p < 0,01$ ) і кількість попередніх маніпуляцій ( $1,39 \pm 0,86$  vs.  $0,53 \pm 0,81$ ,  $p < 0,01$ )<sup>(212)</sup>. Такі результати давали й інші автори зі схожими асоціаціями, демонструючи вищу поширеність ендодонтичної допомоги (36% vs. 16%,  $p = 0,001$ ) та кількість зубів з ендодонтичним лікуванням ( $0,63 \pm 1,04$  vs.  $0,27 \pm 0,61$ ,  $p = 0,001$ ), а за даними багатомірної регресії ендодонтичне лікування показало міцну асоціацію ( $\text{Exp}(B) 2,15$  [ДІ 1,26-3,67],  $p = 0,005$ ), а астма - негативну<sup>(213)</sup>.

Більшість місцевих анатомічних варіантів вивчались як можливі фактори ризику по утворенню грибкового тіла. Одним із таких факторів вважали викривлення перегородки носа, в тому числі бульозну деформацію носових раковин, а також довжину ґратчастої воронки в порівнянні з нормальними контролями ( $9,71 \pm 1,43$  vs.  $8.6.23 \pm 172$ ,  $p < 0,01$ )<sup>(209)</sup>, але повторне дослідження не змогло продемонструвати таку асоціацію з перегородкою і навіть запропонувало асоціацію із викривленням в протилежний бік від ураженої сторони<sup>(214)</sup>. Найбільше одномоментне дослідження із залученням 538 пацієнтів (до контрольної групи включили контрлатеральну сторону) не знайшло зв'язку ні з викривленням перегородки, ні з інфраорбітальними клітинами (Халлера), ні з бульозною деформацією носових раковин<sup>(206)</sup>. Ймовірно, що анатомічні варіанти не мають значного впливу на утворення грибкового тіла.

***Ймовірно, що анатомічні варіанти не мають значного впливу на утворення грибкового тіла.***

Рис. 8.6.1. Огляд взаємодії грибів та імунної відповіді людини.



### 8.6.2.3. Патофізіологія

Вважається, що грибокве тіло утворюється в період порушення мукоциліарної функції. Зв'язок із ендодонтичним лікуванням може полягати просто в запаленні слизової оболонки пазухи внаслідок периапікального процесу або самої процедури, і це може призводити до періоду порушення мукоциліарного кліренсу із гайморової пазухи. Було висунуто припущення про потенціальну екструзію пломбувального матеріалу із кореневого каналу в пазуху, оскільки елементи мідь та цинк є і в грибоквому тілі, і в ендодонтичних матеріалах, вони також вважаються ко-фактором грибоквого росту<sup>(215)</sup>.

Оцінювалась роль первинної обструкції остіомеатального комплексу (ОМК). По-перше, у пацієнтів із грибоквим тілом було менше випадків окклюзії ОМК, ніж в контрольній групі з ХРС зі схожим залученням гайморової пазухи<sup>(216)</sup>. У пацієнтів із грибоквим тілом було менше радіологічних змін фронтальної та передньої етмоїдальної пазухи. Гіповентиляція пазухи з причини простої обструкції ОМК, що забезпечила би середовище для росту, видається малоімовірною, є випадки утворення грибоквого тіла при прохідному ОМК<sup>(217)</sup>.

Часто при грибоквому тілі спостерігається нео-остеогенез гайморової пазухи в порівнянні з нормальними пацієнтами, він є незалежним від бактеріальної коінфекції<sup>(218)</sup>. Такі кісткові зміни призводять до зменшення гайморової пазухи, але повідомлялося про менший об'єм гайморової пазухи у пацієнтів із грибоквим тілом в порівнянні з нормальною протилежною стороною. При проведенні субаналізу ці знахідки не залежали від гіперостозу<sup>(219)</sup>.

#### **8.6.2.4. Діагностика та диференційний діагноз**

Стосовно грибоквого тіла досі актуальні критерії та опис ДеШазо<sup>(220)</sup>.

1. Радіологічні докази затемнення пазух із асоційованими неоднорідними кальцифікатами
2. Слизово-гнійний вміст в пазусі, що нагадує сирну або глиноподібну масу
3. Сплутаний щільний конгломерат гіфів в порожнині пазухи на слизовій
4. Хронічна запальна відповідь різної інтенсивності в слизовій, що контактує з грибоквими елементами. Ця відповідь включає в себе лімфоцити, клітини плазми, мастоцити і еозинофіли без еозинофільного переважання або гранульоматозної відповіді. Алергічний муцин на матеріалі, фарбованому гематоксиліном-еозином, відсутній.
5. Немає гістологічних доказів грибоквої інвазії слизової, асоційованих кровоносних судин чи підлеглої кістки при мікроскопії гістологічних препаратів, фарбованих метенаміном срібла по Гоморі-Грохотту або іншими спеціальними барвниками для грибів.

Найкращими двома радіологічними діагностичними ознаками грибоквого тіла є кальцифікати та ерозії внутрішньої стінки пазухи<sup>(221)</sup>. Хоча і застосовується термін кальцифікат, ці структури, мабуть, краще охарактеризувати як гіперщільні утворення, оскільки вони представляють собою сліди металів у грибах. Ці гіперщільні включення спостерігаються в більшості випадків, є дані, що вони уражають 52-77%<sup>(206, 222, 223)</sup>. Конусна променева КТ виявляє ці гіперщільні включення рідше<sup>(224)</sup>. На магнітно-резонансній томографії грибокве тіло виглядає гіпоінтенсивним на T1-зважених зображеннях (64,7%) і гіперінтенсивним на T2-зважених (88.6.2%) навіть у пацієнтів без гіперщільності на рентгені<sup>(223)</sup>.

АГРС в одній пазусі може проявлятися схожим чином, в деяких попередніх публікаціях для описання класичного АГРС застосовувався термін міцетома<sup>(225)</sup>, і тому для того щоб відрізнити грибкове тіло від АГРС потрібна відсутність домінантної еозинофільної відповіді, еозинофільного муцину і розширеного синусу.

Ізольоване затемнення гайморової або клиноподібної пазух є маркером неоплазії у 18% і злоякісного процесу у 7-10% пацієнтів з такими радіологічними ознаками. Лікарі повинні з настороженістю ставитися до консервативного ведення, оскільки неоплазія є досить розповсюдженою, і більш охоче розглядати доцільність раннього хірургічного втручання<sup>(210)</sup>. Одонтогенний риносинусит може проявлятися супутнім грибковим тілом або ізольованим захворюванням гайморової пазухи.

Однак у дослідженнях випадків затемнення однієї пазухи 10-45% випадків ізольованої клиноподібної пазухи і 0-55% - ізольованої гайморової пазухи виявились грибковими тілами (неопубліковані дані)<sup>(210)</sup>.

***Ізольоване затемнення гайморової або клиноподібної пазухи є маркером неоплазії у 18% і злоякісного процесу у 7-10% пацієнтів із такими радіологічними ознаками, тому лікарі повинні остерігатися консервативного лікування.***

#### **8.6.2.5. Лікування**

Основним лікуванням грибкових тіл є хірургічне втручання. Один час вважали, що операція виліковує від грибкового тіла<sup>(205)</sup>, але є докази, що може виникати персистуюче запалення та рецидив. Безсимптомне протікання не означає, що операція не показана<sup>(226)</sup>. За даними низки досліджень 16% грибкових тіл клиноподібної пазухи асоціювались із інфекційними ускладненнями очниці, і з цим ускладненням пов'язували втрату архітектури кісткової стінки<sup>(208)</sup>. Окрім того, також можуть зустрічатись інтракраніальні інфекційні ускладнення<sup>(227, 228)</sup>. Незважаючи на те, що грибкове тіло може бути присутнім багато років і не проявляється<sup>(223)</sup>, природній його патогенез передбачає появу слабого запалення, у більшості спостерігаються експансивні зміни, і можуть виникати інфекційні ускладнення<sup>(229)</sup>.

##### **8.6.2.5.1. Пероральні кортикостероїди**

Немає даних та досліджень, що свідчили б про користь пероральних кортикостероїдів, але їх часто призначають як компонент надання допомоги в періопераційному періоді при хірургічному видаленні.

##### **8.6.2.5.2. Місцеві кортикостероїди**

Немає даних та досліджень, що свідчили б про користь місцевих кортикостероїдів, але як компонент надання допомоги в періопераційному періоді при хірургічному видаленні часто призначають ІНКС.

##### **8.6.2.5.3. Алерген-специфічна імунотерапія (гриби чи інше)**

Імунотерапія не застосовується в лікуванні грибкового тіла, немає досліджень, які б вивчали її застосування. Вважається, що інгаляційна алергія не відіграє ролі в етіології грибкових тіл пазух.

##### **8.6.2.5.4. Протигрибкові препарати – місцевої та системної дії**

Хоча відомо, що грибкові тіла розвиваються у пацієнтів, яким пізніше можуть виставити діагноз інвазивного грибкового риносинуситу, це, ймовірно, визначають імунні фактори їх організму<sup>(203)</sup>. Немає контрольованих досліджень та відповідних даних на підтримку застосування протигрибкових препаратів за відсутності інвазії.

##### **8.6.2.5.5. Інші медикаментозні методи**

Повідомляється, що в періопераційному періоді застосовують антибіотики та антраназальні кортикостероїди, але немає опублікованих даних на підтримку їх застосування у разі грибкового тіла пазухи.

### 8.6.2.5.6. Хірургічне втручання

Хірургічне втручання – основа лікування грибкового тіла. Більшість авторів виступає за просту антростомію, більшість даних стосується короткотривалого спостереження. Однак рецидив власне грибкового тіла за даними двох досліджень з більш тривалим періодом спостереження склав відповідно 4% і 3,2%<sup>(207, 230)</sup>. Окрім того, деякі автори повідомляють, що у 50% після лікування грибкового тіла простою антростомією було запалення і у 14% - залишковий матеріал, але у разі поєднання антростомії й нижнього меатального вікна випадків залишкового матеріалу або запалення не було<sup>(231)</sup>.

Показник персистуючої дисфункції порожнини пазухи із мукостазом склав 18%<sup>(217)</sup>, і деякі автори запропонували деяким пацієнтам з грибковим тілом виконувати медіальну максилектомію, особливо у випадку малої пазухи і у випадку поганої функції<sup>(232)</sup>. Деякі дослідження говорять, що алергія і поліпи є поганими прогностичними факторами після операції<sup>(233)</sup>, але точно невідомо, які саме стани вивчались у цьому дослідженні.

## 8.6.3. Інвазивний грибковий риносинусит

### 8.6.3.1. Термінологія

Інвазивний грибковий риносинусит – це практично завжди хвороба пацієнтів з порушеннями імунної системи, вона визначається як будь-який стан, при якому в тканині слизової видно грибкові гіфи, демонструючи класичну ангіоінвазію або інші інфільтративні картини<sup>(234)</sup>. Було описано декілька форм інвазивного захворювання – гранульоматозна, хронічна та фульмінантна, але всі вони можуть представляти собою ослаблену імунну реакцію на гриби<sup>(220)</sup>. Оскільки хронізація захворювання може бути різною, деякі автори поділяють її на гостру (менше чотирьох тижнів) та хронічну (більше чотирьох тижнів)<sup>(235)</sup>. На цю різницю, ймовірно, впливають тип грибів та ступінь імуносупресії організму, і тому з метою класифікації всі вони вважаються формами «інвазивного грибкового риносинуситу».

*Інвазивний грибковий риносинусит – це практично завжди хвороба пацієнтів з порушеннями імунної системи, вона визначається як будь-який стан, при якому в тканині слизової видно грибкові гіфи.*

### 8.6.3.2. Епідеміологія та сприятливі чинники

В цілому за 90% імуносупресії у більш ніж 800 пацієнтів із інвазивним риносинуситом відповідає діабет (50%) і злоякісні стани крові (40%)<sup>(236)</sup>. Хоча найбільш значущим фактором ризику вважають нейтропенію, на ризик також наражаються пацієнти із ВІЛ/СНІДом, перенасиченням залізом, недостатністю білкового харчування та пацієнти після трансплантації на профілактиці азолами<sup>(237)</sup>.

Були дослідження, що повідомляли про інвазивне захворювання у пацієнтів без імуносупресії<sup>(238, 239)</sup>, але вони були або історичними, або в них було надто мало осіб, які вижили, щоб оцінити, чи дійсно імуносупресія була виключена. У осіб без іншої патології був описаний підтип хронічного інвазивного гранульоматозного риносинуситу. Повідомлення про такі випадки частіше зустрічаються у старших пацієнтів з нормальним імунітетом<sup>(240, 241)</sup>, але частіше в Індії<sup>(242-244)</sup>. Хоча інвазивне захворювання може виникати за відсутності чітко визначеної імуносупресії, виникає воно рідко.

### 8.6.3.3. Патофізіологія

Інвазивний грибковий риносинусит – це будь-який стан, при якому в тканині слизової видно грибкові гіфи, демонструючи класичну ангіоінвазію або інші інфільтративні картини. Найчастіше його викликають такі патогенні мікроорганізми як зигоміцети (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) і штами *Aspergillus*. Відділ Зигомікотові гриби є частиною класу зигоміцет і рід мукорових, тому час від часу зустрічається термін

«мукомікоз» термін. Захворювання характеризується ангіоінвазією грибкових гіфів (гриби у стінках судин та судинному просвіті) та призводить до тромбозу та інфаркту слизової із подальшим істинним некрозом. Були описані випадки легкого підслизового гранульоматозного запалення з дифузним фіброзом і з обмеженими грибковими елементами у осіб з нормальним імунітетом, але це в основному в Індії<sup>(243)</sup>. *Aspergillus* sp. мають гіфи однакової ширини з перегородками під гострим кутом (дихотомічні), часто описуються як відгалуження під кутом 45 градусів, а зігоміцети мають гіфи без перегородок, розгалуження під широким кутом.

#### 8.6.3.4. Діагностика та диференційний діагноз

Два найважливіші діагностичні критерії для будь-якої форми «інвазивного» грибкового захворювання<sup>(220)</sup>:

1. Риносинусит, підтверджений радіологічно (навіть мінімально) або з деструкцією тканин<sup>(245, 246)</sup>;
2. Гістопатологічні докази гіфових форм у слизовій пазух, підслизовій, кровоносних судинах або кістках.

Патогномонічних симптомів інвазивного грибкового захворювання немає, проте найчастіше спостерігаються біль в ділянці обличчя, набряк обличчя, назальна обструкція та підвищення температури, вони присутні у 50-65% пацієнтів<sup>(236, 247)</sup>. Після них швидко можуть розвиватись заніміння обличчя та піднебіння, офтальмоплегія (51%) і/або церебральне залучення.

Відмінною ознакою є некроз на ендоскопії. Класичним є залучення середнього носового ходу, вважається, що тут відбувається накопичення аероалергенів, але описують також некроз піднебіння, нижнього носового ходу та латеральної стінки<sup>(248)</sup>. Ендоскопія надзвичайно важлива, якщо радіологічні зміни мінімальні.

Відмінною ознакою є некроз на ендоскопії. Типовою радіологічною картиною є односторонній процес<sup>(247, 248)</sup>. Для виявлення інвазивного грибкового захворювання відсутність підсилення контрастом на МРТ-знімках є більш чутливим (86%), ніж комп'ютерна томографія (69%)<sup>(249)</sup>. Для визначення інвазивного захворювання застосовували аналіз заморожених ділянок тканин, взятих під час операції,<sup>(250, 251)</sup> та аналіз гібридизації *insitu*<sup>(252)</sup>.

У разі інвазивного аспергільозу корисним може бути аналіз крові на ПЛР (сироватка крові або цільна кров) і/або галактоманан. Коли і ПЛР, і галактоманан на аспергільоз були негативними, негативне прогностичне значення обчислювалось як 100%, і коли обидва тести були позитивними, позитивне прогностичне значення складало 88%<sup>(253)</sup>.

Галактоманан і (1,3)-бета-D-глюкан є компонентами клітинної стінки аспергілу, тому вони допомагають в підтвердженні діагнозу інвазивного аспергільозу. Галактоманан і (1,3)-бета-D-глюкан кожен окремо мають чутливість і специфічність визначення інвазивного аспергільозу в будь-якій ділянці тіла близько 80%<sup>(253)</sup>.

#### 8.6.3.5. Лікування

У дослідженнях одноголосно повідомляють про такі три моменти:

1. Слід починати системну терапію протигрибковими препаратами
2. Пацієнтам слід провести як мінімум ендоскопічне хірургічне видалення некротичних синусоназальних тканин
3. За можливості зменшити ступінь імуносупресії пацієнта

Був проведений великий систематичний огляд 52 досліджень за участі 807 пацієнтів, дані по 398 з них лягли в основу аналізу прогностичних факторів.

Повідомили про загальний показник виживання близько 50%, погіршення виживання прогнозували наступні фактори: старший вік, апластична анемія (20%), ниркова / печінкова недостатність (24%), розширення інтракраніальних та кавернозних синусів (25%) і нейтропенія (29%). Повідомляли про кращі показники виживання у пацієнтів із діабетом (50%), у тих, хто отримував ліпосомальний амфотерицин В (60%) і кому проводили відкриту (54%) або ендоскопічну хірургію пазух (ЕХП) (64%)<sup>(236)</sup>. Однак показник виживання і результати після інвазивного грибкового риносинуситу за останні 20 років залишились відносно стабільними, виживання - в межах 50-60%<sup>(236, 254)</sup>.

***Пацієнтам слід провести як мінімум ендоскопічне хірургічне видалення некротичних синусоназальних тканин.***

До прогностичних факторів, що асоціюються із гіршим виживанням, відносяться: злякисне захворювання крові (відношення ризиків [HR]=3,7); нещодавно проведена хіміотерапія (HR=2,3); нещодавно проведена трансплантація кісткового мозку (ТКМ) (HR=2,5); інфекція, спричинена нетиповими грибами (HR=3,1). Покращення показника виживання за даними однофакторного аналізу спостерігали при підвищенні А1с% (HR=0,7) і хірургічній санації (HR=0,1). В одній третини пацієнтів із злякисними захворюваннями крові й інвазивним грибковим риносинуситом на момент постановки діагнозу абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) склала >1000<sup>(247)</sup>. Роль абсолютної кількості нейтрофілів як прогностичного фактору наразі обговорюється<sup>(247, 255)</sup>.

#### **8.6.3.5.1. Пероральні кортикостероїди**

Пероральні кортикостероїди в цілому стараються не включати в схему терапії інвазивного грибкового захворювання з причини можливих додаткових імуносупресивних ефектів. Однак їх застосування може бути виправданим при потребі зменшити набряк, асоційований із орбітальним та церебральним залученням.

#### **8.6.3.5.2. Місцеві кортикостероїди**

Місцеві кортикостероїди не відіграють ролі в лікуванні інвазивного грибкового риносинуситу, і немає досліджень, які б вивчали їх застосування.

#### **8.6.3.5.3. Алерген-специфічна імунотерапія (грибкова чи інша)**

Імунотерапія не відіграє ролі в лікуванні інвазивного грибкового риносинуситу, досліджень, які б вивчали це питання, не проводили.

#### **8.6.3.5.4. Протигрибкові препарати – місцевої та системної дії**

Хоча й пацієнти з інвазивним грибковим риносинуситом потребують хірургічної санації та видалення уражених тканин, медикаментозна терапія інвазивного грибкового риносинуситу є критично важливою.

Було показано, що амфотерицин та його ліпосомальна версія мають позитивне прогностичне значення для виживання та початку одужання<sup>(236)</sup>. Якщо йдеться про аспергілі, воріконазол може виявитися кращим за амфотерицин<sup>(256)</sup>, і при аспергільозі рекомендується воріконазол<sup>(257)</sup>. Новіші азоли можуть мати кращу біодоступність та меншу токсичність, про що свідчать дослідження по інвазивному аспергільозу, до яких увійшли випадки інвазивного грибкового риносинуситу<sup>(258)</sup>. Повідомляють про черезшкірні ретробульбарні ін'єкції амфотерицину В. Kalin зі співавт. надав висновки про шість випадків такого застосування<sup>(259)</sup>. Кількість ін'єкційно введеного амфотерицину була в межах 1-1,5 мл, концентрація в межах 1-3,5 мг/мл, введення щодня або щотижня. Двоє пацієнтів померли з причин, що на пряму не пов'язані із грибковою інфекцією, але гострота зору стабілізувалась або покращилась в усіх випадках.

### **Висновки**

Системна протигрибкова терапія є надзвичайно

### **Рівень**

1c

важливою частиною лікування інвазивного грибкового захворювання

Транскутанна ретробульбарна ін'єкція амфотерицину В може бути корисною при залученні очниці до інвазивного грибкового риносинуситу 4

#### 8.6.3.5.5. Інші медикаментозні методи

Були повідомлення про методи стимуляції імунітету, за даними багатомірного аналізу вони асоціювалися зі зменшення смертності через 1 місяць на 70%<sup>(247)</sup>. Застосовували гіпербаричний кисень, є певні докази ефективності для пацієнтів з діабетом<sup>(260, 261)</sup>, є також певні докази стосовно терапії хелаторами заліза (desfirozх)<sup>(262)</sup>. У цих дослідженнях є пацієнти із інвазивним грибковим риносинуситом у складі популяції пацієнтів із грибковими захворюваннями м'яких тканин.

#### 8.6.3.5.6. Хірургічне втручання

Численні дослідження показали, що ЕХП є незалежним позитивним прогностичним фактором виживання<sup>(236, 247, 248, 263)</sup>.

Обсяг хірургічної резекції у великій мірі залежить від даних передопераційної візуалізації та стану тканин під час операції. Для визначення обсягів хірургічної санації використовувати інтраопераційний заморожений зріз тканин. Хоча заморожений зріз має чудове PPV (100%) для інвазивних захворювань, NPV складає 70%, тому негативний результат не гарантує чистий край<sup>(250, 264)</sup>.

Час операції менш важливий, ніж початок протигрибкової терапії<sup>(265)</sup>, але затримка з проведенням операції >30 днів після постановки діагнозу пов'язана з несприятливим результатом.

#### Лікування очниці

На момент постановки діагнозу у 50-60% пацієнтів спостерігатиметься залучення очниці<sup>(234, 236)</sup>. У 15 пацієнтів із орбітальним залученням показник виживання був схожим до такого як у пацієнтів із захворюванням, обмеженим пазухами, і лише у одного з цих пацієнтів виконана екзентерація<sup>(263)</sup>. Мета-аналіз із залученням 224 пацієнтів із орбітальним мукормікозом показав, що покращення показника виживання після екзентерації очниці не було за винятком пацієнтів із підвищенням температури тіла вище 38,6°C (101,5 8F)<sup>(266)</sup>. Аналогічно Turner зі співавт. повідомив про такі самі результати по видаленню очниці та виживанню<sup>(236)</sup>, але автори обох досліджень визнають, що при оцінці цих результатів виникала систематична помилка, оскільки пацієнтам із значним орбітальним залученням охочіше пропонували хірургічне видалення, в той час коли процес, обмежений пазухами, лікувався консервативно. Варіантом також залишається черезшкірна ін'єкція амфотерицину, як повідомлялось вище. Варто зазначити, що в рамках дослідження лише в групі пацієнтів із орбітальним залученням 2/14 пацієнта вижили і в обох проведено видалення очниці<sup>(238)</sup>. Персистуюче підсилення тканини є ознакою інфікованої тканини, тому багато спеціалістів пропонують консервативне лікування, коли дані візуалізації ще показують підсилення на знімках.

#### Висновки

#### Рівень

Хірургічна санація – надзвичайно важлива частина лікування інвазивного грибкового риносинуситу 3а

### 8.6.4. Алергічний грибковий риносинусит (АГРС)

#### 8.6.4.1. Термінологія

Алергічний грибковий риносинусит (АГРС) – підгрупа поліпоїдних хронічних риносинуситів, що характеризується наявністю еозинофільного муцину з неінвазивними грибковими гіфами в пазухах та гіперчутливістю до грибів I типу. Першими його описали Safirstein<sup>(267)</sup> і Katzenstein<sup>(268)</sup>, але деякі лікарі, які працюють в тих країнах світу, де АГРС не такий розповсюджений, сумнівалися, чи варто виводити цей стан в окрему нозологію чи вважати його проявом еозинофільного ХРС абр ХРСзНП. Хоча щодо визначення АГРС думки розходяться, так само як і щодо того, чи є він окремим клінічним фенотипом ХРСзНП, більшість термінологічних груп вважають його унікальним окремим фенотипом<sup>(269, 270)</sup>. Vent і Kuhn у своєму визначенні критерієм включення вказують сенсibilізацію до IgE<sup>(271)</sup>. АГРС здебільшого вважається опосередкованою IgE гіперчутливістю слизової оболонки, що спрямована проти грибкових антигенів, що прикріплюються до слизової пазух<sup>(272)</sup>. Робоча група EPOS обговорювала питання можливого застосування терміну «еозинофільний грибковий риносинусит» як більш широкого терміну, що включає в себе грибковий риносинусит, але було прийнято рішення, що слід залишити термін «алергічний грибковий риносинусит», оскільки він звичний і широко застосовується, і не у всіх випадках є докази алергічної реакції на гриби.

*Алергічний грибковий риносинусит (АГРС) – підгрупа поліпоїдних хронічних риносинуситів, що характеризується наявністю еозинофільного муцину з неінвазивними грибковими гіфами в пазухах та гіперчутливістю до грибів I типу.*

#### **8.6.4.2. Епідеміологія та сприяльні фактори**

АГРС зустрічається в приблизно 5% - 10% випадків ХРС<sup>(273, 274)</sup>. Пацієнти звертаються з симптомами АГРС в молодшому віці, ніж пацієнти з іншими формами ХРС, більше уражаються особи жіночої статі<sup>(275)</sup>. АГРС також асоціюється із нижчим соціально-економічним статусом, афро-американцями (в Північній Америці) та проживанням в теплішому кліматі на узбережжі<sup>(276, 277)</sup>. Атопія – це зумовлююча ознака пацієнтів з АГРС, в цій групі часто спостерігаються супутні алергічні захворювання, такі як алергічний риніт і астма дитячого віку.

#### **8.6.4.3. Патофізіологія**

Основний патофізіологічний механізм АГРС - сенсibilізація до грибка, що викликає захворювання, а також колонізація муцину неінвазивними грибами<sup>(278)</sup>. Хоча при ХРСзНП може спостерігатись сенсibilізація до грибів, зазвичай рівні IgE вищі в тих дослідженнях АГРС<sup>(273, 274)</sup>, що виділяють АГРС в окремий фенотип ХРСзНП (Таблиця 8.6.1.).

#### **8.6.4.4. Діагностика та диференційний діагноз**

В ідеалі для постановки діагнозу потрібно, щоб співпали всі п'ять основних критеріїв за початковими діагностичними критеріями Vent-Kuhn, оскільки три з п'яти спільні для більшості ХРСзНП. Ці основні критерії наступні<sup>(271)</sup>:

1. Назальний поліпоз;
2. Гриби за результатами фарбування;
3. Еозинофільний муцин без грибкової інвазії в тканин пазух;
4. Гіперчутливість до грибів I типу;
5. Характерні радіологічні ознаки – диференціальна щільність м'яких тканин на КТ і одностороннє або анатомічно окреме залучення пазух.

Другорядні критерії включають в себе такі: кісткова ерозія, кристали Шарко-Лейдена, односторонній процес, периферійна еозинофілія, позитивна грибкова культура на додаток до попередніх критеріїв DeShazo<sup>(279)</sup>:



1. характерний багатий на еозинофіли алергійний муцин візуально або гістопатологічно<sup>(280)</sup>;
2. позитивний результат фарбування на гриби або культура з пазухи під час операції;
3. відсутність імунодефіциту та діабету.

Таблиця 8.6.1. Дослідження, що визначають АГРС як унікальний фенотип ХРСЗНП.

	АГРС	ХРСЗНП	Література
<b>Демографічні характеристики</b>	Більш теплий клімат, узбережжя Молодий вік Переважно жіноча стать	Старший вік при звертанні до лікаря, за винятком АХЦК	Lu-Myers et al. 2015 <sup>(275)</sup> Miller et al. 2014 <sup>(277)</sup> Wise et al. 2008 <sup>(276)</sup> Ferguson et al. 2000 <sup>(484)</sup>
<b>Супутні захворювання</b>	АР  Астма (менше)	Астма дорослого віку більш тяжка	Manning et al. 1998 <sup>(485)</sup>
<b>Асоційований АБПА Секрет</b>	Нечасто Муцин «арахісове масло»	Рідко Муцин «жувальна гумка»	Shah et al. 2001 <sup>(486)</sup>
<b>Показник Ланда-Маккея</b>	Дуже високий	Високий	
<b>Зміни на КТ</b>	Гіпер-атенуація Односторонні	Менша ймовірність кісткової ерозії	Ghegan et al. 2006 <sup>(487)</sup>
<b>Грибкова колонізація</b>	Легко виявляється Найчастіше штами аспергілуса (інші: Bipolaris, Curvularia)	Штами Alternaria і Cladosporium	Granville et al. 2004 <sup>(488)</sup> Ferguson et al. 2000 <sup>(484)</sup>
<b>Імунний статус</b>	Атопія	Фоновий показник підходів до сенсibilізації алергенами	
<b>Сенсibilізація до грибів</b>	Різні гриби IgG до грибів - частіше Вищий грибковий специфічний IgE	Рідше	Hutcheson et al. 2010 <sup>(489)</sup> Stewart et al. 2002 <sup>(490)</sup>
<b>Імуногістохімія</b>	Грибковий специфічний IgE в тканинах	Погано підібраний IgE в слизовій	Collins et al. 2004 <sup>(491)</sup> Pratt et al. 2010 <sup>(492)</sup>
<b>IgE сироватки крові</b>	Вищий (500 МО/мл)	Варіабельно	Hutcheson et al. 2010 <sup>(489)</sup> Bakhshae et al. <sup>(274)</sup> Telmesani et al. 2009 <sup>(493)</sup>
<b>Коінфекція Staph. aureus</b>	Висока	Рідше	Clark et al. 2013 <sup>(494)</sup> Dutre et al. 2013 <sup>(495)</sup>
<b>Т-клітинні відповіді</b>	Лише CD4+	CD4+ і Cd8+	Pant et al. 2014 <sup>(496)</sup>
<b>Генна експресія</b>	Відсутні: катепсин В, сіалилтрансфераза 1, білок-активатор гангліозиду GM2 і кальцій-зв'язуючий білок S100	Широка активація	Orlandi et al. 2007 <sup>(497)</sup>
<b>Протеоміка сироватки крові</b>	Спектрометрія може виявляти пацієнтів з АШРС із чутливістю 84% і специфічністю 90% до	Широка	Das et al. 2008 <sup>(498)</sup>

	ХРСзНП			
Асоціація з HLA-ГКГС класу II	HLA-DQB1*03 часто	Рідше	Schubert et al. 2004 <sup>(499)</sup>	

Таблиця 8.6.1. порівнює ознаки АГРС із ширшою групою ознак eХРС або ХРСзНП.

Клінічно більш молоді пацієнти з одностороннім процесом і типовим алергічним муцином «арахісове масло» - це класичний прояв, цей муцин відрізняється від муцину «жувальна гумка», що зазвичай асоціюється із еозинофільним ХРС<sup>(281, 282)</sup>.

Комп'ютерна томографія показує гіперущільнення в пазухах з експансією та ерозією кісткових стінок. Це є поєднання різних металів (напр., заліза, магнію, марганцю), їх концентрують грибкові мікроорганізми разом із малою кількістю води а великим вмістом білків у муцині<sup>(283)</sup>. На МРТ сигнал зникає і на послідовності T1, і T2. Таку класичну картину дає високий вміст білку і низький вміст вільної води в алергічному муцині, а також кальцій, повітря та парамагнітні метали, такі як залізо, магній та марганець<sup>(283)</sup>, а не феромагнітні метали як вважали раніше<sup>(284)</sup>.

Комп'ютерна томографія показує гіперущільнення в пазухах з експансією та ерозією кісткових стінок.

АГРС має такі характерні ознаки: 1) гриби ніколи не спричиняють інвазію тканин пазух, 2) муцин АГРС – це продукт алергічної реакції гіперчутливості на гриби на противагу простому розростанню елементів міцелію, яке спостерігається при грибковому тілі.

#### 8.6.4.5. Лікування

На відміну від лікування класичного ХРС, основою лікування АГРС є хірургічне втручання. Переважна більшість клінічних досліджень стосовно АГРС говорять про те, що зазвичай суто медикаментозної терапії недостатньо для полегшення симптомів, і що хірургічне втручання саме по собі або в комбінації з медикаментозним лікуванням забезпечує кращі клінічні результати. Лікування АГРС майже завжди потребує хірургічної санації залучених пазух, щоб таким чином прибрати антигенну стимуляцію у пацієнтів з АГРС і забезпечити ширший доступ для спостереження, клінічної санації та застосування місцевої терапії. Пероральні кортикостероїди зменшують рецидив після операції, але доказова база щодо ефективності інших фармакологічних засобів, в тому числі місцевих та пероральних протигрибкових препаратів, менша.

Більшість повідомлень про опції лікування АГРС поєднані у великі серії, що стосуються пацієнтів з ХРСзНП, ці питання викладені в інших розділах даного документу. Тому важко розрізнити, чи є інші ефекти в популяції АГРС в порівнянні із загальною популяцією пацієнтів з ХРСзНП. В цілому медикаментозну терапію поділяють на пероральні та місцеві кортикостероїди, пероральні та місцеві протигрибкові, імунотерапію та інші. Стосовно АГРС (крім легких випадків) вважається, що однієї медикаментозної терапії для тривалого ефекту без хірургічного втручання недостатньо, тому більшість досліджень, що вивчали питання ефективності медикаментозної терапії, проводилися після операції.

Суто медикаментозної терапії недостатньо для полегшення симптомів, хірургічне втручання саме по собі або в комбінації з медикаментозним лікуванням забезпечує кращі клінічні результати.

Таблиця 8.6.2. Системні кортикостероїди в лікуванні пацієнтів з АГРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Критерії оцінки	Результати
Prasad et al. 2017(286)	РКД	60 АГРС після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 міс. післяопераційного застосування кортикостероїдів (преднізолон 1 мг/кг/день 1 тиждень передопераційно і 0,5 мг/кг/день 4 тижні, пероральний преднізолон 0,4 мг/кг/день наступні 4 тижні, зменшити до 0,2 мг/кг/день наступні 2 місяці і до 0,1 мг/кг/день в останні 2 місяці</li> <li>2 місяці зменшувати дозу (преднізолон 1 мг/кг/день 1 тиждень передопераційно і 0,5 мг/кг/день 4 тижні післяопераційно)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рецидив</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 місяців застосування кортикостероїдів асоціюються із меншим показником рецидиву</li> </ul>
Rupa et al. 2010(285)	РКД	24 АГРС після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пероральний преднізолон (50 мг в день x 6 тиж., потім 6 тижнів з поступовим зменшенням)</li> <li>Плацебо</li> <li>В обидвох групах застосовували ітраконазол перорально і ІНКС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симптоми через 6 тижнів і через 12 тижнів</li> <li>Ендоскопічний показник</li> <li>Побічні ефекти</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Статистично достовірне покращення в групі кортикостероїдів у порівнянні з плацебо</li> </ul>
Kram et al. 2007(287)	Ретроспективне когортне	63 АГРС після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Післяопераційні кортикостероїди (n=30)</li> <li>Без кортикостероїдів післяопераційно (n=33)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рецидив (через 2 роки після операції)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>На користь післяопераційного застосування кортикостероїдів, рецидив нижчий 15,2% vs. 50%</li> </ul>

#### 8.6.4.5.1. Пероральні кортикостероїди

Дослідження ефективності пероральних кортикостероїдів у пацієнтів з АГРС в основному проводилися після операції, за таких умов спостерігалась їх користь. Є декілька контрольованих досліджень (Таблиця 8.6.2.). В рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участі n=24 пацієнтів з АГРС вивчали ефективність післяопераційних пероральних кортикостероїдів, а також побічні ефекти. Пацієнти отримували пероральний преднізолон (50 мг в день x 6 тиж., потім додатково шість тижнів з поступовим зменшенням) або плацебо два тижні після операції<sup>(285)</sup>. Усі пацієнти отримували флутіказону назальний спрей та пероральний ітраконазол впродовж 12 тижнів. Через 12 тижнів періоду спостереження ніхто з 12 пацієнтів у групі кортикостероїдів не мав симптомів, в групі плацебо – лише один. Усі

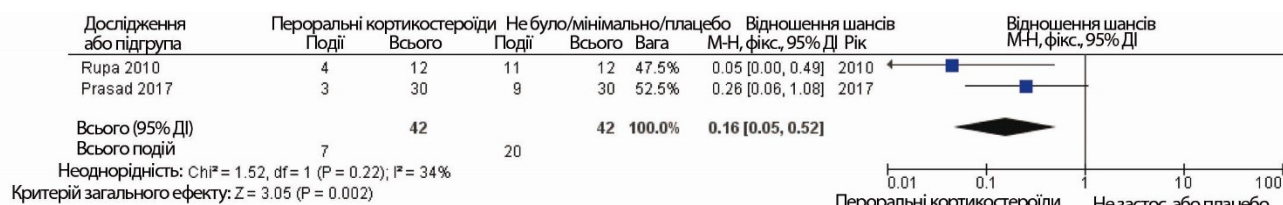
12 пацієнти в групі кортикостероїдів набрали масу тіла, у п'яти з'явилися кушингоїдні ознаки, в одного – кортикостероїд-індукований цукровий діабет.

У дослідженні, яке можна охарактеризувати як несліпе рандомізоване, Prasad зі співавт. описував лікування 30 пацієнтів з АГРС кортикостероїдами після операції впродовж 6 місяців (преднізолон 1 мг/кг/день 1 тиждень перед операцією і 0,5 мг/кг/день 4 тижні, пероральний преднізолон 0,4 мг/кг/день наступні 4 тижні зі зменшенням до 0,2 мг/кг/день наступні 2 місяці й до 0,1 мг/кг/день останні 2 місяці) в порівнянні з групою 30 пацієнтів з АГРС зі зменшенням дози впродовж 2 місяців (преднізолон 1 мг/кг/день 1 тиждень перед операцією і 0,5 мг/кг/день 4 тижні після операції). У цьому дослідженні зроблено висновок, що рецидив та подальша операція менш ймовірні в групі 6 місяців (10% в порівнянні з 30%)<sup>(286)</sup>. Див. Рис. 8.6.2. щоб дізнатись комбінований показник відношення шансів для попередження рецидиву.

В ретроспективній когорті Ikram зі співавт. два роки спостерігали за пацієнтами з АГРС, частина з яких приймали після операції кортикостероїди, а частина – ні а також всі пацієнти застосовували місцеві кортикостероїди. Було продемонстровано, що показники рецидиву склали 15.2% vs. 50%<sup>(287)</sup>. Kinsella зі співавт. повідомив про схожі результати в групі 25 пацієнтів, 8 пацієнтів, у яких спостерігався рецидив, не приймали кортикостероїди післяопераційно<sup>(288)</sup>. Schubert зі співавт. вивчав схему принаймні двохмісячного прийому кортикостероїдів післяопераційно в рамках серії випадків за участі 67 пацієнтів з АГРС, він продемонстрував користь для тих, хто приймав терапію періодом до 12 місяців. Пацієнти на пероральних кортикостероїдах мали найкращі результати, знижений показник рецидиву та збільшену тривалість часу до хірургічної ревізії<sup>(289)</sup>.

Landsberg зі співавт. продемонстрував, що передопераційний курс кортикостероїдів в дозі 1 мг/кг впродовж 10 днів до операції мав більш виражений ефект при АГРС в порівнянні з пацієнтами з ХРСЗНП, в групі АГРС слизова оболонка на момент проведення операції практично нормалізувалась, такі ж результати спостерігались на КТ<sup>(290)</sup>. Аналогічним чином Woodworth зі співавт. продемонстрував статистично достовірне зменшення у пацієнтів з АГРС з післяопераційними кортикостероїдами за трьохтижневий період в порівнянні з пацієнтами з еХРС та контрольною групою<sup>(291)</sup>. Низка інших плацебо-контрольованих серій випадків мали різні протоколи та тривалість, але в цілому вони повідомляли про позитивний ефект застосування пероральних кортикостероїдів у післяопераційному періоді<sup>(272, 292)</sup>.

Рис. 8.6.2 Графік «форест-плот» ефектів пероральних кортикостероїдів у попередженні рецидиву АГРС.



Висновки	Рівень
Передопераційне застосування системних кортикостероїдів, ймовірно, зменшує запалення слизової та радіологічні показники при АГРС	2b
Післяопераційне застосування системних	1b

кортикостероїдів покращує результати при АГРС	короткотривалі	
Післяопераційне застосування кортикостероїдів, рецидиву АГРС в довготривалій перспективі	системних показник	2b

#### 8.6.4.5.2. Місцеві кортикостероїди

Пацієнти з АГРС були включені в підгрупи «eХРС або ХРСЗНП» інших досліджень інтраназальних кортикостероїдів, загальний висновок – вони дають позитивний ефект, безпечні та добре переносяться<sup>(293)</sup>. Є декілька досліджень, що вивчають питання застосування ІНКС суто в популяції АГРС. Дослідження «випадок-контроль», що порівнювало хірургічне втручання з комбінацією хірургічного втручання плюс післяопераційна терапія пероральними кортикостероїдами та місцевим спреєм з кортикостероїдом у пацієнтів з АГРС, продемонструвало перевагу комбінованого лікування мінімум через 2 роки після операції, оскільки у 50% групи без стероїдів спостерігався рецидив, і лише 15% випадків рецидиву було в групі комбінованого лікування<sup>(287)</sup>. Ще одне дослідження низької якості, але РКД, порівнювало 34 пацієнтів з АГРС після операції, розділених на три групи: (1) ітраконазол + назальний душ (n=11); (2) місцевий назальний кортикостероїд + назальний душ (n=12); і (3) лише назальний душ (n=11). Нормальна слизова оболонка спостерігалась і в групі ІНКС, і сольового розчину (16 vs. 14%, p=0,22). Тип місцевого кортикостероїду не був названий, до того ж це дослідження не мало достатньої статистичної потужності, і не повністю надало інформацію та результати аналізу<sup>(294)</sup>.

Даї зі співавт. провів дослідження за участі 30 пацієнтів з АГРС, рандомізованих в рамках несліпого контрольованого дослідження в групі будесоніду в небулайзері або місцевого назального спрею. Будесонід в небулайзері був більш ефективним в попередженні рецидиву в порівнянні з інтраназальним спреєм із кортикостероїдом (26,7% vs. 0% , p=0,03)<sup>(295)</sup>. Декілька досліджень підтверджують, що недотримання схеми прийому ІНКС асоціюється із рецидивом АГРС (Таблиця 8.6.3.)<sup>(286, 287)</sup>.

Висновки	Рівень
Нестандартний ІНКС (небулізація) кращий ніж звичайні спреї ІНКС	1b
ІНКС будь-якого типу можуть бути корисними в контролі АГРС	3b

#### 8.6.4.5.3. Алерген-специфічна імунотерапія (гриби або інше)

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) – предмет вивчення плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень. Однак таких досліджень для АГРС немає. Було зроблено декілька оглядів: ПШІТ може бути ефективною в короткотривалій перспективі (3-4 роки), однак, її довготривала ефективність чітко не з'ясована<sup>(296, 297)</sup>. В рамках великої ретроспективної серії із застосуванням імунотерапії для всіх грибкових та негрибкових антигенів 3-4-річний курс підшкірної імунотерапії (ПШІТ) продемонстрував користь через 12-26 місяців після припинення шляхом зменшення показника рецидивів<sup>(298, 299)</sup> і показника хірургічної ревізії в групі імунотерапії<sup>(298, 300)</sup>. Однак наступне дослідження тієї ж групи дослідників в меншій групі пацієнтів з тривалішим періодом спостереження від 46 до 138 місяців не змогло продемонструвати перевагу ПШІТ (60% пацієнтів групи ПШІТ на ендоскопії мали нормальну слизову або лише легкий набряк, але 100% пацієнтів групи без ПШІТ мали нормальну слизову або

лише легкий набряк)<sup>(301)</sup>. Це дослідження не було рандомізованим, і вочевидь в ньому могла бути допущена систематична помилка при відборі пацієнтів в групи лікування. Неконтрольовані дослідження сублінгвальної імунотерапії показали перевагу за рівнями IgE та за об'єктивними параметрами<sup>(302)</sup>. На жаль, atopічний характер АГРС та включення гіперчутливості 1-го типу робить супутню терапію АР та астми у пацієнтів з АГРС значним фактором втручання і «ховає» результати<sup>(303)</sup>.

До свого систематичного огляду Gap зі співавт. включили два ретроспективних когортних дослідження, хоча й вони було неправильно визначені як «випадок-контроль». В цих дослідженнях проводилась оцінка пацієнтів з імунотерапією і без неї в загальній популяції пацієнтів з АГРС після операції<sup>(293)</sup>, тому точніше такий дизайн можна визначити як ретроспективний когортний. Обидва дослідження роблять висновок про користь, але можлива систематична помилка з причини вищезазначених факторів втручання (Таблиця 8.6.4.).

Таблиця 8.6.4. Імунотерапія в лікуванні пацієнтів з АГРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Критерії оцінки	Результат
Bassichis et al. 2001 <sup>(298)</sup>	Ретроспективне когортне	60 АГРС після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Імунотерапія зі стандартною допомогою (n=36)</li> <li>Лише стандартна допомога (n=24)</li> <li>Імунотерапія для грибкових і негрибкових антигенів (мінімум 12 міс.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хірургічна ревізія</li> <li>Клінічне втручання</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Менше хірургічних ревізій (11% vs. 33%) і менше клінічних візитів в групі з ІТ (4,79 vs. 3,17)</li> </ul>
Folker et al. 1998 <sup>(300)</sup>	Ретроспективне когортне	22 АГРС після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Імунотерапія зі стандартною допомогою (n=11)</li> <li>Лише стандартна допомога (n=11)</li> <li>Імунотерапія для грибкових і негрибкових антигенів (в середньому 33 місяці)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анкета хронічного синуситу</li> <li>Ступені за Купфербергом</li> <li>Застосування кортикостероїді в (пероральні та місцеві)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Усі результати кращі в групі ІТ</li> </ul>

Таблиця 8.6.5. Пероральні протигрибкові препарати в лікуванні пацієнтів з АГРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Критерії оцінки	Результати
Verma et al. 2017 <sup>(307)</sup>	РКД	100 АГРС з післяопераційною оцінкою	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол (4 тижні) передопераційно (n=25)</li> <li>Ітраконазол (4 тижні) післяопераційно (n=25)</li> <li>Хірургія протигрибковою терапією (n=50)</li> <li>Преднізон 1мг/кг 6 тижнів зі зниженням дози і назальним душем в усіх групах</li> <li>Ітраконазол 200 мг (5 мг/кг у дітей) 2 р/д 2 дні, далі 100 мг (3 мг/кг у дітей) 2 р/д решта 4 тижні терапії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симптоми</li> <li>Ступені Купфербергом</li> <li>Радіологія показник ЛМ)</li> <li>Оцінка всіх пацієнтів через 24 тижні</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хоча і передопераційний, і післяопераційний ітраконазол показав статистично достовірне покращення СНР, ЛМ та ступенів за Купфербергом в періоді спостереження, різниця була лише між відсутністю протигрибкової терапії і передопераційною протигрибковою терапією за ендоскопічним та радіологічним показниками, але показники СНР були схожими.</li> </ul>
Rojita et al. 2017 <sup>(308)</sup>	РКД	60 АГРС післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пероральний кортикостероїд (преднізон 30 мг/день 1 місяць), потім ІНКС до 6 місяців</li> <li>Ітраконазол 100 мг 2 р/д 6 місяців</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симптоми</li> <li>Ступені Купфербергом</li> <li>IgE в сироватці крові</li> <li>Рецидив</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Різниця між групами немає</li> <li>Лише 23 і 26% пацієнтів мали нормальну слизову через 6 місяців</li> </ul>
Nikakhlagh et al. 2015 <sup>(500)</sup>	RCT	50 АГРС післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол 100 мг 2 р/д (n=25)</li> <li>Без протигрибкових (n=25)</li> <li>В обидвох групах – післяопераційні кортикостероїди і спрей ІНКС (не визначений)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рецидив</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Немає доказів вищого показника рецидиву в групі протигрибкових препаратів (44% vs. 24%), але статистичний аналіз не проводився</li> </ul>
Khalil et al. 2011 <sup>(309)</sup>	РКД	50 АГРС післяопераційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Перорально ітраконазол (n=10)</li> <li>Флуконазол назальний спрей (n=10)</li> <li>Пероральний ітраконазол і флуконазол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рецидив</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пероральний ітраконазол не показав переваги над іншими групами і схожий до контрольної (66,7% vs. 75%)</li> </ul>

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Критерії оцінки	Результати
			назальний спрей (n=10)		
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Флуконазол назальна іригація (n=10)</li> <li>• Без протигрибкової (n=10)</li> </ul>		
Gupta et al. 2007 <sup>(294)</sup>	РКД	34 АГРС після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пероральний ітраконазол (200 мг 2 р/р) і назальний душ (n=11)</li> <li>• Місцеві кортикостероїди (будесонід 100 мг 2 р/д) і назальний душ (n=12)</li> <li>• Лише назальний душ (n=11)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ступені за Купфербергом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Між групами різниці немає</li> </ul>
Kupferberg et al. 1997 <sup>(292)</sup>	Ретроспективне когортне	26 АГРС після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Без лікування (n=11);</li> <li>• Лише пероральні кортикостероїди (n=10); (40 мг × 4 дні, потім мг × 4 дні, далі 20 мг в день до закінчення першого місяця)</li> <li>• Пероральні кортикостероїди та пероральні протигрибкові (не вказано) (n=2)</li> <li>• Лише протигрибкові (n=3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоми</li> <li>• Ступені за Купфербергом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 33% пацієнтів групи лише протигрибкових препаратів отримали користь, але в групах кортикостероїдів показники кращі.</li> </ul>
Chan et al. 2008 <sup>(501)</sup>	Серія випадків	32 АГРС після-операційно та рефрактерні	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ітраконазол 300 мг в день з поступовим зниженням впродовж 3 місяців</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоми</li> <li>• Ступені за Купфербергом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Покращення симптомів</li> <li>• Схожі ендоскопічні показники</li> </ul>
Seiberling et al. 2009 <sup>(304)</sup>	Серія випадків	10 АГРС і 13 АГРС (без атопії) після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ітраконазол 100 мг 2 р/д 6 місяців</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоми</li> <li>• Ендоскопічний показник</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 83% покращення симптомів та відповідне ендоскопічне покращення</li> </ul>



Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Критерії оцінки	Результати
Rains et al. 2003 <sup>(305)</sup>	Серія випадків	139 АГРС після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ітраконазол 400 мг/день 1 місяць, 300 мг/день 1 місяць, 200 мг/день 1 місяць або до результату біопсії</li> <li>Усім пацієнтам пероральний преднізолон (30 мг/день 3 дні, 20 мг/день 3 дні і 10 мг/день 7 днів)</li> <li>ІНКС, починаючи з 2 тижнів після операції</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рецидив</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Покращення на 50% по рецидиву і на 20% по подальшим операціям</li> </ul>

Таблиця 8.6.6. Місцеві протигрибкові препарати в лікуванні пацієнтів з АГРС.

Дослідження	Методи	Учасники	Втручання	Критерії оцінки	Результати
Khalil et al. 2011 <sup>(309)</sup>	РКД	50 АГРС після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пероральний ітраконазол (n=10) щодня 3 місяці</li> <li>Флуконазолу назальний спрей (n=10) 2 р/д 3 місяці</li> <li>Пероральний ітраконазол і флуконазолу назальний спрей (n=10) обидва щодня 3 місяці</li> <li>Флуконазолу назальна іригація 1 р/тиж. 6 тижнів (n=10)</li> <li>Без протигрибкової терапії (n=10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рецидив</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазол в спреї (10% рецидив). Комбінований (14,3%) в порівнянні з пероральним та контролем (66,7% vs. 75%)</li> <li>Статистично достовірної різниці немає</li> </ul>
Jen et al. 2004 <sup>(315)</sup>	Серія випадків	16 АГРС після-операційно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Флуконазолу назальний спрей (100 мг/500 мл, по 5 пшиків 2 р/д) (3 місяці)</li> <li>Пероральний кортикостероїд</li> <li>Пероральний ітраконазол</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симптоми</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стабільно або покращення у 75%</li> <li>Зменшення набряку у 75%</li> </ul>

Висновки	Рівень
Імунотерапія до грибкових і негрибкових антигенів у осіб із atopією і АГРС може покращити ситуацію з симптомами і знижує показник хірургічної ревізії	2b

#### 8.6.4.5.4. Протигрибкові засоби - місцеві та системні

Даних на підтримку застосування пероральних протигрибкових засобів при АГРС мало. Декілька серій випадків повідомляють про користь системної протигрибкової терапії у пацієнтів з АГРС<sup>(292, 304, 305)</sup>. Відомо, що ітраконазол має протизапальні ефекти, тому потрібне контрольоване дослідження<sup>(306)</sup>.

Варті уваги два останніх РКД. Перше, проведене Verma зі співавт., не має контрольної групи «без протигрибкової терапії»<sup>(307)</sup>. Хоча автори отримали деякі докази зменшення запалення ендоскопічно і радіологічно, це було лише в групах передопераційного лікування і в контрольній, результати по симптомам були схожими. Інше дослідження Rojita зі співавт. не виявило різниці між групами перорального кортикостероїду і ітраконазолу і визначило їх як схожі, але загалом спостерігалась дуже низька відповідь (<25%) і не застосовувалась назальна іригація<sup>(308)</sup>. Комбінований ефект на симптоми після операції був не на користь протигрибкової терапії (Рис. 8.6.3.), стосовно профілактики рецидиву, в тому числі корекції по пацієнтам, що випали зі спостереження, перевага була теж не на боці протигрибкової терапії (Рис. 8.6.4.).

Є три РКД дуже низької якості. Перше вивчало двохмісячний курс терапії пероральним ітраконазолом (100 мл 2 р/д) в порівнянні з відсутністю протигрибкової терапії, обидві групи отримували системні та місцеві кортикостероїди. Це дослідження продемонструвало низьку користь від додавання протигрибкової терапії. Однак, незважаючи на те, що автори зробили висновок про можливу користь, відсутність повних даних і статистичного аналізу не дають можливості із цим погодитись, окрім того, результати в групах схожі. РКД такої ж низької якості Gupta зі співавт. не показало жодної користі в групі 34 пацієнтів з АГРС післяопераційно, яких рандомізували в три групи: 1) ітраконазол + назальний душ (n=11); 2) місцевий назальний кортикостероїд + назальний душ (n=12); і 3) лише назальний душ (n=11). Автори визнають, що це дослідження може мати недостатню статистичну потужність<sup>(294)</sup>. Kahlil зі співавт. провів РКД низької якості за участі 50 пацієнтів в різних групах лікування, але він включив групу «без протигрибкової терапії»<sup>(309)</sup>. Цьому дослідженню бракувало статистичного аналізу, контрольна група і група пероральної протигрибкової терапії були схожими, в них були найвищі показники рецидиву з усіх груп.

До попередніх систематичних оглядів протигрибкової терапії при ХРС було включено дослідження, що вивчало пероральний протигрибковий препарат (тербінафін 625 мг/день 6 тижнів). До цього дослідження в рамках більш широкої популяції ХРС були включені пацієнти з АГРС<sup>(310)</sup>. Це дослідження не побачило користі від цієї терапії, разом із даними з трьох попередніх РКД низької якості важко зробити висновок, який би відрізнявся від загального мета-аналізу і попереднього Кокранівського огляду місцевої та системної протигрибкової терапії у пацієнтів з ХРС, користі від якої не побачили<sup>(311)</sup> (Таблиця 8.6.5.).

Рисунок 8.6.3 Графік «форест-плот» стосовно ефекту пероральних протигрибкових препаратів на післяопераційне лікування симптомів у пацієнтів з АГРС.

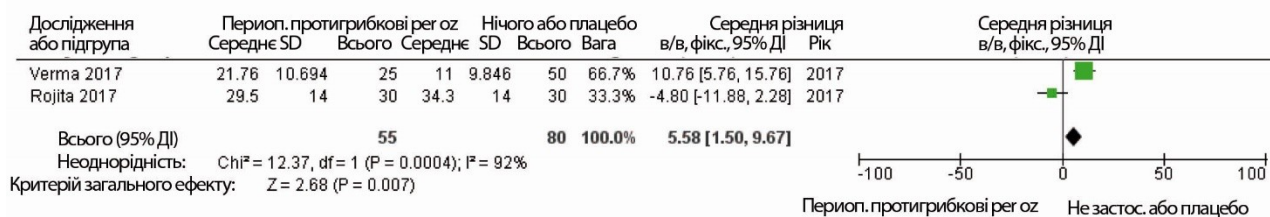
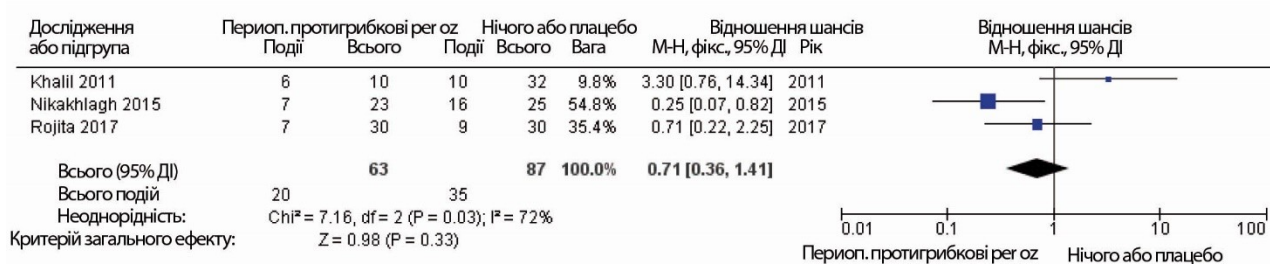


Рис. 8.6.4 Графік «форест-плот» стосовно ефекту пероральних протигрибкових препаратів на попередження рецидивів у пацієнтів з АГРС.



### Місцеві протигрибкові засоби

Є декілька досліджень, що вивчають місцеву протигрибкову терапію в популяції саме пацієнтів із АГРС. Систематичний огляд цієї теми авторів Mistry і Kumar<sup>(312)</sup> визначив два РКД, до яких входили пацієнти з АГРС в рамках ширшої популяції ХРС, але жодне з них не надало переконливих доказів користі<sup>(313, 314)</sup>. Із двох досліджень зі спеціальними групами лікування пацієнтів з АГРС одне було серією випадків<sup>(315)</sup>, а інше – РКД з недостатньою статистичною потужністю, неповною інформацією та аналізом<sup>(309)</sup> (Таблиця 8.6.6.).

Висновки	Рівень
Пероральні протигрибкові препарати можуть зменшувати запалення і показник рецидивів у пацієнтів з АГРС	1b
Пероральні протигрибкові препарати можуть зменшувати показник рецидивів у пацієнтів з АГРС	4
Пероральні протигрибкові препарати не покращують симптоми у пацієнтів з АГРС	1b(-)
Місцеві протигрибкові препарати можуть бути корисними при АГРС	4

#### 8.6.4.5.5. Інші медикаментозні методи

Одне дослідження одного випадку застосування терапії лейкотрієновими антагоністами при АГРС показало користь<sup>(316)</sup>.

Рандомізоване одинарне сліпе проспективне дослідження в групі пацієнтів з АГРС, для яких операція та максимальна післяопераційна медикаментозна терапія виявилась

неефективною, вивчало користь від меду манука в одну ніздрю. В цілому в цій групі не вдалося показати покращення<sup>(317)</sup>.

Повідомляється про один звіт про випадок та невелику серію випадків (всього 8 пацієнтів) успішного застосування омалізумабу для лікування АГРС, рефрактерного до хірургічного втручання та пероральних кортикостероїдів<sup>(318)</sup>. Сім пацієнтів (n=7) із АГРС і астмою були на схемі лікування омалізумабом в середньому сім місяців, у них було статистично достовірне зниження СНР-22 і на 60% зниження запалення за даними ендоскопії<sup>(319)</sup>. Обидва дослідження показують зменшення застосування кортикостероїдів та інших лікувальних засобів.

Висновки	Рівень
Антилейкотрієни можуть зменшувати симптоми АГРС	5
Місцеве застосування меду манука не покращує симптоматику	1b(-)
Омалізумаб (анти-IgE) може покращити результати у пацієнтів з АГРС	4

#### 8.6.4.5.6. Хірургічне втручання

Є практично одностороння думка, що першим етапом лікування АГРС є хірургічне втручання<sup>(278, 293, 320, 321)</sup>.

Мета хірургічного втручання – хірургічна санація залучених пазух для видалення антигенної стимуляції. У ретроспективному огляді повідомляється, що неповне видалення грибкового та еозинофільного муцину спричиняє рецидив захворювання та потребує хірургічної ревізії<sup>(322)</sup>. Показник рецидиву в групі хірургічного втручання в дослідженні Іктам<sup>(287)</sup> склав 50% через два роки. В цілому показник рецидиву за різними даними складає від 10% до 100%<sup>(320)</sup>.

Коли при краніальній нейропатії виникає ерозія основи черепа, операція – єдиний ефективний спосіб, про випадки спонтанного покращення не повідомляли<sup>(323-326)</sup>. Те ж саме стосується проптозу, який в довготривалій перспективі не корегується без хірургічного втручання. Стосовно АГРС зазвичай вистачає лише хірургії пазух, реконструкція очниці не є необхідною<sup>(327)</sup>.

Щодо лікування незалученої протилежної сторони думки розходяться. Нещодавнє дослідження повідомило, що до 30% «нормальних» протилежних сторін залучаються в процес захворювання. Нещодавнє дослідження продемонструвало, що до 30% «нормальних» протилежних сторін уражаються. Однак автори повідомили, що післяопераційне застосування кортикостероїдів стрімко знижує показник рецидиву контрлатеральної сторони (ВШ 0,11, 95% ДІ 0,01-0,87, значення p 0,01). Якщо на протилежній стороні є ранні передопераційні симптоми і/або радіологічні ознаки запалення, то ймовірність її залучення підвищується (ВШ 3,49, 95% ДІ 1,19-10,22, значення p 0,02)<sup>(328)</sup>.

Висновки	Рівень
Для лікування АГРС, в тому числі його ускладнень, потрібне хірургічне втручання	1c
При легкому проптозі реконструкція очниці не потрібна	4
Протилежну пазуху слід лікувати, якщо в ній є радіологічні ознаки запалення	4

## 8.7. Васкуліт, гранульоматозні хвороби і їх роль в ХРС

### 8.7.1. Васкуліт

#### 8.7.1.1. Класифікація

Класифікувати васкуліти важко з огляду на те, що вони різні за природою. У 2012 р. була переглянута номенклатура васкулітів Консенсусу Chapel Hill<sup>(329)</sup> (Таблиця 8.7.1.), але в основі її залишається морфопатологія, а саме - розмір уражених судин (великі, середні та малі), що робить її клінічне застосування обмеженим<sup>(330-332)</sup>. Ця класифікація поділяє васкуліти на первинні та вторинні, а також захворювання одного органу. Останню не слід плутати з локалізованими формами васкулітів, які можуть перерости в системні, такі як гранульоматоз із поліангіїтом (ГПА) і еозинофільний гранульоматоз з поліангіїтом (ЕГПА). Також при захворюваннях ГПА, ЕГПА, хворобі Бехчета і Кавасакі буває важко визначити, судини якого розміру уражаються. Так само не застосовують з метою класифікації антинейтрофільні циркулюючі антитіла (ANCA) стосовно підгрупи васкулітів, асоційованих із ANCA, при яких ANCA не визначаються. Є численні інші системи класифікації, наприклад, Американської Колегії Ревматологів, Європейської Агенції з Лікарських Засобів, дослідження ACR/EULAR для розробки критеріїв діагностики та класифікації васкулітів (DCVAS)<sup>(333)</sup>. До ANCA-асоційованих васкулітів входять ГПА, ЕГПА і мікроскопічний поліангіїт (МПА), вони часто уражають верхні дихальні шляхи, а особливо синусоназальну ділянку, власне тому їх можна переплутати із більш розповсюдженими формами хронічного риносинуситу.

#### 8.7.2. Гранульоматоз із поліангіїтом (ГПА)

Гранульоматоз із поліангіїтом (ГПА) (раніше – гранульоматоз Вегенера) – це ідіопатичне хронічне запальне захворювання, що характеризується некротичними гранульоматозними вогнищами ураження і системним васкулітом, у великій мірі асоціюється із антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (С-ANCA)<sup>(334)</sup>.

##### 8.7.2.1. Епідеміологія

В минулому істину частоту нових випадків ГПА недооцінювали.

Навіть із появою тесту на ANCA багато локалізованих форм цього захворювання залишаються недіагностованими. В Європі повідомляють про поширеність 23,7 на мільйон населення, у США – 30 на мільйон<sup>(335)</sup>. В цілому частота нових випадків знаходиться в межах 2,9-12/10<sup>6</sup>/рік в залежності від географічного регіону.

##### 8.7.2.2. Патолофізіологія

Ймовірніше за все патолофізіологічно ГПА є аутоімунним захворюванням. Низка досліджень *in vitro* та *in vivo* вказують, що ANCA індукують системний васкуліт<sup>(334)</sup> шляхом зв'язування з нейтрофілами та їх активації, що спричиняє вивільнення кисневих радикалів, літичних ферментів та запальних цитокінів. ANCA також можуть індукувати утворення імунних комплексів, напряду прикріплюватися до ендотеліальних клітин та вбивати їх і таким чином викликати васкуліт<sup>(336)</sup>. PR3-ANCA (протеїназа-3) є високоспецифічною для ГПА, однак початковим провокуючим чинником може бути інфекція або інші чинники довкілля, можливо, в поєднанні з генетичною схильністю. Колонізація носа золотистим стафілококом частіше зустрічається при ГПА в порівнянні з ХРС та контролем (72% v 28% v 25%)<sup>(337)</sup>, її часто вважають етіологічним агентом, особливо при рецидивах<sup>(338, 339)</sup>. Частота зменшується на фоні застосування препаратів проти стафілококів, таких як триметоприм/сульфаметоксазол<sup>(340)</sup>. Велике повногеномне дослідження 1233 пацієнтів показало міцну асоціацію із HLA-DP і генами, що кодують альфа<sub>1</sub> антитрипсин (SERPINA1) і протеїназу 3 (PRTN3)<sup>(341)</sup>. Огляд Relle зі співавт.<sup>(342)</sup>

також виявив деякі гени схильності - CTLA4, RPTN22, COL11A2, SERPINA1 і кластер генів II-го класу ГКГ.

### 8.7.2.3. Діагностика і диференціальний діагноз

#### Клініка (Таблиця 8.7.2.)

Пік частоти виникнення припадає на четверту чи п'яту декаду життя, середній вік – 50 років, але ГПА може виникати в будь-якому віці (діапазон 9-97 років)<sup>(343-345)</sup>. Пацієнти >65 років в дебюті мають інший характер залучення органів, менше залучення верхніх дихальних шляхів, вищу захворюваність та смертність<sup>(346, 347)</sup>. Чоловіки та жінки уражаються однаково, переважна більшість – представники білої раси (93%)<sup>(348)</sup>. Однак є деякі докази, що у чоловіків частіше буває тяжке захворювання, а у жінок більш «обмежений» фенотип. Класична картина: ГПА уражає ніс, легені та нирки, але може проявлятися в будь-якій системі, є також обмежені форми захворювання<sup>(348)</sup>. Європейська група дослідження васкулітів (EUVAS) розрізняє «локалізований» (тобто ГПА обмежений респіраторним трактом) і «ранній системний» ГПА (напр., непрогресуючий ГПА без органного залучення нирок) із «генералізованого» ГПА<sup>(349)</sup>.

У двох третин пацієнтів на початку спостерігається симптоматика з боку ЛОР-органів, в основному ринологічна (~40%), на другому місці отологічна (~15%) і гортанно-глоткова (~5%)<sup>(350-352)</sup>. Назальна симптоматика частіше зустрічається у пацієнтів < 40 років (55%) на відміну від тих, кому > 60 років (27%). В процесі хвороби у більшості спостерігається назальна симптоматика, а саме кірки (75%), виділення (70%), закладеність носа (65%), кровотеча (59%), зменшення нюху (52%) і біль в ділянці обличчя (33%)<sup>(351)</sup>. Гіпосмія може бути спричинена механічною обструкцією ольфакторної ділянки, залученням специфічного черепного нерва<sup>(353)</sup>, що може виникати на фоні імуносупресивної терапії<sup>(354)</sup> або внаслідок будь-якого системного аутоімунного процесу<sup>(355, 356)</sup>. Зменшується також відчуття смаку, але не в такій мірі як запаху<sup>(353)</sup>. Глибокий біль в ділянці обличчя може бути пов'язаний із залученням пазухи або із остейтом середньої кістки обличчя, що вказує на активність процесу. Характерний колапс надкінчикової зони спостерігається у 18-25%, що, можливо, може бути пов'язано із перфорацією перегородки майже у 30%. Ендоскопічно слизова носа зазвичай дуже ламка, гранулярна і вкрита старою кров'ю, кірками і спайками. Може спостерігатися потовщення і/ або ерозія кістки, що може призвести до менінгіту у разі залучення основи черепа і до фіброзу нососльозних протоків і подальшої епіфори. Внутрішня структура носу може повністю зникати, залишаючи велику невиразну порожнину<sup>(344,369)</sup>.

Окрім залучення верхніх дихальних шляхів у пацієнтів також може спостерігатися втрата слуху (кондуктивний, нейросенсорний або змішаний), запаморочення, дзвін у вухах і параліч лицевого нерву.

У порожнині рота може бути гінгівіт, афти та ороантральні свищі, хоча не в таких масштабах як при зловживанні кокаїном. Окрім того може спостерігатися стеноз підзв'язкового простору (16%) і параліч голосових зв'язок, ці симптоми можуть невірно зв'язувати із нижніми дихальними шляхами. Підозрювати стеноз підзв'язкового простору слід у пацієнтів із диспноє, захриплістю або стридором на вдиху, вважається, що він може бути присутнім у 16% пацієнтів з ГПА<sup>(357)</sup>.

Хоча ГПА може проявлятися в різний спосіб, часто відносно легкі симптоми верхніх дихальних шляхів пов'язані із непропорційно вираженим поганим самопочуттям, втомлюваністю, втратою маси тіла та нічним потовиділенням, які зазвичай вказують на генералізоване захворювання, в якого зазвичай велика кількість системних симптомів та ознак. При ГПА зазвичай значно погіршується якість життя, про це свідчать результати загальної анкети Коротка Форма -36<sup>(344,358)</sup>, після ремісії вона покращується. Тест

синусоназальних результатів - СНР-22 продемонстрував статистично достовірний вплив синусоназального залучення на загальну якість життя, зв'язану зі здоров'ям<sup>(344)</sup>.

Активність захворювання можна виміряти за допомогою Бірмінгемського показника активності васкуліту (БПВ)<sup>(359)</sup>, Індексу уражень при васкуліті (ІУВ)<sup>(360)</sup> і ELK-класифікації залучення органів (ЛОР, легені, нирки)<sup>(361)</sup>.

Діагноз можуть виставити із затримкою 6 місяців або довше<sup>(343, 351)</sup>, що може призвести до стану, що загрожує життю. Найбільшою затримку була, коли пацієнти зверталися з приводу офтальмологічних симптомів (>14 місяці), на другому місці – ЛОР-симптоматика >8 місяців). Це особливо неприємний факт, оскільки більше половини пацієнтів (56%) зверталися до ЛОР-хірурга перед постановкою діагнозу.

В ретроспективному неконтрольованому когортному дослідженні за участі 89 пацієнтів з ГА (діагноз виставлений в період з 1996 по 2016 рр.) ті пацієнти, які мали залучення ЛОР-органів, мали вищий показник виживання через 5 років, ніж ті, у кого були інші системні прояви (98% v 78%), залучення ЛОР-органів було незалежним прогностичним фактором кращого результату (ВШ 0,37, 95% ДІ 0,2-0,8, 0,019)<sup>(362)</sup>.

### **Обстеження (Таблиця 8.7.3.)**

Тести ANCA стали основою діагностики васкулітів.

Зазвичай першим дослідженням замовляють реакцію непрямой флюоресценції (РНІФ) на нейтрофільні цитоплазматичні антитіла, за ним – твердофазний імуноферментний аналіз (ІФА) (ІІФ) на антитіла, спрямовані проти протеїнази 3 (PR3) і мієлопероксидази (МРО). Після того як РНІФ робить розподіл на с-ANCA і р-ANCA (цитоплазматичні і перінуклеарні), ІФА з'єднує їх в присутності відповідно PR3 і МРО. При застосуванні комбінації методів РНІФ і ІФА с-ANCA мають специфічність 99% і чутливість 73%, але постійно з'являються нові надійні антиген-специфічні ІФА, які заміщають собою потребу в непрямій імунофлюоресценції<sup>(363)</sup>. Позитивний тест с-ANCA і протеїназа-3 (PR3) підтверджують клінічний діагноз ГПА практично у 95% пацієнтів з активним системним захворюванням. Однак тесту с-ANCA бракує чутливості для обмежених форм захворювання (вона зменшується до 50%) і/або після терапії кортикостероїдами, тому негативний результат ANCA не виключає ГПА.

Оскільки позитивність с-ANCA зазвичай асоціюється із ГПА, а р-ANCA - з МРО і ЕГПА, вважається, що ~5% пацієнтів з ГПА мають позитивність р-ANCA/МРО.

Послідовний моніторинг с-ANCA може бути корисним для прогнозування рецидиву<sup>(364)</sup>, але не всі пацієнти мають класичну картину коливань активності захворювання.

Окрім ANCA спостерігається підвищена ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів) і СРБ (С-реактивний білок), порушення функції нирок за результатами тестів крові та сечі (протеїнурія, мікроскопічна гематурія і еритроцитарні циліндри) і радіологічні зміни (грануляція, інфільтрація, некротичні кавітації, фіброз).

Доцільність проведення тесту ANCA слід розглядати у пацієнтів із відповідними клінічними проявами, особливо із назальними кірками та кровотечею, особливо якщо загальний стан непропорційно погіршений.

### **Зловживання кокаїном**

Зловживання кокаїном у формі вдихання через ніс може індукувати значну деструкцію серединних структур носа та піднебіння<sup>(365)</sup>, часто цьому передують прогресуюча назальна обструкція, носова кровотеча та кірки, що дуже нагадує синусоназальні симптоми ГПА. Ступінь та розповсюдження деструкції вищі при кокаїн-індукованому васкуліті, ніж при ГПА; вважалося, що спровоковано патологічним пришвидшенням апоптозу і клітинного ураження під дією кокаїну<sup>(366)</sup>. Зараз вважається,

що це спричиняє недозоване додавання левамізолу до кокаїну<sup>(367)</sup>. Тут також с-ANCA і PR-3 можуть бути позитивними, і тому буває складно розрізнити ці стани<sup>(365, 368)</sup>, але у споживачів кокаїну спостерігають масивний апоптоз із високою експресією каспази-3 і 9, чого не спостерігається у пацієнтів із ГПА, і в групі кокаїну ANCA вступає в реакцію з нейтрофільною еластазою людини (HNE), чого немає в групі аутоімунного васкуліту. Тому це допомагає у встановленні діагнозу на додаток до вимірювання рівнів кокаїну в тканинах.

### **Візуалізація**

Якщо у пацієнта в анамнезі не було синусоназального хірургічного втручання, то поєднання КТ-ознак кісткової деструкції (60-75%), втрати перегородки (59%) і утворення нової кістки (50-78%) дозволяє підозрювати ГПА (локалізований та системний)<sup>(352, 369-374)</sup>, особливо коли на МРТ є сигнал від жиру від склеротичної стінки пазухи («трамвайна лінія») на T1-зважених послідовностях<sup>(369)</sup>.

Однак на початку захворювання найчастішою ознакою є неспецифічне потовщення слизової оболонки носа або навколоносових пазух (87%), що зазвичай не викликає підозру на васкуліт<sup>(369, 373)</sup>. На відміну від цього прогресуюча втрата серединних структур може імітувати НК/Т-клітинну лімфому.

Слід провести візуалізацію легенів, щоб виявити можливу дифузну інфільтрацію, множинні вузли в легенях (2-4 см в діаметрі) або великі некротичні кавітації з гранульоматозними масами (10 см в діаметрі або більші), деякі з певною кількістю рідини. В залежності від клінічних симптомів слід розглянути доцільність візуалізації очниці та гортані.

### **Гістопатологія**

ГПА характеризується трьома основними ознаками: гранульоматозне запалення, некроз і васкуліт, що уражає малі та середні судини (капіляри, венули, артеріоли та артерії). Гранульоми складаються із клітин CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup> Т, CD28<sup>-</sup> Т, гістіоцитів, CD20<sup>+</sup> В-лімфоцитів, нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів і багатоядерних гігантських клітин, що оточують зону центрального некрозу<sup>(334)</sup>. Поодинокі еозинофіли можуть хибно вказувати на діагноз ЕГПА.

Біопсія тканин нирок або легенів може підтвердити діагноз, назальна біопсія, незважаючи на легкість виконання, менш надійна, її результати варто надавати у формулюванні «відповідає картині ГПА», а не «остаточний діагноз ГПА», оскільки повинні бути всі три критерії - некроз, гранульоматозне запалення і васкуліт<sup>(375, 376)</sup>. Патологічно змінені тканини з пазух носа можуть надати кращу картину<sup>(377)</sup> ніж ендоскопічно-скерована біопсія після санації та очищення носа<sup>(378)</sup>. Біопсія слизової найбільш інформативна при с-ANCA-негативному результаті у пацієнтів з локалізованим ГПА. Дослідження Вогнер зі співавт.<sup>(379)</sup> продемонструвало, що хоч біопсія має нижчу чутливість (47%) ніж в цілому тест ANCA, у цій ситуації її специфічність складає 96% і позитивне прогностичне значення - 78% в порівнянні з 73% із застосуванням с-ANCA.

### **Диференційний діагноз**

До диференційного діагнозу входять всі інші гранульоматозні стани, такі як саркоїд, НК/Т-клітинна лімфома, низка інфекційних захворювань, таких як туберкульоз, риносклерома або грибкові захворювання, особливо риноспорідіоз та інші аутоімунні стани, напр., системний червоний вовчак, вузликовий поліартеріїт.

#### **8.7.2.4. Лікування**

Без лікування середній показник виживання при системному ГПА складає п'ять місяців. Сучасна імуносупресивна терапія і стратегія індукції та підтримки ремісії значно збільшила цей період – до 21,7 років від моменту постановки діагнозу<sup>(380)</sup>, а також



за останні чотири десятиріччя значно підвищилась настороженість лікарів щодо цього стану та діагностика<sup>(381)</sup>. Однак ~10% ніколи не досягають ремісії, рецидиви зустрічаються у близько 50% пацієнтів, смертність досі складає 5% або вище<sup>(382)</sup>.

### **Системна терапія**

При генералізованому та/або тяжкому стані схеми лікування високими дозами системних кортикостероїдів та імпульсна терапія циклофосфамідом спрямовані на швидку індукцію ремісії для зменшення ураження органів та для підтримки стану на найнижчій можливій дозі для мінімізації побічних дій препаратів<sup>(383)</sup>. Іноді застосовується метотрексат для досягнення ремісії при станах, що не загрожують органною недостатністю. та для підтримуючої терапії<sup>(384)</sup>.

Зараз широко застосовуються моноклональні антитіла, особливо анти-CD20 антитіло, ритуксимаб<sup>(385, 386)</sup>. Дослідження RAVE (Ритуксимаб для терапії ANCA-асоційованого васкуліту)<sup>(387)</sup> за участі 197 пацієнтів показало, що періодична інфузія ритуксимабу еквівалентна щоденному застосуванню циклофосфаміду для індукції ремісії та є кращою при рецидивах, але може не покращувати стан із хронічними ЛОР-проблемами<sup>(388)</sup>.

Для тривалої підтримуючої терапії на додаток до преднізолону в низькій дозі та ритуксимабу застосовують азатіоприн і мікофенолату мофетил. Вони діють як препарати, що дозволяють зменшити застосування кортикостероїдів, в даному випадку преднізолону, або їх застосовують в монотерапії, оскільки на їх фоні рідше виникають значні побічні ефекти<sup>(383)</sup>. Інгібітори ФНП-альфа, такі як інфліксимаб та етанерсепт, виявились менш ефективними, зараз досліджуються інші моноклональні препарати, такі як бєлімуаб (IgG1-антитіло до B-Lys)<sup>(386)</sup>.

Оскільки рецидиви можуть спровокуватися різними подіями, від грипу до вагітності, слід постійно спостерігати за ходом лікування. Титування препаратів відповідно до активності стану та побічних дій зазвичай проводиться за допомогою моніторингу ANCA, розгорнутого аналізу крові, ШОЕ, СРБ, ниркових та печінкових проб, в ідеалі, це повинно проводитися в рамках мультидисциплінарної команди лікарів, хоча за даними літератури важко визначити найкращий протокол<sup>(389)</sup>. Для визначення рецидиву можна застосовувати сигнатуру CD8+Т клітин<sup>(383)</sup>. Пацієнтам на тривалій терапії кортикостероїдами слід проводити денситометрію і розглянути доцільність профілактики остеопорозу.

Оскільки невідомо, чи усі локалізовані форми переходять в системні і чи лікування обмеженого процесу попереджає дисемінацію, прийняти рішення щодо початку імуносупресії може бути важко.

Чітко невідомо, як довго потрібно лікувати пацієнтів, але підтримуючу терапію рекомендують на період 18 місяців. У багатьох осіб хвороба врешті решт відступає, але їм все одно може знадобитися замісна стероїдотерапія в малих дозах.

### **Назальна терапія**

Зазвичай рекомендують назальну іригацію, місцеві інтраназальні спреї або креми з кортикостероїдами, напр., триамцінолон, і/або назальний лубрикант, такий як 25% глюкоза і гліцеринові краплі, медову мазь або гель на водній основі, а також регулярну санацію з видалення кірок<sup>(377)</sup> (докази IV рівня).

Оскільки можливим етіологічним чинником може бути золотистий стафілокок, тривало застосовується пероральний котримоксазол (триметоприм-сульфаметоксазол) і місцеві протистафілококові креми в ніс<sup>(390)</sup> (докази I рівня).

Ендоскопічна хірургія дуже рідко застосовується і асоціюється із несприятливими результатами, підвищенням показника рубцювання та спайок, до неї слід звертатись в

останню чергу. Іноді можна провести ендоскопічне обстеження пазухи із затемненням для підтвердження, що затемнення спричинене грануляцією/ фіброзом, а не інфекцією, рідко проводять дакріоцисториностомію або втручання на основі черепа з причини кісткової ерозії у випадку менінгіту<sup>(345, 377)</sup>.

У випадку перфорації перегородки малоімовірно, що її реконструкція буде успішною у тривалій перспективі, тому іноді пропонують застосовувати «гудзики перегородки», проте вони можуть посилювати утворення кірок. Коли процес затихає і тривалий час активності немає (напр., впродовж року), з успіхом проводяться косметичні операції для виправлення деформацій зовнішнього носа<sup>(391)</sup>.

### **8.7.3. Еозинофільний гранульоматоз із поліангіїтом**

Еозинофільний гранульоматоз із поліангіїтом (ЕГПА) (раніше – синдром Чаржа-Стросса)<sup>(329, 392)</sup> – це рідкісна форма васкуліту, що характеризується появою астми в дорослому віці, тяжким ринітом, назальними поліпами та іншими системними проявами в результаті поширеної еозинофільної гранульоматозної інфільтрації тканин.

Консенсус Chapel Hill визначає його як «багате еозинофілами гранульоматозне запалення дихальних шляхів та некротизуючий васкуліт малих та середніх судин, що асоціюється із еозинофілією». Однак до цієї номенклатури є питання, оскільки лише 59% пацієнтів із таким діагнозом мають докази присутності поліангіїту<sup>(393)</sup>.

#### **8.7.3.1. Епідеміологія**

Загальна поширеність цього захворювання знаходиться в межах 10,7-13 випадків/млн. населення, щорічна частота нових випадків складає 0,5-6,8 випадків/млн. населення<sup>(394)</sup>. Однак у пацієнтів з астмою частота сягає 67 на млн.<sup>(395)</sup>

#### **8.7.3.2. Патологія**

Причина захворювання невідома, хоча, ймовірно, це ідіопатичне аутоімунне Th2-опосередковане захворювання, що уражає еозинофіли, ендотеліальні клітини та лімфоцити. Було зроблено припущення, що контакт із певними алергенами, препаратами, вакцинами, відміною кортикостероїдів та інфекції легенів можуть запускати каскад запальних реакцій<sup>(396-398)</sup>. Припускають також, що антагоністи лейкотрієнів, такі як зафірлукаст та монтелукаст<sup>(396)</sup>, при застосуванні для лікування астми можуть проявити ЕГПА. Однак є консенсус щодо застосування цих препаратів при ЕГПА за потреби, оскільки початок захворювання був або випадковим, або воно з'явилося тоді, коли симптоми ЕГПА проявились після зменшення дози/ відміни пероральних глюкокортикостероїдів<sup>(399, 400)</sup>. Інші препарати, які, як вважається, можуть спровокувати ЕГПА – це антибіотики (макроліди), замісна терапія естрогенами і карбамазепін, що наводить на думку про реакцію гіперчутливості.

Є також деякі докази генетичної схильності стосовно алелей HLA-DRB1\*04 і \*07 і пов'язаного HLADRB4<sup>(401, 402)</sup>. При ЕГПА ANCA до мієлопероксидази можуть асоціюватися із HLA-DQ<sup>(341)</sup>.

Ймовірно, найважливішими патологічними механізмами є еозинофільна інфільтрація і ураження ендотелію. Лінії периферійних Т-клітин пацієнтів з ЕГПА можуть продукувати Th2-асоційовані цитокіни, такі як IL4 і IL13, постерігається арегуляція IL5 при активному захворюванні, що дає можливість до лікування<sup>(403)</sup>. Однак перебільшена відповідь Th2 не може пояснити всі прояви ЕГПА, є докази залучення клітин Th1 і Th17, що у великій кількості секретують IL-17а на пізніх стадіях захворювання. Еотаксин, що продукується ендотеліальними і епітеліальними клітинами, може впливати на еозинофільну інфільтрацію тканин, а подальше ураження тканин може спричинитися еозинофільним катіонним протеїном активованих еозинофілів. Вони також у великій

кількості секретують IL25, що викликає відповідь Th2, таким чином «порочне коло» замикається<sup>(403)</sup>.

Підвищені рівні співвідношення IgG4 і IgG4/IgG при ЕГПА призвели до припущення, що ЕГПА може належати до спектру захворювань IgG4<sup>(404)</sup>.

Так як і у випадку ГПА, вважається, що можуть існувати ранні локалізовані форми ЕГПА, особливо у верхніх дихальних шляхах<sup>(403)</sup>.

### 8.7.3.3. Діагностика та диференційний діагноз

Згідно критеріїв Американської Колегії Ревматологів<sup>(405)</sup> для діагнозу потрібні принаймні чотири із шести наступних критеріїв:

1. Астма в анамнезі
2. Еозинофілія >10%
3. Моно- або полінейропатія
4. Неліковані легеневі інфільтрати
5. Аномалії навколоносових пазух
6. Біопсія із артерією, артеріолою або венулою в біоптаті з

ознаками накопичення еозинофілів в екстраваскулярних тканинах.

### Клінічна діагностика (Таблиця 8.7.2.)

Співвідношення чоловіків до жінок за даними літератури становить в межах від 58:43 до 39:54, середній вік - 49-52 років за даними 28 досліджень, що включені до систематичного огляду Goldfarb<sup>(406)</sup>. Проявляється захворювання може у віці від 7 до 74 років, середній вік дебюту - 38-54 роки<sup>(403)</sup>. Етнічної схильності не виявлено<sup>(407)</sup>.

Захворювання зазвичай проходить три клінічні стадії. продромальна стадія характеризується алергічним ринітом, ХРС із поліпами або без них і астмою<sup>(408, 409)</sup>. Ця стадія може виникати за місяці або багато років до явного прояву васкуліту (середній період часу – 8 років)<sup>(396)</sup>.

Друга, еозинофільна стадія, характеризується тканинною та периферійною еозинофілією.

Остання, васкулітична фаза, проявляється позалегеневим захворюванням із васкулітом, що асоціюється із тяжкими та летальними проявами, в тому числі із полінейропатіями, міокардитом, крововиливом у головний мозок, ішемічним інсультом та перфорацією кишечника.

В систематичному огляді<sup>(406)</sup> за участі 1175 пацієнтів з ЕГПА у 48-96% були прояви з боку голови та шиї, часто – синусоназальні<sup>(410)</sup>. До них входили назальна обструкція (95%), кірки (75%), кровотеча (60%), рінорея (95%), біль в ділянці обличчя, втрата нюху (90%) і чхання (80%), пов'язані з алергічним ринітом (43%) і хронічним риносинуситом із назальним поліпозом (54%) і без нього (70%). На додаток до утворення кірок на ендоскопії могли також спостерігатися гіпертрофія нижніх носових раковин, набряк слизової, синехії і назальні поліпи<sup>(411, 412)</sup>. Ольфактометричні дослідження «Сніффін Стік тест» у 62 пацієнтів показали нормосмію у 79%, гіпосмію у 11%, аносмію у 29% і дизосмію у 40%<sup>(412)</sup>.

Передня риноманометрія у 86 пацієнтів показала тяжку назальну обструкцію у третини з них. Середній показник SNP-22 склав 41,5, що схоже на показник у пацієнтів з ХРС без васкуліту<sup>(410)</sup>.

Як наслідок такі пацієнти часто звертаються до ЛОР-лікарів, які можуть не усвідомлювати загрозу важкого системного захворювання, але мають унікальну можливість поставити діагноз на ранній стадії та попередити пізніші ускладнення<sup>(413)</sup>. Можливість діагнозу ЕГПА слід розглядати у будь-яких пацієнтів із тяжким назальним поліпозом, які не відповідають на традиційну терапію. Прояви з боку ЛОР-органів та

системні прояви показані в Таблиці 8.7.2. В одній серії випадків середній період між постановкою діагнозу і зверненням до лікаря з приводу погіршення симптомів склав 18,5 місяців (діапазон 1-71 місяців, SD 21,6)<sup>(410)</sup>, водночас середній період часу з моменту постановки діагнозу астма до діагнозу ЕГПА складає 11,8+/-18,2 років<sup>(414)</sup>.

### **Обстеження (Таблиця 8.7.3.)**

Активний ЕГПА характеризується вираженою периферійною еозинофілією (зазвичай >1500 клітин/мкл або >10%)<sup>(403)</sup>. Зазвичай спостерігається неспецифічне підвищення IgE, якщо пацієнт не приймає системні кортикостероїди з приводу своєї астми.

ЕГПА – один із васкулітів, асоційованих із антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA). Найбільш поширена картина при імунофлюоресценції для ANCA-позитивного ЕГПА – визначення антитіл до мієлопероксидази за допомогою ІФА, але значення для позитивності p-ANCA різняться. Повідомляють, що позитивний результат на p-ANCA знаходять у 26-48%, але цей показник зростає до 75% у разі залучення нирок<sup>(415)</sup>, а інші дослідження надають значення 35-77%, тому негативний результат ANCA не виключає ЕГПА, а позитивний ANCA може не бути дуже важливим для діагностики у разі фенотипу голови та шиї<sup>(329, 395, 416-419)</sup>. Загалом у pANCA-позитивних пацієнтів вища ймовірність мати периферійну полінейропатію, гломерулонефрит та пурпуру (з причини васкуліту дрібних судин) в порівнянні з пацієнтами із залученням міокарду, дихальної та шлунково-кишкової систем, коли частіше тест pANCA є негативним<sup>(416, 420)</sup>.

Досліджувались інші біомаркери, в тому числі TARC/CCL17, еотаксин-3, IgG4 в сироватці крові, а також співвідношення IgG4/IgG, але жоден не є корисним, щоб відрізнити активний процес від ремісії<sup>(421)</sup>.

### **Візуалізація**

КТ пазух показує все те, що зазвичай очікується побачити при дифузному поліпійдному риносинуситі, тобто загальне затемнення<sup>(422)</sup>. У великих когортах пацієнтів з ЕГПА повідомляли про показник Ланда-Маккея 9-17<sup>(412, 422)</sup>. У ґратчастому комплексі може спостерігатися розширення та кісткова ерозія із збільшенням відстані між внутрішніми кутами очей. Окрім того, можуть бути ознаки утворення мукоцеле, це характерно для фронтотоміодальної ділянки. Рекомендовано проводити КТ органів грудної клітки із великим розрішенням для виявлення атипових «пухнастих» або вузлуватих мігруючих легеневи́х інфільтратів, які буде видно лише на 64% звичайних рентгенограм ОГК<sup>(423)</sup>. На КТ знаходять також периферійні вузли (25%), затемнення по типу матового скла (86%) і потовщення стінок бронхів та бронхоектаз (66%).

### **Гістопатологія**

Гістопатологічно цей захворювання характеризується еозинофільним запаленням та інфільтрацією, екстраваскулярними гранульомами та некротизуючим васкулітом в присутності астми. Однак в дослідженнях, в яких вивчали синусоназальні тканини, еозинофільна інфільтрація спостерігалась у 35-100%, а некротизуючого васкуліту та еозинофільних гранульом не було<sup>(408, 424)</sup>.

Хоча гістологія є важливою, для постановки діагнозу потрібно поєднувати її із клінічними критеріями, певна підозра повинна бути щодо всіх пацієнтів із еозинофільним компонентом, напр., при тяжкій астмі дорослого віку, рецидивуючому ХРСзНП та алергічному риніті. Коли поставлений діагноз ЕГПА, рекомендується обстеження легенів, нирок, серця, шлунково-кишкового тракту та периферійної нервової системи, оскільки їх ураження асоціюється із поганим прогнозом<sup>(394)</sup>. Можна проводити візуалізацію, біопсію, бронхоальвеолярний лаваж, дослідження функції нирок і серця.

### Диференціальна діагностика

Диференціальний діагноз включає до себе інші еозинофільні пневмонії, ідіопатичний гіпереозинофільний синдром, с-ANCA-позитивний гранульоматоз і мікроскопічний поліангіт, саркоїд, алергічний бронхолегеневий аспергільоз і паразитарні інфекції. Тому на додаток до ANCA Консенсусна Робоча Група з питань ЕГПА рекомендує, як мінімум, наступні дослідження для диференціальної діагностики: серологічні дослідження на токсокаріаз, ВІЛ, специфічні IgE і IgG на аспергільоз, пошук штамів *Aspergillus* spv мокроті і/або промивних водах БАЛ, триптаза і вітамін В12, розгорнутий аналіз крові і КТ ОГК<sup>(394)</sup>. Однак ЕГПА зазвичай можна відрізнити від інших первинних системних васкулітів, якщо присутня астма і виражена еозинофілія в крові.

#### 8.7.3.4. Лікування

У 2009 р. Європейська Ліга проти Ревматизму (EULAR) опублікувала рекомендації з лікування васкулітів із залученням дрібних та середніх судин. Без лікування смертність стає високою, як тільки досягається фаза васкуліту<sup>(425, 426)</sup>. Широко рекомендується лікування в рамках мультидисциплінарної команди<sup>(394)</sup>, за умов належного лікування показники виживання схожі на ті, що спостерігаються при ГПА<sup>(426)</sup>.

Тривалі дослідження показали, що в цілому показники ремісії хороші – 81-92%, але приблизно у чверті відбувається рецидив або в перший рік лікування, або набагато пізніше<sup>(427)</sup>. Ці показники вищі у пацієнтів з позитивними МРО /pANCA. Загалом смертність у лікованих пацієнтів з рецидивом склала лише 3,1%.

Прогностичні фактори несприятливого результату: кардіоміопатія (незалежний фактор ризику) або дві ознаки із показника «п'яти факторів» FFS) (креатинін >140 мкмоль/л; протеїнурія >1 г/день; залучення центральної нервової системи, ШКТ або серця)<sup>(426, 428)</sup>. Якщо один із цих факторів присутній в дебюті, п'ятирічна смертність складе 25,9%, якщо присутні два або більше, вона підвищується до 46% через п'ять років<sup>(428)</sup>. Виживання через 1 і 5 років було 100%, якщо загальний бал був 0. Система FFS була оновлена у 2011 р. французькою групою дослідження васкулітів таким чином: 1) вік >65 р.; 2) симптоми з боку серця; 3) залучення ШКТ; 4) ниркова недостатність, що характеризується креатиніном сироватки крові >150 ммоль/л; 5) відсутність проявів з боку ЛОР-органів. Кожен із факторів – це один бал, тому за новою версією FFS 0, 1 і 2 асоціюється із показником смертності через п'ять років відповідно 9%, 21% і 40%<sup>(429)</sup>. Подальше дослідження показало, що вік >65 років був єдиним фактором, що асоціювався із вищим показником смерті в періоді спостереження<sup>(427)</sup>.

#### Системна терапія

ІУ більшості пацієнтів хворобу беруть під контроль за допомогою імуносупресивної терапії, зазвичай це пероральний преднізолон +/- цитотоксичні препаратами, такі як імпульсна терапія циклофосфамідом, азатіоприн, мікофенолату мофетил та метотрексат в залежності від тяжкості захворювання при зверненні до лікаря. Пацієнтів без поганих прогностичних факторів часто можна лікувати лише глюкокортикоїдами. Додаткові системні види терапії – це внутрішньовенний імуноглобулін, лефлуномід, анти-ФНПа, інтерферон-а і плазмаферез<sup>(430)</sup>.

Зараз часто у тих ANCA-позитивних пацієнтів, у яких є залучення нирок або рефрактерним захворюванням, застосовують ритуксимаб, хоча докази не такі вагомі як при ГПА<sup>(394, 431-434)</sup>, можуть допомогти й інші нові біологічні препарати, напр., моноклональні антитіла анти-IL 5 (меполізумаб)<sup>(435-437)</sup> або анти-IgE (омалізумаб)<sup>(438, 439)</sup>.

#### Назальна терапія

Основою лікування є лужні/сольові назальні іригації, місцеві інтраназальні кортикостероїди і назальні лубриканти (Рівень IV).

Ендоскопічна хірургія може бути успішною у тих пацієнтів, у кого ХРС із назальними поліпами не відповідає на системну та місцеву терапію кортикостероїдами. За даними літератури кількість хірургічних випадків ЕГПА мала<sup>(440)</sup>, хірургічне втручання часто асоціюється із високим показником рецидивів, хоча пацієнти все одно можуть отримати полегшення<sup>(422)</sup>. У деяких пацієнтів утворюються мукоцеле в навколоносових пазухах, які теж можна видаляти ендоскопічно. В серії із 25 пацієнтів 48% виконали ендоскопічну хірургію пазух, часто неодноразово<sup>(410)</sup>.

#### **8.7.4. Саркоїдоз**

##### **8.7.4.1. Визначення**

Саркоїдоз – це хронічне мультисистемне запальне захворювання невідомої етіології, що характеризується неказеозними гранульомами. Вважається, що вперше описав його Бен'є у 1889 р., який ввів термін «lupus pernio» (озяблений вовчак) стосовно уражень шкіри<sup>(441)</sup>. Він зазвичай асоціюється із двосторонньою прикореневою лімфаденопатією, ураженнями легенів, очей та шкіри<sup>(411, 442)</sup>.

##### **8.7.4.2. Епідеміологія**

Частота нових випадків, скоригована на вік, складає 11 на 100 000 населення для білої раси, частіше зустрічається у північній Європі (Швеція, Ісландія), уражає за розрахунками 20/100 000 населення на відміну від 1,3/100 000 у Японії У Сполучених Штатах він більш поширений серед афро-американців ніж серед білих (35,5/100 000 порівняно з 10,9/100000). Удвічі частіше зустрічається у жінок ніж у чоловіків, у них так захворюваність, смертність та позалегенева залучення. Піку показник частоти сягає у третій – четвертій декаді життя, другий пік у жінок - 45-65 років, хоча захворювати можуть особи будь-якого віку<sup>(443, 444)</sup>.

##### **8.7.4.3. Патолофізіологія**

Етіологія цього стану залишається невідомою. Ймовірно, це перебільшена імунна відповідь на невідомий антиген, пропонували широку низку різних чинників. Сюди входять інфекційні збудники, такі як мікобактерії чи пропіонібактерії, хімічні речовини (берилій і цирконій), пилок сосни та арахісовий пил<sup>(445)</sup>.

Це одне із небагатьох легеневих захворювань, що частіше зустрічається не у курців. Робота по розбиранню завалів Всесвітнього Торгового центру після 9.11.2001 асоціювалась із розвитком саркоїдозу<sup>(446)</sup>.

Воно асоціюється із клітинно-опосередкованими порушеннями та порушеннями гуморального імунітету. Т-клітини відіграють центральну роль: відбувається накопичення CD4<sup>+</sup> Т-клітин, вивільнення, після чого йде утворення неказеозних гранульом. Може спостерігатися зворотне співвідношення CD4<sup>+</sup>/ CD8<sup>+</sup>. Цитокіни TNF, такі як інтерферон, підвищуються, те саме стосується фактору некрозу пухлини (ФНП). Спостерігається гіперреактивність В-клітин і продукція імуноглобуліну. При легеновому саркоїді підвищуються глікопротеїн KL-6 і білок сурфактант D<sup>(447)</sup>, вважається, що певну роль також грають клітини Th17<sup>(448)</sup>.

##### **8.7.4.4. Діагностика і диференційний діагноз**

###### **Клінічна (Таблиця 8.7.2.)**

Саркоїдоз – це класичне мультисистемне захворювання, тому проявляється воно може у різний спосіб. Ризик залучення різних органів можна оцінити за допомогою Інструменту оцінки органів при саркоїдозі WASOG<sup>(449)</sup> або нещодавно розробленого методу взаємозв'язку генотипу і фенотипу, запропонованого в дослідженні по саркоїдозу<sup>(450)</sup>.

Однак це захворювання також може бути і безсимптомним, його можуть виявляти випадково, напр., при візуалізаційних дослідженнях органів грудної клітини (5%).

За даними деяких досліджень у практично 95% пацієнтів це захворювання уражає нижні дихальні шляхи<sup>(451)</sup>. Верхні дихальні шляхи уражаються нечасто<sup>(452)</sup> - приблизно у 3-4% пацієнтів із генералізованих захворюванням. Що характерно, з боку носа спостерігається закладеність, кірки та кровотеча<sup>(445, 453-455)</sup>. Також є повідомлення про розвиток назальних поліпів та перфорації перегородки носа, що призводить до сідлоподібної деформації носа<sup>(411, 456-458)</sup>. *Lupus pernio* зовнішнього носа, обличчя та вух часто супроводжує синусоназальний саркоїдоз<sup>(451)</sup>. Також можуть уражатися вуха, рот і гортань<sup>(459-461)</sup>.

В серії 148 випадків доведеного саркоїду, коли пацієнтів скерували до ЛОР-спеціаліста, близько 90% страждали від закладеності носа, у двох третин були кірки. Кровотеча або сочіння крові уражає 40%, близько у чверті спостерігається біль в ділянці обличчя. Аносмія може виникати внаслідок механічної обструкції нюхової і/або нейросенсорної зони<sup>(453)</sup>. Високоспецифічною ознакою саркоїдного риносинуситу є співіснування хронічного риносинуситу і двох із наступних ознак: кірки в носі, аносмія і носова кровотеча<sup>(454)</sup>. Це означає, що багато цих пацієнтів можуть звертатись до ЛОР-спеціалістів, але так як і у разі інших гранульоматозних захворювань, їх можуть не діагностувати. Якщо розглядати це питання в конкретному контексті, то діагноз назального саркоїду був виставлений 23 пацієнтам з 5000 з «хронічним риносинуситом», що звернулись до однієї з ЛОР-клінік, інші клініки мають такий самий досвід<sup>(459, 460, 462, 463)</sup>.

На ендоскопічному обстеженні слизову носа описують як «малинова шкіра» з малими блідими гранульомами, «розсипаними» по еритематозній та гранулярній слизовій<sup>(411, 460)</sup>. Ця картина може бути змазаною вираженими кірками, кінець кінцем може виникнути атрофія. У порожнині носа нижня носова раковина та прилегла перегородка носа можуть особливо уражатися вузликвою гіпертрофією. Однак уражатись також можуть будь-яка з навколоносових пазух, носоглотка, м'яке піднебіння, гортаноглотка і присінок гортані.

Таблиця 8.7.1. Класифікація васкулітів, прийнята Міжнародним Консенсусом Chapel Hill на конференції по номенклатурі васкулітів у 2012 р.<sup>(329)</sup>.

**Васкуліт великих судин**

- артеріт Такаясу
- гігантоклітинний артеріт

**Васкуліт судин середнього калібру**

- вузликовий поліартеріт
- хвороба Кавасаки

**Васкуліт дрібних судин**

васкуліт, асоційований з антитілами до цитоплазми нейтрофілів (ANCA):

- мікроскопічний поліангіт
- гранульоматозний поліангіт (Вегенера)
- еозинофільний гранульоматоз із поліангітом (Черджа-Стросс)

васкуліт, асоційований з імунними комплексами:

- хвороба, асоційована з антитілами до базальної мембрани
- кріоглобулінемічний васкуліт дрібних судин шкіри
- IgA-асоційований васкуліт (Шенлейна-Геноха)
- гіпокомплементемічний уртикарний васкуліт (анти-C1q-асоційований васкуліт)

**Васкуліт судин різного калібру**

- васкуліт при хворобі Бехчета
- васкуліт при синдромі Когана

**Моноорганний васкуліт**

- шкірний лейкоцитокластичний васкуліт
- шкірний васкуліт
- первинний васкуліт центральної нервової системи
- ізольований аортит

– інші

#### Васкуліт при системному захворюванні

- васкуліт при СЧВ (вовчаковий васкуліт)
- ревматоїдний васкуліт
- саркоїдальний васкуліт
- інші

#### Васкуліт ймовірної етіології

- HCV-асоційований кріоглобулінемічний васкуліт
- HBV-асоційований васкуліт
- сифілітичний аортит
- васкуліт, асоційований з відкладенням імунних комплексів
- медикаментозний ANCA-асоційований васкуліт
- васкуліт, асоційований з новоутвореннями
- інші

Таблиця 8.7.2. Симптоми, пов'язані із залученням різних систем до гранульоматозу із поліангіїтом (ГПА) і саркоїдозу.

	ГПА	ЕГПА	Саркоїд
<b>Вухо</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оталгія, оторея, кондуктивна та нейросенсорна глухота</li> <li>• Запаморочення</li> <li>• Дзвін у вухах</li> <li>• Хронічний отит середнього вуха</li> <li>• Отит зовнішнього вуха</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оталгія, оторея, кондуктивна та нейросенсорна глухота</li> <li>• Серозний отит середнього вуха, мастоїдит, параліч лицьового нерва</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейросенсорна та кондуктивна глухота</li> <li>• Вестибулярна дисфункція</li> <li>• Параліч лицьового нерва</li> </ul>
<b>Ніс та горло</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назальна обструкція</li> <li>• Кірки</li> <li>• Кровотеча</li> <li>• Рінорея</li> <li>• Біль в ділянці обличчя, втрата нюху</li> <li>• Риносинусит</li> <li>• Перфорація перегородки</li> <li>• Зовнішня «сідлоподібна» деформація</li> <li>• Спайки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назальна обструкція (95%)</li> <li>• Кірки (75%)</li> <li>• Кровотеча (60%)</li> <li>• Рінорея (95%)</li> <li>• Біль в ділянці обличчя, втрата нюху (90%)</li> <li>• Чхання (80%)</li> <li>• Перфорація перегородки (рідко) ХРСзНП (70%), ХРСбезНП (54%)</li> <li>• Алергічний риніт (43%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назальна обструкція (90%)</li> <li>• Кірки (66%)</li> <li>• Виділення з кров'ю (40%)</li> <li>• Біль в ділянці обличчя (25%)</li> <li>• Аносмія (70%)</li> <li>• Перфорація перегородки</li> <li>• «Малинова шкіра», вузлики на слизовій носа</li> <li>• Кістки носа – збіднення кісток на вапно і інфільтрація в м'які тканини, спайки</li> </ul>
<b>Ротова порожнина</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Язви</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Параліч черепних нервів</li> </ul>



	ГПА	ЕГПА	Саркоїд
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гінгівіт</li> <li>Свищ</li> <li>Параліч черепних нервів</li> </ul>		
<b>Гортань</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Захриплість, стридор</li> <li>Параліч голосових зв'язок</li> <li>Стеноз підзв'язкового простору та трахеї</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Захриплість, стридор</li> <li>Гранульоми та стеноз присінку гортані</li> <li>Параліч голосових зв'язок</li> </ul>
<b>Нижні дихальні шляхи</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Диспное, плевритний біль, кровохаркання</li> <li>Легеневі інфільтрати, вузлики, абсцеси та кровотеча</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Астма (~100%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Легеневі інфільтрати, вузлики, бронхоектаз, потовщення стінки бронхів</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Диспное, кашель, біль в грудній клітині, свистяче дихання (50-95%)</li> <li>Кровохаркання (рідко)</li> <li>Легеневі інфільтрати</li> <li>Прикоренева лімфаденопатія (+ гарячка, поліартралгії = синдром Лефгрена, в основному скандинави)</li> </ul>
<b>Очі</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Проптоз, біль, втрата зору, епіфора</li> <li>Склерит, епісклерит, ретиніт, ретроорбітальна гранульома</li> </ul>	Рідко	<ul style="list-style-type: none"> <li>Епіфора, почервоніння, біль в очах, фотофобія, «сухе» око, втрата зору</li> <li>Передній та задній увеїт, іридоцикліт, кератокон'юнктивіт, бляшки на склерах</li> <li>Збільшення слъзних залоз</li> </ul>
<b>Серце</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аритмії</li> <li>Перикардіальний випіт</li> <li>Інфаркт, міокардит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Васкулітний міокардит (23-45%)</li> <li>Перикардит</li> <li>Інфаркт міокарду</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Серцева недостатність і вентрикулярна аритмія – блокада серця, раптова смерть</li> </ul>
<b>Нирки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гломерулонефрит</li> <li>Порушення функції нирок</li> <li>Ниркова недостатність</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гломерулонефрит</li> <li>Порушення функції нирок</li> <li>Ниркова недостатність</li> </ul>	
<b>ШКТ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Діарея</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Біль в животі,</li> </ul>	

	ГПА	ЕГПА	Саркоїд
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кровотеча</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>нудота, блювання, діарея, гематемезис, мелена</li> <li>Перфорація тонкого кишечника</li> </ul>	
<b>Периферична нервова система</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сенсорна чи моторна полінейропатія</li> <li>Мононеврит (10-50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сенсорна чи моторна периферична нейропатія (50-70%)</li> <li>Мононеврит, особл. малогомілкового нерву</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Поліневрит</li> <li>Периферичний мононеврит</li> <li>Мієлопатія</li> </ul>
<b>Центральна нервова система</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ураження ЦНС</li> <li>Менінгіт</li> <li>Менінгеальний васкуліт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Інтракраніальний абсцес</li> <li>Краніальні невропатії</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лімфоцитарний менінгіт</li> <li>Краніальні невропатії</li> <li>Дисфункція гіпоталамусу / гіпофізу (рідко)</li> </ul>
<b>Шкіра</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пурпура</li> <li>Підшкірні вузлики</li> <li>Незаживаючі виразки (40-50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пурпура</li> <li>Підшкірні вузлики</li> <li>Незаживаючі виразки (40-50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фіолетова висипка</li> <li>Вузлувата еритема</li> <li><i>Lupus pernio</i></li> <li>Макулопапулярні бляшки (рідко)</li> </ul>
<b>М'язи та скелет</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Артралгія</li> <li>Міалгія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Артралгія</li> <li>Міалгія</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Артралгія</li> <li>Міалгія</li> <li>Дактиліт</li> </ul>
<b>Загалом/ Інше</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гарячка</li> <li>Втрата маси тіла</li> <li>Втомлюваність</li> <li>Нічний піт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гарячка</li> <li>Втрата маси тіла</li> <li>Втомлюваність</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гарячка</li> <li>Втрата маси тіла</li> <li>Втомлюваність (45%)</li> <li>Периферична лімфаденопатія</li> <li>Паротит (синдром Херфорда)</li> <li>Гепатоспленомегалія</li> </ul>

Таблиця 8.7.3. Обстеження при гранульоматозі із поліангіїтом (ГПА), еозинофільному гранульоматозі із поліангіїтом (ЕГПА) та саркоїдозі.

	ГПА	ЕГПА	Саркоїд
<b>Кров</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• c-ANCA/PR3 (95% + при системному захворюванні; 50% + при обмеженому захворюванні)</li> <li>• p-ANCA (5% +)</li> <li>• Підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)</li> <li>• Підвищений c-реактивний білок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Еозинофілія крові (&gt;10%)</li> <li>• IgE – неспецифічне підвищення</li> <li>• p-ANCA/MPO + (у 26-48%, збільшується до 75% при залученні нирок)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гіперкальціємія (у 10-13%)</li> <li>• Гіперкальціурія (у ~30%)</li> <li>• Підвищена лужна фосфатаза</li> <li>• Підвищений ангіотензин-перетворюючий фермент (у 60-83%)</li> </ul>
<b>Візуалізація</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• КТВР грудної клітки</li> <li>• КТ пазух</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• КТВР грудної клітки</li> <li>• КТ пазух</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рентген / КТ грудної клітки</li> <li>• КТ пазух</li> </ul>
<b>Нижні дихальні шляхи</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Функція легенів</li> <li>• Спірометрія з кривою «потік-об'єм» для виключення стенозу підзв'язкового простору</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Функція легенів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тест функції легенів</li> <li>• Тест перфузії з галієм<sup>67</sup></li> <li>• Бронхо-альвеолярний лаваж</li> <li>• Бронхоскопія - біопсія</li> </ul>
<b>Серце</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка міокарду</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кардіопульмональний тест із фізичним навантаженням</li> <li>• ЕКГ</li> </ul>
<b>Нирки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналіз сечі</li> <li>• Тести ниркової функції</li> <li>• Біопсія тканин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналіз сечі</li> <li>• Тести ниркової функції</li> </ul>	
<b>Периферична нервова система</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Біопсія у разі невропатії</li> </ul>	
<b>Центральна нервова система</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• МРТ головного мозку</li> </ul>
<b>Шкіра</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Негативна туберкулінова проба у пацієнта, вакцинованого БЦЖ</li> </ul>

ГПА	ЕГПА	Саркоїд
		• Біопсія <i>lupus pernio</i>
Загалом / Інше		• ФДГ-ПЕТ КТ

### Обстеження (Таблиця 8.7.3.)

Немає остаточного тесту на саркоїд окрім позитивного результату біопсії, зазвичай це ендобронхіальна<sup>(444)</sup> біопсія або біопсія шкіри, із малих слинних залоз або лімфовузлів<sup>(411)</sup>. Класична картина - неказеозна гранульома, центральну зону якої складають щільно розташовані епітеліоїдні, гігантські клітини, CD4+ Т-клітини, оточені CD8+ Т і В-лімфоцитами і фібробластами на периферії. Спеціальне фарбування повинно дати негативний результат на мікобактерії та гриби. Варто виконати біопсію слизової носа, якщо макроскопічно вона виглядає аномальною, оскільки у більшості буде позитивний результат (91%), водночас при нормальному вигляді результат біопсії буде негативним (92%)<sup>(453)</sup>.

Дослідження крові можуть показати підвищений кальцій в крові та сечі, підвищену лужну фосфатазу і підвищений ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) сироватки крові, але жоден з цих тестів не є діагностичним (чутливість 60%; специфічність 70%).

Можна виконати й інші тести: легеневої та кардіопульмональної функції, дослідження перфузії, бронхо-альвеолярний лаваж і ЕКГ.

### Візуалізація

КТ носа та пазух часто показує неспецифічне генералізоване затемнення, схоже на те, що спостерігається при риносинуситі. Це може бути спричинено активним гранульоматозним процесом чи фіброзом після регресії і/або неспецифічним запаленням або інфекцією<sup>(461)</sup>. Окрім того можна спостерігати вузлуватість носових раковин або перегородки (21%), остеонеогенез (15%) та кісткову ерозію (8%)<sup>(464)</sup>. Кісткова ерозія в пазухах може навіть свідчити про малігнізацію.

Може спостерігатись збіднення кісток на вапно або точковий остеоліз, схожий на той, що спостерігається в кістках п'ястя та плюсни. На КТ пазух 39 пацієнтів із саркоїдом, підтвердженим на біопсії, середній показник Ланда-Маккея склав лише 6,2, але вузлуватість потовщеної слизової повинна наштовхнути на діагноз<sup>(464)</sup>.

МРТ пазух може також показати патологію, що відповідає змінам на КТ, так само покаже сканування з галієм<sup>(159)</sup> та позитрон-емісійна томографія<sup>(465)</sup>. Може спостерігатись двостороннє збільшення слъозних залоз.

Рентген ОГК та КТ легенів може показати множинні вузлики або вузликову інфільтрацію, але іноді вони можуть бути одинарними або односторонніми діаметром 1-5 см<sup>(466)</sup>.

Перфузійне сканування з галієм<sup>(159)</sup> може продемонструвати підвищене поглинання саркоїдною гранульомаю, але воно має низьку чутливість і специфічність. МРТ головного мозку може показати гранульоматозне залучення базальних менінгеальних оболонок.

Для моніторингу відповіді у тяжких випадках застосовують ФДГ-ПЕТ.

Стадії саркоїду визначають відповідно до ступеню залучення легенів<sup>(466)</sup>:

0: При візуалізації ОГК в нормі

I: Двостороння прикоренева лімфаденопатія, нормальні легеневі поля

II: Двостороння прикоренева лімфаденопатія і інфільтрати

III: Лише інфільтрати

## IV: Фіброз

### Диференційний діагноз

До диференційного діагнозу входять інші гранульоматозні захворювання, такі як сифіліс, туберкульоз, риносклерома, ГПА і ЕГПА, а також бериліоз, проказа, грибокві захворювання, хвороба котячих подряпин, низка лімфом і дифузний гранульоматоз при варіабельному некласифікованому імунодефіциті<sup>(369, 371, 462, 467)</sup>.

Підвищення ангіотензинперетворюючого ферменту в сироватці крові нашттовхує на думку про саркоїд, але він може бути підвищеним і при інших станах, напр., при туберкульозі, лімфомі, проказі та хворобі Гоше.

### 8.7.4.5. Лікування

Так само як і пацієнти із іншими васкулітами/ гранульоматозними захворюваннями, пацієнти із саркоїдозом можуть звертатись до лікарів різних спеціальностей, у тому числі до ЛОР-спеціалістів, діагноз поставити неважко, якщо включати його в диференціальну діагностику, лікувати найкраще мультидисциплінарною командою<sup>(451)</sup>. В багатьох випадках, особливо при захворюванні на 1-й стадії, захворювання може спонтанно перейти в ремісію впродовж двох років без специфічного лікування. Близько 75% можна лікувати симптоматично НПЗП. При 2-й стадії у 65% спостерігається спонтанна регресія, у пацієнтів із стадією 3 і залученням лише легенів шанс ремісії 30% і смертність 18%, водночас 85% пацієнтів із вузлуватою еритемою та гострим артритом мають спонтанну ремісію. Пацієнти із вищою стадією захворювання, про що свідчить підвищений АПФ крові та позалегенеve залучення зазвичай потребуватимуть лікування, близько у 50% може бути рецидив, у кожного десятого розвиватиметься серйозний інвалідизуючий стан<sup>(468)</sup>. Тяжкий стан із залученням серця або легенів в деяких випадках може призвести до смерті, іноді виконують трансплантацію легенів, проте майже у двох третин розвивається рецидив у алотрансплантаті<sup>(469, 470)</sup>. Моніторинг функції легенів слід проводити кожні 6-12 місяців.

### Системна терапія

Основою лікування (коли воно потрібне) залишаються пероральні кортикостероїди. Їх застосовують для стадії II та III легеневого залучення, а також для позалегенової форми із залученням критично важливих органів<sup>(468, 471)</sup>.

Гідроксихлорохін / хлорохін застосовуються при ураженнях шкіри та кісток, при неврологічному саркоїді, а також для гострої та підтримуючої терапії ОГК. Однак вони можуть спричинити токсичну дію на сітківку.

Цитотоксичні препарати, що дозволяють зменшити застосування кортикостероїдів, такі як метотрексат (щотижня), циклофосфамід і азатиоприн можна застосовувати в якості альтернативи або як додаток до системної терапії кортикостероїдами<sup>(468)</sup>.

Антагоністи ФНП-альфа, такі як інфліксімаб<sup>(468, 472-474)</sup> і талідомід<sup>(475)</sup> застосовувались при рефрактерній хворобі, в особливості при шкірній, очній, печінковій формах та при нейросаркоїдозі.

### Назальна терапія

Назальні симптоми можна знімати системною терапією<sup>(461, 476)</sup>. На додаток до неї зазвичай рекомендують стандартну місцеву терапію: сольові чи лужні іригації, спреї, краплі або лубриканти з кортикостероїдами, такі як 25% краплі з глюкозою та гліцерином, медову мазь або гель на водній основі, а також проводять регулярну санацію кірок<sup>(451)</sup> (Рівень IV).

Роль хірургічного втручання невелика, зазвичай обмежується біопсією, іноді проводиться видалення гранульоматозних мас і корекція асоційованої гіпертрофії

нижніх носових раковин<sup>(477)</sup> і ендоскопічна хірургія пазух для з'ясування походження змін на КТ та зниження потреби в системних кортикостероїдах<sup>(442, 457, 461, 462, 478)</sup>. Операція на перегородці не рекомендована, особливо якщо захворювання в активній стадії, оскільки ця процедура може призвести до її перфорації<sup>(461)</sup>. Були поодинокі випадки виконання реконструкції та шліфовки носа при персистуючому *lupus pernio*<sup>(479-481)</sup>.

### Основні тези | Що нового з часу останнього EPOS 2012

1. Слід завжди пам'ятати про можливі ANCA-асоційовані васкуліти (гранульоматоз із поліангітом (ГПА), еозинофільний гранульоматоз із поліангітом (ЕГПА) і саркоїдоз, всі вони можуть уражати верхні дихальні шляхи і проявлятися явним хронічним риносинуситом.

2. Тест ANCA став основою діагностики васкулітів, але йому бракує чутливості при обмежених формах ГПА (с-ANCA) і ЕГПА (р-ANCA).

3. Зловживання кокаїном може призводити до деструкції структур серединної лінії, що імітує ГПА.

4. При ГПА і ЕГПА системна терапія імуносупресантами в багатьох випадках замінюється прийомом ритуксимабу й іншими моноклональними антитілами.

5. Саркоїдоз – це хронічне мультисистемне запальне захворювання невідомої етіології, що характеризується неказеозною грануломою.

6. Окрім позитивної біопсії іншого доказового тесту для саркоїду немає.

7. Системні кортикостероїди залишаються основою лікування саркоїдозу, хоча застосовують також гідроксихлорохін, цитотоксичні препарати для зменшення застосування кортикостероїдів, такі як метотрексат, і антагоністи ФНП-альфа, такі як інфліксімаб.

8. При усіх вказаних станах застосовують місцеву терапію, тобто промивання носа, місцеві кортикостероїди та лубриканти.

### Список літератури:

1. Gutman M, Torres A, Keen KJ, Houser SM. Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2004;130:545-52.
2. Shen K-C, Lin Y-T, Lin C-F, Chang C-H, Yeh T-H. Allergy accelerates the disease progression of chronic rhinosinusitis. *Acta oto-laryngologica* 2019;139:75-9.
3. Huang S-WW. The risk of sinusitis in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:85-8.
4. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *International forum of allergy & rhinology* 2014;4:93-103.
5. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope.* 2018;128:2015-21.
6. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019, 10.1002/alr.22454.
7. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018;19:129.
8. Green BJ, Beezhold DH, Gallinger Z, et al. Allergic sensitization in Canadian chronic rhinosinusitis patients. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014;10:15.
9. Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. *Laryngoscope.* 2008;118:1521-7.
10. Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:283-5.
11. Benjamin MR, Stevens WW, Li N, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in an Academic Setting. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2019;7:1010-6.
12. Li QC, Cheng KJ, Wang F, Zhou SH. Role of atopy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: does an atopic condition affect the severity and recurrence of disease? *The J of laryngology and otology* 2016;130:640-4.

13. Robinson S, Douglas R, Wormald P-JJ. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology*. 2006;20:625-8.
14. Bonfils P, Avan P, Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:839-44.
15. Erbek SS, Erbek S, Topal O, Cakmak O. The Role of Allergy in the Severity of Nasal Polyposis. *American J of Rhinology*. 2007;21:686-90.
16. Ho J, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Atopy in chronic rhinosinusitis: impact on quality of life outcomes. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2019;9:501-7.
17. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. 1991.
18. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central Compartment Atopic Disease. *American J of Rhinology. & Allergy* 2017;31:228-34.
19. Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. *J of Allergy and Clinical Immunology* 2017;140:1230-9.
20. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
21. Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunological Reviews* 2017;278:145-61.
22. Lou H, Meng Y, Piao Y, Wang C, Zhang L, Bachert C. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:350-6.
23. Kato A. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Diseases. *Chest* 2019, 10.1016/j.chest.2019.04.101.
24. Wang B-F, Cao P-P, Long X-B, et al. Distinct mucosal immunopathologic profiles in atopic and nonatopic chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Central China. *International forum of allergy & rhinology* 2016;6:1013-9.
25. Zhang J, Chen J, Robinson C. Cellular and Molecular Events in the Airway Epithelium Defining the Interaction Between House Dust Mite Group 1 Allergens and Innate Defences. *International journal of molecular sciences* 2018;19:3549.
26. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy* 2017;7:22.
27. Smurthwaite L, Durham SR. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:231-8.
28. Wise SK, Ahn CN, Schlosser RJ. Localized immunoglobulin E expression in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2009;17:216-22.
29. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005;60:71-9.
30. Schryver ED, Devuyst L, Derycke L, et al. Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. *Allergy, asthma & immunology research* 2015;7:321-31.
31. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. *Allergy* 2018;73:837-50.
32. White LJ, Rotella MR, DelGaudio JM. Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease. *International forum of allergy & rhinology* 2014;4:376-80.
33. Brunner JP, Jawad BA, McCoul ED. Polypoid Change of the Middle Turbinate and Paranasal Sinus Polyposis Are Distinct Entities. *Otolaryngology– Head and Neck Surg*. 2017;157:519-23.
34. Kirtsreesakul V. Role of allergy in the therapeutic response of nasal polyps. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2002;20:141-6.
35. DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, Nguyen SA, Soler ZM. Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2014;28:145-50.
36. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J of Allergy and Clinical Immunology* 2015;136:1186-205.e78.
37. Nayan S, Alizadehfard R, Desrosiers M. Humoral Primary Immunodeficiencies in Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2015;15:46.
38. Schwitzguebel AJ-P, Jandus P, Lacroix J-SS, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J of Allergy & Clinical Immunology* 2015;136:1523-31.
39. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham- Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012;119:1650-7.
40. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J of clinical immunology* 2018;38:96-128.
41. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2016;4:38-59.
42. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:163-77.
43. Frieri M. Good's syndrome, CVID, and selective antibody deficiency in patients with chronic rhinosinusitis. *Current allergy and asthma reports* 2014;14:438.

44. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2018;14:61.
45. Gill PK, Betschel SD. Timing of infections in patients with primary immunodeficiencies treated with intravenous immunoglobulin (IVIg). *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:35.
46. Walsh JE, Gurrola JG, Graham SM, Mott SL, Ballas ZK. Immunoglobulin replacement therapy reduces chronic rhinosinusitis in patients with antibody deficiency. *International forum of allergy & rhinology* 2017;7:30-6.
47. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007;27:308-16.
48. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders. *J Allergy and Clin Immunol. : In Practice* 2013;1:573-82.
49. Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kilic S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *Turk J Pediatr.* 2005;47(3):239-46
50. Kashani S, Carr TF, Grammer LC, et al. Clinical Characteristics of Adults With Chronic Rhinosinusitis and Specific Antibody Deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;3:236-42.
51. Khalid AN, Mace JC, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:230-3.
52. Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, Lorenzo L, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Primary vs. secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. *PloS one* 2014;9:e100324.
53. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab- associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J of autoimmunity* 2015;57:60-5.
54. Iacovou E, Vlastarakos PV, Papacharalampous G, Kampessis G, Nikolopoulos TP. Diagnosis and treatment of HIV-associated manifestations in otolaryngology. *Infectious disease reports* 2012;4:e9.
55. Hajjij A, Mace JC, Soler ZM, Smith TL, Hwang PH. The impact of diabetes mellitus on outcomes of endoscopic sinus surgery: a nested case-control study. *International forum of allergy & rhinology* 2015;5:533-40.
56. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology.* 2019;57:32-42.
57. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy* 2017;72:1297-305.
58. Valiulis A, Bousquet J, Veryga A, et al. Vilnius Declaration on chronic respiratory diseases: multisectoral care pathways embedding guided self-management, mHealth and air pollution in chronic respiratory diseases. *Clin Transl Allergy* 2019;9:7.
59. Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. *Rhinology.* 2019;57:43-8.
60. Massoth L, Anderson C, McKinney KA. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci (Basel)* 2019;7.
61. Yang M, Chen H, Zhang Y, et al. Long-term use of inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Inhalation Toxicology* 2017;29:219-26.
62. Hakansson K, Konge L, Thomsen SF, Backer V, von Buchwald C. Sinonasal inflammation in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2013;42:1402-11.
63. Kariya S, Okano M, Oto T, et al. Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. *J Laryngol. Otol.* 2014;128:255- 62.
64. Tomisa G, Horvath A, Szalai Z, Muller V, Tamasi L. Prevalence and impact of risk factors for poor asthma outcomes in a large, specialist-managed patient cohort: a real-life study. *J Asthma Allergy* 2019;12:297-307.
65. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, et al. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate- to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019, 10.1016/j.jaip.2019.07.016.
66. Somani SN, Kwah JH, Yeh C, et al. Prevalence and characterization of chronic rhinosinusitis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis at a tertiary care center in the United States. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9:1424-9.
67. Handley E, Nicolson CH, Hew M, Lee AL. Prevalence and Clinical Implications of Chronic Rhinosinusitis in People with Bronchiectasis: A Systematic Review. *J Allergy and Clin Immunol. : In Practice* 2019;7:2004-12.e1.
68. Aarab R, Vijverberg SJH, Prins M, et al. Prevalence of and factors associated with adult-onset asthma in different ethnic groups: The HELIUS study. *Respir Med* 2019;150:113-9.
69. Grossman NL, Ortega VE, King TS, et al. Exacerbation- prone asthma in the context of race and ancestry in Asthma Clinical Research Network trials. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1524-33.
70. Banoub RG, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Relationship between chronic rhinosinusitis exacerbation frequency and asthma control. *Laryngoscope.* 2018;128:1033-8.
71. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;53.



72. Singh U, Wangia-Anderson V, Bernstein JA. Chronic Rhinitis Is a High-Risk Comorbidity for 30-Day Hospital Readmission of Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy and Clin Immunol. : In Practice* 2019;7:279-85.e6.
73. Yang X, Xu Y, Jin J, Li R, Liu X, Sun Y. Chronic rhinosinusitis is associated with higher prevalence and severity of bronchiectasis in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:655-62.
74. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy* 2008;63:261-7.
75. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394:1638-50.
76. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:589-96.e3.
77. Tiotiu A, Oster JP, Roux P, et al. Omalizumab's effectiveness in severe allergic asthma and nasal polyps: a real-life study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019, 10.18176/jiaci.0391:0.
78. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:858-65.
79. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
80. Hens G, Bobic S, Reekmans K, Ceuppens JL, Hellings PW. Rapid systemic uptake of allergens through the respiratory mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:472-4.
81. Steelant B, Seys SF, Boeckxstaens G, Akdis CA, Ceuppens JL, Hellings PW. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. *Rhinology*. 2016;54:195-205.
82. Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, et al. Selective nasal allergen provocation induces substance P-mediated bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:517-23.
83. Kim Y-C, Won H-K, Lee JW, et al. Staphylococcus aureus Nasal Colonization and Asthma in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of allergy and clinical immunologyIn practice* 2019;7:606-15.e9.
84. Hellings PW, Hens G, Meyts I, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to Staphylococcus aureus enterotoxin B. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1063-71.
85. De Boeck I, Wittouck S, Martens K, et al. Anterior Nares Diversity and Pathobionts Represent Sinus Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. *mSphere* 2019;4:e00532-19.
86. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:527-34.
87. Hellings PW, Prokopakis EP. Global airway disease beyond allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:143-9.
88. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy* 2018;8:32.
89. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2013;3:788-94.
90. Schlosser RJ, Smith TL, Mace J, Soler ZM. Asthma quality of life and control after sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2017;72:483-91.
91. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-90.
92. Morrissey DK, Bassiouni A, Psaltis AJ, Naidoo Y, Wormald PJ. Outcomes of revision endoscopic modified Lothrop procedure. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:518-22.
93. Cashman SM, Patino A, Delgado MG, Byrne L, Denham B, De Arce M. The Irish cystic fibrosis database. *J of medical genetics* 1995;32:972-5.
94. Schwartz M, Sorensen N, Brandt NJ, Hogdall E, Holm T. High incidence of cystic fibrosis on The Faroe Islands: a molecular and genealogical study. *Human Genetics* 1995;95:703-6.
95. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clinical microbiology reviews* 2002;15:194-222.
96. Aanaes K, Johansen HK, Skov M, et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients - can chronic lung infections be postponed? *Rhinology*. 2013;51:222-30.
97. Markussen T, Marvig RL, Gomez-Lozano M, et al. Environmental Heterogeneity Drives Within-Host Diversification and Evolution of *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio* 2014;5:e01592-14.
98. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:535-40.
99. Pletcher SD, Goldberg AN, Cope EK. Loss of Microbial Niche Specificity Between the Upper and Lower Airways in Patients With Cystic Fibrosis. *Laryngoscope*. 2019;129:544-50.
100. Johansen HK, Aanaes K, Pressler T, et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros* 2012;11:525- 31.

101. Aanaes K, Rickelt LF, Johansen HK, et al. Decreased mucosal oxygen tension in the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:114-20.
102. Aanaes K, Eickhardt S, Johansen HK, et al. Sinus biofilms in patients with cystic fibrosis: is adjusted eradication therapy needed? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:2291-7.
103. Dohrt F, Hentschel J, Fischer N, et al. Reduced effect of intravenous antibiotic treatment on sinonasal markers in pulmonary inflammation. *Rhinology*. 2015;53:249-59.
104. Kim RJT, Park L, Wood AJ, Yin T, Jain R, Douglas RG. Chronic rhinosinusitis and cystic fibrosis: the interaction between sinus bacteria and mucosal immunity. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2015;5:380-5.
105. Orlandi RR, Wiggins RH. Radiological Sinonasal Findings in Adults with Cystic Fibrosis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2009;23:307-11.
106. Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ, Nuijsink M, van Aalderen WM, Heijerman HG. CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016;15:816-24.
107. Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. *Eur Radiol* 2003;13:1451-60.
108. Sheikh SI, Handly B, Ryan-Wenger NA, et al. Novel Computed Tomography Scoring System for Sinus Disease in Adults With Cystic Fibrosis. *Ann Otol. Rhinol Laryngol*. 2016;125:838-43.
109. Rasmussen J, Aanaes K, Norling R, Nielsen KG, Johansen HK, von Buchwald C. CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients. *J Cyst Fibros* 2012;11:93-9.
110. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:619-24.
111. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:519-24.
112. Schraven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumenstock G, Koitschev A. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:181-6.
113. Steinke JW, Payne SC, Chen PG, Negri J, Stelow EB, Borish L. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. *Ann Otol. Rhinol Laryngol*. 2012;121:579-86.
114. Taylor RJ, Miller JD, Rose AS, et al. Comprehensive quality of life outcomes for pediatric patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2014;52:327-33.
115. King VvB. Upper Respiratory Disease, Sinusitis, and Polyposis. *Clinical reviews in allergy* 1991;9:143-57.
116. Berkhout MC, van Rooden CJ, Rijntjes E, Fokkens WJ, el Bouazzaoui LH, Heijerman HG. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J Cyst Fibros* 2014;13:442-8.
117. Morlacchi LC, Greer M, Tudorache I, et al. The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018;20:e12924.
118. Bock JM, Schien M, Fischer C, et al. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:167-74.
119. Kreicher KL, Bauschard MJ, Clemmens CS, Riva CM, Meyer TA. Audiometric assessment of pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:383-90.
120. Kovell LC, Wang J, Ishman SL, Zeitlin PL, Boss EF. Cystic Fibrosis and Sinusitis in Children: Outcomes and Socioeconomic Status. *Otolaryngology– Head and Neck Surg*. 2011;145:146-53.
121. Calton JB, Koripella PC, Willis AL, Le CH, Chiu AG, Chang EH. Paranasal sinus size is decreased in CFTR heterozygotes with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:256-60.
122. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017;181s:S4-S15.e1.
123. Mastella G, Zanolla L, Castellani C, et al. Neonatal Screening for Cystic Fibrosis: Long-Term Clinical Balance. *Pancreatol* 2001;1:531-7.
124. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr* 2005;147:S57-63.
125. Manji J, Thamboo A, Tacey M, Garnis C, Chadha NK. The presence of Interleukin-13 in nasal lavage may be a predictor of nasal polyposis in pediatric patients with cystic fibrosis. *Rhinology*. 2018;56:261-7.
126. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* 2013;1:158-63.
127. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006;130:1441-7.
128. Ferril GR, Nick JA, Getz AE, et al. Comparison of radiographic and clinical characteristics of low-risk and high-risk cystic fibrosis genotypes. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:915-20.
129. Abuzeid WM, Song C, Fastenberg JH, et al. Correlations between cystic fibrosis genotype and sinus disease severity in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2018;128:1752-8.
130. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest* 2012;122:4145-59.
131. Adappa ND, Workman AD, Hadjiliadis D, et al. T2R38 genotype is correlated with sinonasal quality of life in homozygous DeltaF508 cystic fibrosis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:356-61.
132. Potash AE, Wallen TJ, Karp PH, et al. Adenoviral gene transfer corrects the ion transport defect in the sinus epithelia of a porcine CF model. *Mol Ther* 2013;21:947-53.

133. Wagner JA, Nepomuceno IB, Messner AH, et al. A phase II, double-blind, randomized, placebo- controlled clinical trial of tgAAVCF using maxillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with anrostomies. *Human gene therapy* 2002;13:1349-59.
134. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18825-30.
135. US Food and Drug Administration. FDA expands approved use of Kalydeco to treat additional mutations of cystic fibrosis. 2017. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-approved-use-kalydeco-treat-additional-mutations-cystic-fibrosis>. 29 August 2019.
136. European Medicines Agency. Kalydeco. 2012. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>. 29 August 2019.
137. Stevens EM, Vldar EK, Alanin MC, Christensen ST, von BuchwaldC, Milla C. Ciliary Localization of the Intraflagellar Transport Protein IFT88 is Disrupted in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;62(1):120-123.
138. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010;363:1991-2003.
139. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:836-42.
140. McCormick J, Cho DY, Lampkin B, et al. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9:292-7.
141. Chang EH, Tang XX, Shah VS, et al. Medical reversal of chronic sinusitis in a cystic fibrosis patient with ivacaftor. *International forum of allergy & rhinology* 2015;5:178-81.
142. Vreede CL, Berkhout MC, Sprij AJ, Fokkens WJ, Heijerman HGM. Ivacaftor and sinonasal pathology in a cystic fibrosis patient with genotype deltaF508/S1215N. *J Cyst Fibros* 2014;14:412-3.
143. Cho DY, Lim DJ, Mackey C, et al. Ivacaftor, a Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator, Enhances Ciprofloxacin Activity Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Rhinol Allergy* 2019;33:129-36.
144. Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, et al. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2014;13:515-9.
145. Philpott CM, Smith R, Davies-Husband CR, et al. Exploring the association between ingestion of foods with higher potential salicylate content and symptom exacerbation in chronic rhinosinusitis. Data from the National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.027.
146. Ayoub N, Thamboo A, Habib A-R, Nayak JV, Hwang PH. Determinants and outcomes of upfront surgery versus medical therapy for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017;7:450-8.
147. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. *Archives of otolaryngology-- head & neck surgery* 2005;131:1097- 101.
148. Mainz JG, Schumacher U, Schadlich K, et al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis - Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Cyst Fibros* 2016;15:e57-e66.
149. Lee VS, Davis GE. Culture-directed topical antibiotic treatment for chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy* 2016;30:414-7.
150. Berkhout MC, van Velzen AJ, Touw DJ, de Kok BM, Fokkens WJ, Heijerman HGM. Systemic absorption of nasally administered tobramycin and colistin in patients with cystic fibrosis. *The J of antimicrobial chemotherapy* 2014;69:3112-5.
151. Cho DY, Lim DJ, Mackey C, et al. In-vitro evaluation of a ciprofloxacin- and ivacaftor-coated sinus stent against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9:486- 92.
152. Fong SA, Drilling A, Morales S, et al. Activity of Bacteriophages in Removing Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:418.
153. Hashemi MM, Holden BS, Taylor MF, et al. Antibacterial and Antifungal Activities of Poloxamer Micelles Containing Ceragenin CSA-131 on Ciliated Tissues. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2018;23:596.
154. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 10.1002/14651858.CD008253.pub4:CD008253.
155. Liang J, Higgins T, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, Lin SY. Medical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124:1308-13.
156. Tumin D, Hayes D, Kirkby SE, Tobias JD, McKee C. Safety of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis. *International J of Pediatric Otorhinolaryngology* 2017;98:25-8.
157. Alanin MC, Aanaes K, Hoiby N, et al. Sinus surgery postpones chronic Gram-negative lung infection: cohort study of 106 patients with cystic fibrosis. *Rhinology*. 2016;54:206-13.
158. Virgin FW, Rowe SM, Wade MB, et al. Extensive surgical and comprehensive postoperative medical management for cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:70-5.
159. Vital D, Hofer M, Benden C, Holzmann D, Boehler A. Impact of Sinus Surgery on Pseudomonas Airway Colonization, Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Survival in Cystic Fibrosis Lung Transplant Recipients. *Respiration* 2013;86:25- 31.
160. Aanaes K, Alanin MC, Nielsen KG, et al. The accessibility of topical treatment in the paranasal sinuses on operated cystic fibrosis patients assessed by scintigraphy. *Rhinology*. 2018;56:268- 73.

161. Rudkjobing VB, Aanaes K, Wolff TY, von Buchwald C, Johansen HK, Thomsen TR. An exploratory study of microbial diversity in sinus infections of cystic fibrosis patients by molecular methods. *J Cyst Fibros* 2014;13:645-52.
162. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Wagner Mackenzie B, Taylor MW, Douglas RG. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:230-9.
163. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;193:317-9.
164. Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1981;2:476.
165. Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal* 2016;48:1081-95.
166. Armengot Carceller M, Mata Roig M, Milara Paya X, Cortijo Gimeno J. Discinesia ciliar primaria. *Ciliopatias. Acta Otorrinolaringologica Espanola* 2010;61:149-59.
167. Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *European Respiratory Review* 2017;26:170023.
168. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatric Pulmonology* 2016;51:115-32.
169. Honore I, Burgel P-R. Primary ciliary dyskinesia in adults. *Revue des Maladies Respiratoires* 2016;33:165-89.
170. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007;92:1136-40.
171. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli M-PF, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *The European respiratory journal* 2010;36:1248-58.
172. O'Callaghan C, Chetcuti P, Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Archives of Disease in Childhood* 2010;95:51-2.
173. Ferkol TW, Puffenberger EG, Lie H, et al. Primary Ciliary Dyskinesia-Causing Mutations in Amish and Mennonite Communities. *The J of Pediatrics* 2013;163:383-7.
174. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Frontiers in Pediatrics* 2017;5:135.
175. Bush A, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2012;6:663-82.
176. Frijia-Masson J, Bassinet L, Honore I, et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2017;72:154-60.
177. Praveen K, Davis EE, Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000Prime Reports* 2015;7:36.
178. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clinics in Chest Medicine* 2016;37:449-61.
179. Bequignon E, Dupuy L, Zerah-Lancner F, et al. Critical Evaluation of Sinonasal Disease in 64 Adults with Primary Ciliary Dyskinesia. *J of Clinical Medicine* 2019;8:619.
180. Campbell R. Managing upper respiratory tract complications of primary ciliary dyskinesia in children. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2012;12:32-8.
181. Wijers CD, Chmiel JF, Gaston BM. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chronic respiratory disease* 2017;14:392-406.
182. Rogers GB, Carroll MP, Zain NMM, et al. Complexity, Temporal Stability, and Clinical Correlates of Airway Bacterial Community Composition in Primary Ciliary Dyskinesia. *J of Clinical Microbiology* 2013;51:4029-35.
183. Mall MA, Danahay H, Boucher RC. Emerging Concepts and Therapies for Mucoobstructive Lung Disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2018;15:S216-S26.
184. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *The European respiratory journal* 1997;10:2376-9.
185. Moller ME, Alanin MC, Gronhøj C, Aanaes K, Hoiby N, von Buchwald C. Sinus bacteriology in patients with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A systematic review. *American J of Rhinology. & Allergy* 2017;31:293-8.
186. Alanin MC, Johansen HK, Aanaes K, et al. Simultaneous sinus and lung infections in patients with primary ciliary dyskinesia. *Acta Otolaryngol.* 2015;135:58-63.
187. Arndal E, Johansen HK, Haagensen JAJ, et al. Primary ciliary dyskinesia patients have the same *P. aeruginosa* clone in sinuses and lungs. *European Respiratory J* 2019, 10.1183/13993003.01472-2019:1901472.
188. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009;34:1264-76.
189. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Archives of Disease in Childhood* 2014;99:850-6.
190. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary Ciliary Dyskinesia. *American J of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;169:459-67.
191. O'Callaghan C, Rutman A, Williams GM, Hirst RA. Inner dynein arm defects causing primary ciliary dyskinesia: repeat testing required. *European Respiratory J* 2011;38:603-7.
192. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *American J of Respiratory & Critical Care Medicine* 2013;188:913-22.
193. Hirst RA, Jackson CL, Coles JL, et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One* 2014;9:e89675.

194. Karadag B, James AJ, Gultekin E, Wilson NM, Bush A. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. *The European respiratory journal* 1999;13:1402- 5.
195. Meng Q-H, Springall DR, Bishop AE, et al. Lack of inducible nitric oxide synthase in bronchial epithelium: a possible mechanism of susceptibility to infection in cystic fibrosis. *The J of Pathology* 1998;184:323-31.
196. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Annals of the American Thoracic Society* 2013;10:574-81.
197. Pifferi M, Bush A, Caramella D, et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2011;37:566-71.
198. Parsons DS, Greene BA. A treatment for primary ciliary dyskinesia: efficacy of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1993;103:1269-72.
199. Mygind N, Pedersen M. Nose-, sinus- and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;127:96- 101.
200. Alanin MC, Aanaes K, Hoiby N, et al. Sinus surgery can improve quality of life, lung infections, and lung function in patients with primary ciliary dyskinesia. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017;7:240-7.
201. Buzina W, Braun H, Freudenschuss K, Lackner A, Habermann W, Stammlerberger H. Fungal biodiversity-- as found in nasal mucus. *Med Mycol* 2003;41:149-61.
202. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope*. 2009;119:1809-18.
203. Toussain G, Botterel F, Alsamad IA, et al. Sinus fungal balls: characteristics and management in patients with host factors for invasive infection. *Rhinology*. 2012;50:269-76.
204. Orlandi RR, Marple BF. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;143:611-3.
205. Grosjean P, Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:461-70.
206. Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha KS. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:1070-5.
207. Nomura K, Asaka D, Nakayama T, et al. Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. *Int J Otolaryngol*. 2013;2013:731640.
208. Jung JH, Cho GS, Chung YS, Lee BJ. Clinical characteristics and outcome in patients with isolated sphenoid sinus aspergilloma. *Auris Nasus Larynx* 2013;40:189-93.
209. Shin JM, Baek BJ, Byun JY, Jun YJ, Lee JY. Analysis of sinonasal anatomical variations associated with maxillary sinus fungal balls. *Auris Nasus Larynx* 2016;43:524-8.
210. Knisely A, Holmes T, Barham H, Sacks R, Harvey R. Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2017;38:237-43.
211. Seo MY, Lee SH, Ryu G, et al. Clinical pattern of fungal balls in the paranasal sinuses: our experience with 70 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:1035-8.
212. Mensi M, Piccioni M, Marsili F, Nicolai P, Sapelli PL, Latronico N. Risk of maxillary fungus ball in patients with endodontic treatment on maxillary teeth: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:433-6.
213. Park GY, Kim HY, Min JY, Dhong HJ, Chung SK. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010;3:136-40.
214. Oshima H, Nomura K, Sugawara M, Arakawa K, Oshima T, Katori Y. Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2014;232:201-6.
215. Nicolai P, Mensi M, Marsili F, et al. Maxillary fungus ball: zinc-oxide endodontic materials as a risk factor. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35:93-6.
216. Tsai TL, Guo YC, Ho CY, Lin CZ. The role of ostiomeatal complex obstruction in maxillary fungus ball. *Otolaryngology - Head & Neck Surg*. 2006;134:494-8.
217. Cavada M, Wong E, Orgain CA, et al. Fungal ball of the maxillary sinus and persistent sinus dysfunction after antrostomy. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(4):102541.
218. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. *J Craniofac Surg*. 2018;29:e44-e7.
219. Michel J, Radulesco T, Mancini J, et al. Maxillary sinus volume: new physiopathological data in fungal ball genesis? A retrospective study. *Clin Otolaryngol*. 2017;42:831-6.
220. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg*. 1997;123:1181-8.
221. Chen JC, Ho CY. The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:117-9.
222. Lee JS, Shin SY, Lee KH, Kim SW, Cho JS. Change of prevalence and clinical aspects of fungal ball according to temporal difference. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1673-7.
223. Seo YJ, Kim J, Kim K, Lee JG, Kim CH, Yoon JH. Radiologic characteristics of sinonasal fungus ball: an analysis of 119 cases. *Acta Radiol* 2011;52:790-5.
224. Yamauchi T, Tani A, Yokoyama S, Ogawa H. Assessment of non-invasive chronic fungal rhinosinusitis by cone beam CT: comparison with multidetector CT findings. *Fukushima J Med Sci* 2017;63:100-5.
225. Palacios E, Jones W, Alvernia J. Sinonasal mycetoma. *Ear Nose Throat J* 2008;87:606-8.

226. Bowman J, Panizza B, Gandhi M. Sphenoid sinus fungal balls. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2007;116:514-9.
227. Botturi A, Salmaggi A, Pollo B, Lamperti E, Erbetta A, Boiardi A. Meningitis following relapsing painful ophthalmoplegia in aspergillus sphenoidal sinusitis: a case report. *Neurol Sci* 2006;27:284-7.
228. Hendriks T, Leedman S, Quick M, Acharya A. Non-invasive fungal sinusitis resulting in multiple cranial nerve neuropathies. *BMJ Case Rep* 2019;12.
229. Eloy P, Grenier J, Pirllet A, Poirrier AL, Stephens JS, Rombaux P. Sphenoid sinus fungall ball: a retrospective study over a 10- year period. *Rhinology.* 2013;51:181-8.
230. Klossek JM, Peloquin L, Friedman WH, Ferrier JC, Fontanel JP. Diffuse nasal polyposis: postoperative long-term results after endoscopic sinus surgery and frontal irrigation. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997;117:355-61.
231. Sawatsubashi M, Murakami D, Umezaki T, Komune S. Endonasal endoscopic surgery with combined middle and inferior meatal antrostomies for fungal maxillary sinusitis. *J Laryngol. Otol.* 2015;129 Suppl 2:S52-5.
232. Nomura K, Ikushima H, Ozawa D, et al. Endoscopic Modified Medial Maxillectomy for Fungal Ball of the Hypoplastic Maxillary Sinus With Bony Hypertrophy. *J Craniofac Surg.* 2018;29:e304-e7.
233. Xu R, Ma L, Shi J, et al. Endoscopic sinus surgery for fungal ball rhinosinusitis in South China: long-term results and analysis of prognostic factors. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:519-24.
234. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. *Br J Ophthalmol* 2016;100:184-8.
235. Deutsch PG, Whittaker J, Prasad S. Invasive and Non-Invasive Fungal Rhinosinusitis-A Review and Update of the Evidence. *Medicina (Kaunas)* 2019;55.
236. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope.* 2013;123:1112-8.
237. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004;350:950-2.
238. Thurtell MJ, Chiu AL, Goold LA, et al. Neuro-ophthalmology of invasive fungal sinusitis: 14 consecutive patients and a review of the literature. *Clin Exp Ophthalmol* 2013;41:567-76.
239. Washburn RG, Kennedy DW, Begley MG, Henderson DK, Bennett JE. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:231-47.
240. Scharf JL, Soliman AMS. Chronic rhizopus invasive fungal rhinosinusitis in an immunocompetent host. *Laryngoscope.* 2004;114:1533-5.
241. Halderman AA, Stokken J, Sindwani R. The effect of middle turbinate resection on topical drug distribution into the paranasal sinuses. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6:1056-61.
242. Baeesa SS, Bakhaidar M, Ahamed NAB, Madani TA. Invasive Orbital Apex Aspergillosis with Mycotic Aneurysm Formation and Subarachnoid Hemorrhage in Immunocompetent Patients. *World Neurosurg* 2017;102:42-8.
243. Aggarwal E, Mulay K, Menon V, Sundar G, Honavar SG, Sharma M. Isolated Orbital Aspergillosis in Immunocompetent Patients: A Multicenter Study. *Am J Ophthalmol* 2016;165:125-32.
244. Mody KH, Ali MJ, Vemuganti GK, Nalamada S, Naik MN, Honavar SG. Orbital aspergillosis in immunocompetent patients. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1379-84.
245. Slonimsky G, Slonimsky E, Yakirevitch A, et al. The significance of Computed Tomography in invasive paranasal mucormycosis. *Rhinology.* 2018;56:54-8.
246. Lund VJ, Lloyd G, Savy L, Howard D. Fungal rhinosinusitis. *J Laryngol. Otol.* 2000;114:76-80.
247. Wandell GM, Miller C, Rathor A, et al. A multi-institutional review of outcomes in biopsy-proven acute invasive fungal sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8:1459-68.
248. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, Mc- Ginn JD. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016;154:759-64.
249. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011;137:1005-10.
250. Hennessy M, McGinn J, White B, Payne S, Warrick JI, Crist H. Frozen Section as a Rapid and Accurate Method for Diagnosing Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States)* 2018;159:576-80.
251. Melancon CC, Clinger JD. The Use of Frozen Section in the Early Diagnosis of Acute Invasive Fungal Sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017;157:314-9.
252. Montone KT, LiVolsi VA, Lanza DC, et al. In situ hybridization for specific fungal organisms in acute invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Clin Pathol* 2011;135:190-9.
253. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:1263-72.
254. Vaughan C, Bartolo A, Vallabh N, Leong SC. A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital- cerebral mucormycosis-has anything changed in the past 20 years? *Clin Otolaryngol.* 2018;43:1454-64.
255. Zappasodi P, Rossi M, Castagnola C, et al. Resolution of invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients: neutrophil count is crucial beside a combined medical and surgical approach. *Ann Hematol* 2010;89:737-9.
256. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.

257. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
258. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:760-9.
259. Kalin-Hajdu E, Hirabayashi KE, Vagefi MR, Kersten RC. Invasive fungal sinusitis: treatment of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:522-33.
260. Tragiannidis A, Groll AH. Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15 Suppl 5:82-6.
261. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:515-7.
262. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:715-22.
263. Roxbury CR, Smith DF, Higgins TS, et al. Complete surgical resection and short-term survival in acute invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol. Allergy* 2017;31:109-16.
264. Papagiannopoulos P, Lin DM, Al-Khudari S, et al. Utility of intraoperative frozen sections in surgical decision making for acute invasive fungal rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017;7:502-7.
265. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 1994;39:3-22.
266. Hargrove RN, Wesley RE, Klippenstein KA, Fleming JC, Haik BG. Indications for orbital exenteration in mucormycosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2006;22:286-91.
267. Safirstein BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest* 1976;70:788-90.
268. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:89-93.
269. Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slavin RG. Allergic fungal rhinosinusitis. *The J of allergy and clinical immunology* 2018;142:341-51.
270. Peters AT, Spector S, Hsu J, et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:347-85.
271. Bent 3rd JP, Kuhn FA, Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1994;111:580-8.
272. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol. Clin North Am* 2000;33:419-33.
273. Bakhshae M, Fereidouni M, Mohajer MN, Majidi MR, Azad FJ, Moghiman T. The prevalence of allergic fungal rhinosinusitis in sinonasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:3095-8.
274. Bakhshae M, Fereidouni M, Nourollahian M, Movahed R. The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surg*. 2014;271:2871-5.
275. Lu-Myers Y, Deal AM, Miller JD, et al. Comparison of Socioeconomic and Demographic Factors in Patients with Chronic Rhinosinusitis and Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2015;153:137-43.
276. Wise SK, Ghegan MD, Gorham E, Schlosser RJ. Socioeconomic factors in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2008;138:38-42.
277. Miller JD, Deal AM, McKinney KA, et al. Markers of disease severity and socioeconomic factors in allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:272-9.
278. Hoyt AEW, Borish L, Gurrola J, Payne S. Allergic Fungal Rhinosinusitis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2016;4:599-604.
279. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J of Allergy & Clinical Immunology* 1995;96:24-35.
280. Thaitrakool W, Sukswai N, Keelawat S, et al. Histopathology of ethmoid mucosa versus polyp tissue in diagnosing eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Rhinology*. 2019;57:67-72.
281. Luong A, Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports* 2004;4:465-70.
282. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope*. 2001;111:1006-19.
283. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C, 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics* 2007;27:1283-96.
284. Manning SC, Merkel M, Kriesel K, Vuitch F, Marple B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope*. 1997;107:170-6.
285. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:233-8.
286. Prasad BK. Study of factors responsible for recidivism in allergic fungal rhinosinusitis. *Ear, nose, & throat journal* 2017;96:E18-E21.

287. Ikram M, Abbas A, Suhail A, Onali MA, Akhtar S, Iqbal M. Management of allergic fungal sinusitis with postoperative oral and nasal steroids: a controlled study. *Ear Nose Throat J* 2009;88:E8- 11.
288. Kinsella JB, Bradfield JJ, Gourley WK, Calhoun KH, Rassekh CH. Allergic fungal sinusitis. *Clin Otolaryngol. Allied Sci* 1996;21:389-92.
289. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *The J of allergy and clinical immunology* 1998;102:387-94.
290. Landsberg R, Segev Y, DeRowe A, Landau T, Khafif A, Fliss DM. Systemic corticosteroids for allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a comparative study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;136:252-7.
291. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin- 13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2004;131:585-9.
292. Kupferberg SB, Bent JP, 3rd, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997;117:35-41.
293. Gan EC, Thamboo A, Rudmik L, Hwang PH, Ferguson BJ, Javer AR. Medical management of allergic fungal rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review and recommendations. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2014;4:702-15.
294. Gupta RP, Bahadur S, Thakar A, Handa KK, Sarkaar C. Management protocols of Allergic Fungal Sinusitis. *Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;59:35-40.
295. Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *American journal of otolaryngology* 2017;38:321-4.
296. Patadia MO, Welch KC. Role of immunotherapy in allergic fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;23:21-8.
297. Hall AG, deShazo RD. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:629-34.
298. Bassichis BA, Marple BF, Mabry RL, Newcomer MT, Schwade ND. Use of immunotherapy in previously treated patients with allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001;125:487-90.
299. Mabry RL, Marple BF, Folker RJ, Mabry CS. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' experience. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998;119:648-51.
300. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL, Mabry CS. Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. *Laryngoscope.* 1998;108:1623-7.
301. Marple B, Newcomer M, Schwade N, Mabry R. Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: a 4- to 10-year follow-up. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002;127:361-6.
302. Melzer JM, Driskill BR, Clenney TL, Gessler EM. Sublingual Immunotherapy for Allergic Fungal Sinusitis. *Ann Otol. Rhinol Laryngol.* 2015;124:782-7.
303. Greenhaw B, deShazo RD, Arnold J, Wright L. Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:432-6.
304. Seiberling K, Wormald PJ. The role of itraconazole in recalcitrant fungal sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:303-6.
305. Rains BM, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol* 2003;17:1-8.
306. Kanda N, Enomoto U, Watanabe S. Anti-mycotics suppress interleukin-4 and interleukin-5 production in anti-CD3 plus anti-CD28-stimulated T cells from patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117:1635-46.
307. Verma RK, Patro SK, Francis AA, Panda NK, Chakrabarti A, Singh P. Role of preoperative versus postoperative itraconazole in allergic fungal rhinosinusitis. *Medical mycology* 2017;55:614- 23.
308. Rojita M, Samal S, Pradhan P, Venkatachalam VP. Comparison of steroid and itraconazole for prevention of recurrence in allergic fungal rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *J of clinical and diagnostic research* 2017;11:MC01- MC3.
309. Khalil Y, Tharwat A, Abdou AG, et al. The role of antifungal therapy in the prevention of recurrent allergic fungal rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Ear, nose, & throat journal* 2011;90:E1-7.
310. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope.* 2005;115:1793-9.
311. Sacks PLt, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *American J of Rhinology. & Allergy* 2012;26:141-7.
312. Mistry SG, Kumar BN. The value of antifungal therapy in allergic fungal rhinosinusitis. *Rhinology.* 2014;52:9-18.
313. Liang KL, Su MC, Shiao JY, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol* 2008;22:52-8.
314. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J of allergy and clinical immunology* 2005;115:125-31.
315. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. *Ear, Nose, & Throat J* 2004;83:692-5.
316. Schubert MS. Antileukotriene therapy for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:466-7.



317. Thamboo A, Thamboo A, Philpott C, Javer A, Clark A. Single-blind study of manuka honey in allergic fungal rhinosinusitis. *Le J d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale [J of otolaryngology - head & neck surgery]* 2011;40:238-43.
318. Evans MO, 2nd, Coop CA. Novel treatment of allergic fungal sinusitis using omalizumab. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014;5:172-4.
319. Gan EC, Habib AR, Rajwani A, Javer AR. Omalizumab therapy for refractory allergic fungal rhinosinusitis patients with moderate or severe asthma. *Am J Otolaryngol.* 2015;36:672-7.
320. Marple B, Newcomer M, Schwade N, Mabry R. Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: a 4- to 10-year follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(5):361-6.
321. Loftus PA, Wise SK. Allergic Fungal Rhinosinusitis: The Latest in Diagnosis and Management. *Adv Otorhinolaryngol* 2016;79:13-20.
322. Marple BF, Mabry RL. Allergic fungal sinusitis: learning from our failures. *Am J Rhinol* 2000;14:223-6.
323. Tong J, Jefferson N, Chaganti J, et al. Compressive Optic Neuropathy from Allergic Fungal Sinusitis Compressive Optic Neuropathy from Allergic Fungal Sinusitis. 2017;8107.
324. Thakar A, Lal P, Dhiwakar M, Bahadur S. Optic nerve compression in allergic fungal sinusitis. *The J of Laryngology & Otology* 2011;125:381-5.
325. Herrmann BW, White FV, Forsen Jr JW. Visual loss in a child due to allergic fungal sinusitis of the sphenoid. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2006;135:328-9.
326. Illing EA, Dunlap Q, Woodworth BA. Outcomes of pressure-induced cranial neuropathies from allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;152:541-5.
327. Stonebraker AC, Schlosser RJ. Orbital volumetric analysis of allergic fungal sinusitis patients with proptosis before and after endoscopic sinus surgery. *American J of Rhinology.* 2005;19:302-6.
328. AlQahtani A, Alshaikh N, Alzarei A, et al. Contralateral sinus involvement of surgically treated unilateral allergic fungal rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:3097-101.
329. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65:1-11.
330. Waller R, Ahmed A, Patel I, Luqmani R. Update on the classification of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2013;27:3-17.
331. Mahr A, de Menthon M. Classification and classification criteria for vasculitis: achievements, limitations and prospects. *Current opinion in rheumatology* 2015;27:1-9.
332. Watts RA. Evolving concepts in classification of systemic vasculitis: where are we and what is the way forward? *International journal of rheumatic diseases* 2019;22 Suppl 1:21-7.
333. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULAR- endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clinical and experimental nephrology* 2013;17:619- 21.
334. Gross WE, Aries P, Lamprecht P. Granulomatosis: Wegener's Disease. *Encyclopedia of Respiratory Medicine: Elsevier*, 2006; 255-61.
335. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis and rheumatism* 1996;39:87-92.
336. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nature Reviews Rheumatology* 2014;10:463-73.
337. Laudien M, Gadola SD, Podschun R, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:51-5.
338. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Annals of internal medicine* 1994;120:12-7.
339. Popa ER, Tervaert JW. The relation between *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis: current knowledge and future directions. *Intern Med* 2003;42:771-80.
340. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM. Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the Prevention of Relapses of Wegener's Granulomatosis. *New England J of Medicine* 1996;335:16-20.
341. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. 2012;367.
342. Relle M, Fohr B, Fasola F, Schwarting A. Genetics and pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and its main autoantigen proteinase 3. *Molecular and cellular probes* 2016;30:366-73.
343. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *The J of rheumatology* 2002;29:309-16.
344. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope.* 2006;116:1621-5.
345. Cannady SB, Batra PS, Koenig C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: A single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope.* 2009;119:757-61.
346. Krafcik SS, Covin RB, Lynch JP, Sitrin RG. Wegener's granulomatosis in the elderly. *Chest* 1996;109:430-7.

347. Monti S, Craven A, Klersy C, et al. OP0238 Association between age at diagnosis and clinical presentation and outcomes of anca-associated vasculitis. analysis from the dcvas study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:168.
348. Stone JH, Group WsGETR. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:2299-309.
349. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2009;150:670-80.
350. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology*. 2006;44:227-33.
351. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *The J of laryngology and otology* 2007;121:653-8.
352. Kuhn D, Hospowsky C, Both M, Hey M, Laudien M. Manifestation of granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Clinical and experimental rheumatology* 2018;36 Suppl 1:78-84.
353. Fasnula JA, Hundt W, Lutz J, Forger F, Thurmel K, Steinbach S. Evaluation of smell and taste in patients with Wegener's granulomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2012;269:179-86.
354. Laudien M, Lamprecht P, Hedderich J, Holle J, Ambrosch P. Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. *Rhinology. journal* 2009;47:254-9.
355. Proft F, Steinbach S, Dechant C, et al. Gustatory and olfactory function in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Scandinavian J of Rheumatology* 2014;43:512-8.
356. Zycinska K, Straburzynski M, Nitsch-Osuch A, et al. Prevalence of Olfactory Impairment in Granulomatosis with Polyangiitis. *Adv Exp Med Biol* 2016;878:1-7.
357. Hoare TJ, Jayne D, Rhys Evans P, Croft CB, Howard DJ. Wegener's granulomatosis, subglottic stenosis and antineutrophil cytoplasm antibodies. *The J of laryngology and otology* 1989;103:1187-91.
358. Tomasson G, Boers M, Walsh M, et al. Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care & Research* 2012;64:273-9.
359. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology* 2011;50:899-905.
360. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis and rheumatism* 1990;33:1101-7.
361. Luqmani RA. Assessing disease activity in the systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:23-8.
362. Felicetti M, Cazzador D, Padoan R, et al. Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: how it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes. *Clinical rheumatology* 2018;37:1075-83.
363. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature reviews Rheumatology* 2017;13:683-92.
364. Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989;149:2461-5.
365. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology*. 2014;52:104-11.
366. Trimarchi M, Miluzio A, Nicolai P, Morassi ML, Bussi M, Marchisio PC. Massive apoptosis erodes nasal mucosa of cocaine abusers. *American J of Rhinology*. 2006;20:160-4.
367. Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)* 2012;50:231-41.
368. Peikert T, Finkielman JD, Hummel AM, et al. Functional characterization of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with cocaine-induced midline destructive lesions. *Arthritis and rheumatism* 2008;58:1546-51.
369. Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. *The J of Laryngology & Otology* 2002;116:565-9.
370. Allen SD, Harvey CJ. Imaging of Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol* 2007;80:757-65.
371. Grindler D, Cannady S, Batra PS. Computed tomography findings in sinonasal Wegener's granulomatosis. *American journal of rhinology & allergy* 2009;23:497-501.
372. Zycinska K, Straburzynski M, Nitsch-Osuch A, et al. Lund-Mackay System for Computed Tomography Evaluation of Paranasal Sinuses in Patients with Granulomatosis and Polyangiitis. *Adv Exp Med Biol* 2016;884:13-9.
373. D'Anza B, Langford CA, Sindwani R. Sinonasal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A systematic review. *American journal of rhinology & allergy* 2017;31:16-21.
374. Holme SS, Moen JM, Kilian K, Haukeland H, Molberg O, Eggesbo HB. Development of CT-based methods for longitudinal analyses of paranasal sinus osteitis in granulomatosis with polyangiitis. *BMC Med Imaging* 2019;19:13.
375. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg. Pathol* 1990;14:555-64.
376. Raynaud P, Garrel R, Rigau V, et al. [How can the diagnostic value of head and neck biopsies be increased in Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 49 biopsies in 21 patients]. *Ann Pathol* 2005;25:87-93.
377. Erickson VR, Hwang PH. Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surg*. 2007;15:170-6.

378. Beltran Rodriguez-Cabo O, Reyes E, Rojas-Serrano J, Flores-Suarez LF. Increased histopathological yield for granulomatosis with polyangiitis based on nasal endoscopy of suspected active lesions. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2018;275:425-9.
379. Borner U, Landis BN, Banz Y, et al. Diagnostic value of biopsies in identifying cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-negative localized Wegener's granulomatosis presenting primarily with sinonasal disease. *American journal of rhinology & allergy* 2012;26:475-80.
380. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43:1021.
381. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis and rheumatism* 2011;63:257- 66.
382. Sproson EL, Jones NS, Al-Deiri M, Lanyon P. Lessons learnt in the management of Wegener's Granulomatosis: long-term follow-up of 60 patients. *Rhinology.* 2007;45:63-7.
383. Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmunity Reviews* 2013;12:483-6.
384. Maritati F, Alberici F, Oliva E, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLOS ONE* 2017;12:e0185880.
385. Guerry M-JCJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 2012;51:634-43.
386. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Biological drugs in ANCA-associated vasculitis. *International immunopharmacology* 2015;27:209-12.
387. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *New England J of Medicine* 2010;363:221-32.
388. Malm I-J, Mener DJ, Kim J, Seo P, Kim YJ. Otolaryngological progression of granulomatosis with polyangiitis after systemic treatment with rituximab. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surg.* 2014;150:68-72.
389. Birck R, Schmitt WH, Kaelsch IA, van der Woude FJ. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006;47:15-23.
390. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1993;17:466-74.
391. Congdon D, Sherris DA, Specks U, McDonald T. Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope.* 2002;112:731-7.
392. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *The American J of Pathology* 1951;27:277-301.
393. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmunity Reviews* 2017;16:1-9.
394. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *European journal of internal medicine* 2015;26:545-53.
395. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *The American journal of medicine* 2003;115:284-90.
396. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998;279:455-7.
397. Lane SE, Watts R, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis. *Current rheumatology reports* 2005;7:270-5.
398. Ramentol-Sintas M, Martinez-Valle F, Solans- Laque R. Churg-Strauss Syndrome: an evolving paradigm. *Autoimmunity reviews* 2012;12:235-40.
399. Nathani N, Little MA, Kunst H, Wilson D, Thickett DR. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 2008;63:883-8.
400. Hauser T, Mahr A, Metzler C, et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: A case-crossover study. *Thorax* 2008;63:677-82.
401. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg- Strauss syndrome. *Arthritis and rheumatism* 2007;56:3159-66.
402. Wiczorek S, Hellmich B, Gross WL, Eppelen JT. Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Comment on the article by Vaglio et al. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:329-30.
403. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg- Strauss syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2015;14:341-8.
404. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012;71:390-3.
405. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.

406. Goldfarb JM, Rabinowitz MR, Basnyat S, Nyquist GG, Rosen MR. Head and Neck Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review. *Otolaryngology–head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 2016;155:771-8.
407. Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Current opinion in rheumatology* 2012;24:193-200.
408. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2006;126:503-9.
409. Szczeklik W, Jakiela B, Adamek D, Musial J. Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2013;44:39-50.
410. Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. *American journal of rhinology* 2008;22:406-9.
411. Alobid I, Guilemany JM, Mullol J. Nasal manifestations of systemic illnesses. *Current allergy and asthma reports* 2004;4:208-16.
412. Petersen H, Gotz P, Both M, et al. Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Rhinology.* 2015;53:277-85.
413. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;72:1011-7.
414. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *European Respiratory J* 2016;48:1429-41.
415. Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2010;36:491-506.
416. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35.
417. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and longterm followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis and rheumatism* 2013;65:270-81.
418. Healy B, Bibby S, Steele R, Weatherall M, Nelson H, Beasley R. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131:571-6.e6.
419. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J of autoimmunity* 2014;48-49:99- 103.
420. Pagnoux C, Guillevin L. Churg–Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Current Opinion in Rheumatology* 2010;22:21-8.
421. Dejaco C, Oppl B, Monach P, et al. Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg- Strauss). *PloS one* 2015;10:e0121737.
422. Bacciu A, Buzio C, Giordano D, et al. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope.* 2008;118:325-9.
423. Szczeklik W, Sokołowska B, Mastalerz L, et al. Pulmonary findings in Churg–Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. *Clinical Rheumatology* 2010;29:1127-34.
424. Seccia V, Baldini C, Latorre M, et al. Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. *International Archives of Allergy and Immunology* 2018;175:61-9.
425. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2005;98:97-111.
426. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;67:1004-10.
427. Samson M, Puechal X, Devilliers H, et al. Longterm outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J of autoimmunity* 2013;43:60-9.
428. Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *British journal of rheumatology* 1996;35:958-64.
429. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19-27.
430. Metzler C, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clinical and experimental rheumatology* 2010;28:24-30.
431. Koukoulaki M, Smith KGC, Jayne DRW. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:557-9.
432. Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford, England)* 2008;47:1104- 5.

433. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60:2156-68.
434. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011;26:2865-71.
435. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *The J of allergy and clinical immunology* 2010;125:1336-43.
436. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *New England journal of medicine* 2017;376:1921-32.
437. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *The J of allergy and clinical immunology* 2019;143:2170-7.
438. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi R, Kalil J. Administration of Anti-IgE to a Churg- Strauss Syndrome Patient. *International Archives of Allergy and Immunology* 2007;144:155-8.
439. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated withomalizumab. *Chest* 2009;136:507- 18.
440. Miglani A, Divekar RD, Azar A, Rank MA, Lal D. Revision endoscopic sinus surgery rates by chronic rhinosinusitis subtype. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1047-51.
441. Besnier E. Lupus pernio de la face. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 2e serie* 1889;10:333-6.
442. Long CM, Smith TL, Loehrl TA, Komorowski RA, Toohill RJ. Sinonasal disease in patients with sarcoidosis. *American journal of rhinology* 2001;15:211-5.
443. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliank MJ, Lannuzzi MC. Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. *American J of Epidemiology* 1997;145:234-41.
444. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillat PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383:1155-67.
445. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *American J of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004;170:1324-30.
446. Jordan HT, Stellman SD, Prezant D, Teirstein A, Osahan SS, Cone JE. Sarcoidosis diagnosed after September 11, 2001, among adults exposed to the World Trade Center disaster. *J of occupational and environmental medicine* 2011;53:966-74.
447. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, et al. Comparative Evaluation of Serum Markers in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 2010;137:1391-7.
448. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax* 2011;66:144-50.
449. Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG* 2014;31:19-27.
450. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *The European respiratory journal* 2018;51:1700991.
451. Edriss H, Kelley JS, Demke J, Nugent K. Sinonasal and Laryngeal Sarcoidosis-An Uncommon Presentation and Management Challenge. *The American journal of the medical sciences* 2019;357:93-102.
452. Alobid I, Mullol J, Cid MC. Rhinitis of granulomatous and vasculitic diseases. *Clin Allergy Immunol* 2007;19:221-39.
453. Wilson R, Lund V, Sweatman M, Mackay IS, Mitchell DN. Upper respiratory tract involvement in sarcoidosis and its management. *The European respiratory journal* 1988;1:269-72.
454. Reed J, DeShazo RD, Houle TT, Stringer S, Wright L, Moak JS. Clinical features of sarcoid rhinosinusitis. *The American journal of medicine* 2010;123:856-62.
455. Sardana K, Goel K. Nasal septal ulceration. *Clinics in dermatology* 2014;32:817-26.
456. Rottoli P, Bargagli E, Chidichimo C, et al. Sarcoidosis with upper respiratory tract involvement. *Respiratory Medicine* 2006;100:253-7.
457. Lawson W, Jiang N, Cheng J. Sinonasal sarcoidosis: A new system of classification acting as a guide to diagnosis and treatment. *American journal of rhinology & allergy* 2014;28:317-22.
458. Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2015;49:63-78.
459. Schwartbauer H, Tami T. Ear, nose and throat manifestations of sarcoidosis. In: *Otolaryngologic Manifestations of systemic diseases. Otolaryngologic Clinics of North America* 2003;35:673-84.
460. Braun JJ, Gentine A, Pauli G. Sinonasal sarcoidosis: review and report of fifteen cases. *Laryngoscope*. 2004;114:1960-3.
461. Aubart FC, Ouayoun M, Brauner M, et al. Sinonasal involvement in sarcoidosis: a case-control study of 20 patients. *Medicine* 2006;85:365-71.
462. Zeitlin JF, Tami TA, Baughman R, Winget D. Nasal and sinus manifestations of sarcoidosis. *American journal of rhinology* 2000;14:157-61.
463. Wong JS, Hoffbauer S, Yeh DH, Rotenberg B, Gupta M, Sommer DD. The usefulness of routine histopathology of bilateral nasal polyps - a systematic review, meta-analysis, and cost evaluation. *J of Otolaryngology: Head and Neck Surg*. 2015;44:46.
464. Joshi R, Zenga J, Getz A, Debnath N. THU0403 Sinonasal sarcoidosis: Review of clinical and imaging features: 7 year experience:. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;71:291.3-2.

465. Braun J-J, Imperiale A, Riehm S, Veillon F. Imaging in sinonasal sarcoidosis: CT, MRI, 67Gallium scintigraphy and 18F-FDG PET/CT features. *J of Neuroradiology* 2010;37:172-81.
466. Silva M, Nunes H, Valeyre D, Sverzellati N. Imaging of Sarcoidosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2015;49:45-53.
467. Bonfils P, Escabasse V, Coste A, et al. Efficacy of tobramycin aerosol in nasal polyposis. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 2015;132:119-23.
468. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. *Respiratory Medicine* 2008;102:1-9.
469. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol* 2007;24:150-61.
470. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Sarcoidosis Listed for Lung Transplantation. *Chest* 2001;120:873-80.
471. Grutters JC, van den Bosch JMM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *European Respiratory J* 2006;28:627-36.
472. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005;127:1064- 71.
473. Orum M, Hilberg O, Krag S, Bendstrup E. Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. *Danish medical journal* 2012;59:A4535.
474. Chapelon-Abrie C, Saadoun D, Biard L, et al. Long-term outcome of infliximab in severe chronic and refractory systemic sarcoidosis: a report of 16 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:509-15.
475. Fazzi P, Manni E, Cristofani R, et al. Thalidomide for improving cutaneous and pulmonary sarcoidosis in patients resistant or with contraindications to corticosteroids. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2012;66:300-7.
476. Kirsten A-M, Watz H, Kirsten D. Sarcoidosis with involvement of the paranasal sinuses - a retrospective analysis of 12 biopsy-proven cases. *BMC pulmonary medicine* 2013;13:59.
477. Marks SC, Goodman RS. Surgical management of nasal and sinus sarcoidosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998;118:856-8.
478. Kay DJ, Har-El G. The role of endoscopic sinus surgery in chronic sinonasal sarcoidosis. *American journal of rhinology* 2001;15:249-54.
479. Gurkov R, Berghaus A. Nasal reconstruction in advanced sinunasal sarcoidosis. *Rhinology.* 2009;47:327-9.
480. Smith R, Haeney J, Gulraiz Rauf K. Improving cosmesis of lupus pernio by excision and forehead flap reconstruction. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009;34:e25-e7.
481. Murphy J, Chauhen S, Stevenson O. Surgical management of cutaneous sarcoid of the nose. *European J of Plastic Surg.* 2013;36:385-6.
482. Hamizan AW, Christensen JM, Ebenzer J, et al. Middle turbinate edema as a diagnostic marker of inhalant allergy. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2017;7:37-42.
483. Yacoub M-R, Trimarchi M, Cremona G, et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Clinical and molecular allergy : CMA* 2015;13:23.
484. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope.* 2000;110:799-813.
485. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.* 1998;108:1485-96.
486. Shah A, Panchal N, Agarwal AK. Concomitant allergic bronchopulmonary aspergillosis and allergic Aspergillus sinusitis: a review of an uncommon association\*. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1896-905.
487. Ghegan MD, Lee FS, Schlosser RJ. Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. *Otolaryngology - Head & Neck Surg.* 2006;134:592-5.
488. Granville L, Chirala M, Cernoch P, Ostrowski M, Truong LD. Fungal sinusitis: histologic spectrum and correlation with culture. *Hum Pathol* 2004;35:474-81.
489. Hutcheson PS, Schubert MS, Slavin RG. Distinctions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. *American J of Rhinology. and Allergy* 2010;24:405-8.
490. Stewart AE, Hunsaker DH. Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002;127:324-32.
491. Collins M, Nair S, Smith W, Kette F, Gillis D, Wormald PJ. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *Laryngoscope.* 2004;114:1242-6.
492. Pratt E, Collins AM, Sewell WA, Harvey RJ. Antigen selection in IgE antibodies from individuals with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:416-21.
493. Telmesani LM. Prevalence of allergic fungal sinusitis among patients with nasal polyps. *Annals of Saudi medicine* 2009;29:212-4.
494. Clark DW, Wenaas A, Luong A, Citardi MJ, Fakhri S. Staphylococcus aureus prevalence in allergic fungal rhinosinusitis vs other subsets of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *International forum of allergy & rhinology* 2013;3:89-93.
495. Dutre T, Al Dousary S, Zhang N, Bachert C. Allergic fungal rhinosinusitis-more than a fungal disease? *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:487-9 e1.
496. Pant H, Macardle P. CD8(+) T cells implicated in the pathogenesis of allergic fungal rhinosinusitis. *Allergy & rhinology (Providence, RI)* 2014;5:146- 56.

497. Orlandi RR, Thibeault SL, Ferguson BJ. Microarray analysis of allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;136:707-13.
498. Das S, Maeso PA, Becker AM, Prosser JD, Adam BL, Kountakis SE. Proteomics blood testing to distinguish chronic rhinosinusitis subtypes. *Laryngoscope.* 2008;118:2231-4.
499. Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, Santiago L, Slavin RG. HLA-DQB1\*03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders. *J of Allergy & Clinical Immunology* 2004;114:1376-83.
500. Nikakhlagh S, Khodadadi A, Kanani M, Karampour LS, Saki N. The effect of the oral itraconazole on the management of allergic fungal sinusitis. *Biomed Pharmacol J.* 2015;8:85-9.
501. Chan KO, Genoway KA, Javer AR. Effectiveness of itraconazole in the management of refractory allergic fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008;37:870-4.

## **9. Участь пацієнтів, прогнозування, точна медицина та впровадження**

### **9.1. Участь пацієнтів у лікуванні ХРС**

Участь пацієнта в лікуванні риносинуситу може стосуватися індивідуальної участі пацієнта в розробці та/або обговоренні плану лікування або участі у періоді спостереження після консервативного або хірургічного лікування. Відомо про обмежену кількість досліджень, в яких вивчали вплив участі пацієнтів на наслідки лікування ХРС.

Крім того, участь пацієнтів визнається ключовим компонентом дослідження та розробки клінічних настанов, що має важливе значення для впровадження таких настанов.<sup>(1)</sup> Для оптимального впровадження, у розробку настанов повинні залучатися всі ключові зацікавлені сторони, тому включення пацієнтів повинно відбуватися з самого початку, а рекомендації мають бути належного рівня та придатними до застосування, а також відповідати потребам пацієнтів. Участь пацієнтів у розробці настанов є важливою, оскільки цінним є те, що пацієнти є експертами, це в свою чергу розширює можливості та інформує споживачів про рішення в області охорони здоров'я, а також сприяє розробці настанов, у більшій мірі орієнтованих на пацієнта, і настанов, які заслуговують на більшу довіру. Тому інструмент Agree II вимагає, щоб розробники настанов враховували думку цільової групи пацієнтів (<https://www.agreetrust.org/agree-ii/>). При розробці EPOS2020 пацієнти були включені у кожен її етап: від перших питань до розповсюдження.

Відомо про обмежену кількість досліджень, в яких вивчали вплив участі пацієнтів на наслідки лікування ХРС. У цій главі обговорюються дані про індивідуальну участь пацієнтів.

#### **9.1.1. Області участі пацієнтів**

Участь пацієнтів у процесі прийняття рішень щодо плану лікування є одним із чотирьох ключових принципів Точної Медицини<sup>(2)</sup>, які, як вважається, сприяють належній/кращій прихильності до лікування, високій задоволеності пацієнтів та/або економії витрат. Спроби дослідити вплив рішення, орієнтованого на пацієнта, на медикаментозне лікування ХРС не дали переконливих результатів.<sup>(3)</sup> У реальному житті участь пацієнтів вимагає зусиль як від пацієнтів, так і від лікарів, при цьому зусилля лікарів направлені на ознайомлення пацієнтів з природою їхнього захворювання і різними варіантами лікування, включаючи прогнозування успіху і невдачі різних варіантів лікування, а також готовність пацієнтів здобувати знання і брати участь в процесі прийняття рішень при будь-якому консервативному або хірургічному лікуванні ХРС.

*Участь пацієнтів у процесі прийняття рішень щодо плану лікування є одним із чотирьох ключових принципів Точної Медицини*

Участь пацієнтів у періоді подальшого спостереження після консервативного або хірургічного лікування також вважається важливою для досягнення оптимальних результатів, але потребує подальшого вивчення. Існуюча стратегія періоду подальшого спостереження за пацієнтами з ХРС від початку консервативного та/або хірургічного лікування залежить від регіональних особливостей системи охорони здоров'я та рішення лікуючого лікаря, а також від бажання пацієнтів та можливості спостереження на регулярній основі.

Недавні ініціативи в галузі мобільних медичних послуг, спрямовані на інформування пацієнтів з ХРС щодо правильного застосування лікарських засобів і варіантів лікування, були успішно реалізовані в деяких регіонах Європи<sup>(4)</sup>. Хоча ці ініціативи дозволяють лікарям активніше проводити спостереження за пацієнтами з дистанційним моніторингом симптомів<sup>(4, 5)</sup>, вплив практики надання медичних послуг за



допомогою електронних процесів та інформатики на наслідки ХРС ще потрібно визначити та довести.

**9.1.2. Що важливо для пацієнтів при лікуванні синуситу?** Незважаючи на зростаюче усвідомлення необхідності залучення пацієнтів як в процес їхнього власного лікування, так і в розробку і проведення клінічних випробувань, існує дуже мало досліджень, в яких проводиться оцінка того, які проблеми є найбільш важливими для пацієнтів з риносинуситом, і на які проблеми слід звертати увагу під час консультації. Попереднє дослідження за участі пацієнтів з алергічним ринітом продемонструвало, що близько половини пацієнтів не мають окремої думки щодо будь-якого рекомендованого лікування, але інша половина має таку думку, яку в ідеальному варіанті слід враховувати<sup>(6)</sup>.

Vennik et al.<sup>(7)</sup> провели структуровані інтерв'ю з 25 пацієнтами із ХРС та застосували тематичний аналіз для визначення ключових сфер важливості:

- Визнання впливу захворювання (тяжкість симптомів та вплив як на роботу, так і на соціальну діяльність);
- Пошук рішення за допомогою лікування (самоконтроль, включаючи зміни в раціоні харчування та додаткові лікарські засоби, а також варіанти терапевтичного лікування, включаючи способи застосування терапевтичного лікування, проблеми щодо можливих побічних ефектів);
- Хірургічне втручання (роль операції, включаючи рекомендації щодо оптимального часу втручання, цілей операції та очікуваного результату).

Пацієнти в цьому дослідженні також вказували на проблеми щодо свого досвіду взаємодії з різними медичними установами, підкреслюючи, що деякі лікарі не розуміють, як може вплинути захворювання пазухи на пацієнта, відсутність цілісного підходу до захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів, недостатності часу для отримання повних відповідей на питання і великих інтервалів між оглядами. Alanin et al.<sup>(8)</sup> з дозволу представників групи провели якісний аналіз постів пацієнтів, зроблених ними у групі підтримки осіб, що мають синдром Самтера. Це закрыта група, утворена Товариством пацієнтів із синдромом Самтера та групою підтримки пацієнтів, що мають NERD. Були визначені схожі теми, в тому числі вплив захворювання, а також проблема ізоляції, яка може виникнути через стан, який погано розуміють друзі і члени родини. Пацієнти прагнуть дослідити модифікації дієти, які можуть допомогти, а також дізнатися більше про всі різні варіанти лікування. У той час, коли з'являється ряд нових методів лікування, пацієнти дуже прагнуть поділитися досвідом, перш ніж приймати рішення щодо того, чи слід спробувати нові лікарські засоби, але також висловлюють стурбованість щодо потенційних невідомих побічних ефектів. Поширеною причиною розчарування була недостатність обізнаності лікарів. Конфлікти між різними постачальниками медичних послуг, залученими в процес лікування, виявилися серйозною проблемою, оскільки пацієнти описували «перетягування канату» між хірургами та алергологами/пульмонологами щодо різних варіантів, наголошуючи на необхідності міждисциплінарного підходу при патологіях верхніх і нижніх дихальних шляхів.

Конфлікти між різними постачальниками медичних послуг підкреслюють необхідність мультидисциплінарного підходу при патологіях верхніх і нижніх дихальних шляхів.

### **9.1.3. Прихильність пацієнта до лікування**

Інтраназальні кортикостероїди (INCS) - це препарати першої лінії серед варіантів лікування майже для всіх підгруп ХРС. Однак, велике популяційне дослідження<sup>(9)</sup>

продемонструвало, що тільки один з п'яти пацієнтів з ХРС, ідентифікованих у адміністративній базі даних, застосовував INCS в попередньому календарному році, а середнє споживання становило 2,4 флакона на рік (при рекомендованій дозі, при якій прийом одного флакону повинен продовжуватися 4 -8 тижнів). Таким чином, є чіткі докази як відмови від застосування INCS, так і недостатньої дози у пацієнтів, що приймають ці препарати. Це може бути свідченням недостатнього призначення препаратів, неналежну інформованість пацієнтів про необхідність постійного застосування, а також занепокоєння щодо витрат на лікування або потенційних побічних ефектів.

Guo et al.<sup>(10)</sup> встановили, що післяопераційна прихильність до медикаментозного лікування у пацієнтів, які перенесли ESS (ендоскопічне оперативне втручання на пазухах), була низькою у пацієнтів, які перенесли першу операцію (лише 42,3% пацієнтів дотримувалися рекомендованої схеми лікування), але була вищою у пацієнтів, яким виконувалися неодноразові ревізійні операції - 88,9%. Yoo et al.<sup>(11)</sup> також встановили, що прихильність до післяопераційного зрошення є вищою у пацієнтів, яким виконувалися ревізійні операції, але підкреслили, що мовні бар'єри можуть обумовлювати низьку прихильність до лікування.

Для покращення прихильності важливо пояснити мету постійного застосування або будь-яких підтримуючих процедур як для контролю симптомів, так і для зменшення необхідності повторних втручань.

Інформація про безпеку лікування та інструкції із застосування повинні бути надані всіма необхідними мовами. Останні ініціативи в галузі надання медичних послуг за допомогою електронних процесів та інформатики направлені на ефективніше навчання пацієнтів щодо будь-якого хронічного захворювання, що вселяє надію на отримання кращої прихильності до лікування та сприятливіших наслідків<sup>(12)</sup>. Можна припустити, що пацієнт, який отримав належну інформацію про своє захворювання, правильне застосування ліків, варіанти і альтернативи лікування та очікувані результати лікування, може мати кращі результати, ніж пацієнт, для якого така інформація не доведена<sup>(13)</sup>. Можна очікувати, що пацієнти, які усвідомлюють і яким нагадують про недостатній контроль за симптомами ХРС, незважаючи на консервативне та/або хірургічне лікування, більш прихильні до терапії і уникають більшої кількості зовнішніх пускових факторів, таких як сигаретний дим і/або професійні фактори ХРС. Нагадування за допомогою цифрових платформ, як було продемонстровано, приносить користь щодо поліпшення прихильності до лікування щонайменше в короткостроковій перспективі<sup>(14)</sup>.

*Останні ініціативи в галузі надання медичних послуг за допомогою електронних процесів та інформатики направлені на ефективніше навчання пацієнтів щодо будь-якого хронічного захворювання, що вселяє надію на отримання кращої прихильності до лікування та сприятливіших наслідків.*

Було продемонстровано, що активне залучення пацієнта в процес медичного догляду за самим собою і сприяння самоконтролю з використанням письмових планів дій покращують прихильність до лікування і задоволеність пацієнтів при лікуванні астми<sup>(15)</sup>, а також зменшують частоту загострень<sup>(16)</sup> та поліпшують контроль за симптомами та якість життя<sup>(17)</sup>. План дій при ХРС був розроблений Nayan et al.<sup>(18)</sup> і включає в себе тригери, за допомогою яких попереджають пацієнта про те, коли слід починати лікування або звертатися за медичною допомогою.

**9.1.4. Управління очікуваннями (див. також 9.3.3.)** Хоча лікарі, ймовірно, розуміють хронічну природу патології синусів у багатьох пацієнтів і необхідність постійного лікування, важливо з самого початку поділитися цією інформацією з

пацієнтом. Метою лікування є досягнення адекватного контролю симптомів з якомога меншою потребою у втручанні; для багатьох це буде включати постійне застосування інтраназальних методів лікування, а в деяких випадках - повторну потребу в системному лікуванні або в хірургічних втручаннях. Контроль за симптомами деяких пацієнтів залишається недостатнім, незважаючи на отримання ними оптимальної медичної допомоги, заснованої на сучасних доказах. Лікування за умов відсутності симптомів та постійного прийому ліків зазвичай не проводиться, за винятком локалізованої патології пазух, коли відома причина, яку можнавилікувати, наприклад, одонтогенне джерело.

Групи підтримки пацієнтів та Інтернет-ресурси можуть бути цінними для пацієнтів та доповнювати інформацію, отриману під час консультацій віч-на-віч. Обмін особистим досвідом з іншими пацієнтами може допомогти зменшити розчарування з приводу обмежень в існуючих методах лікування, а також допомогти пацієнтам орієнтуватися в складних системах організації охорони здоров'я.

Пацієнти часто шукають різноманітні джерела інформації.

Посилання на корисні і надійні ресурси, наприклад, сайт EUFOREA, з відео- та письмовими порадами для пацієнтів забезпечить отримання ними правильної інформації ([www.euforea.eu/patientplatform](http://www.euforea.eu/patientplatform)).

## **9.2. Що означає EPOS 2020 для пацієнтів?**

Наступний розділ написаний пацієнтами, які брали участь в розробці настанов EPOS2020, з метою пояснення, що ці настанови означають для пацієнтів.

### **3. Що означає EPOS?**

**В.** *EPOS означає Європейський установчий документ щодо риносинуситу (European Position Paper on Rhinosinusitis), що охоплює діагностику і лікування гострого і хронічного риносинуситу на первинному та вторинному рівнях надання медичної допомоги.*

### **3. Що таке настанови EPOS2020?**

**В.** *Настанови являють собою короткий виклад найсучасніших даних щодо лікування і тактики ведення пацієнтів з риносинуситом і поліпозом носа.*

Перші настанови EPOS були розроблені в 2005 році і згодом були оновлені в 2007, 2012 роках і зараз - у 2020 році. По суті, ці настанови - це короткий виклад найсвіжіших знань про риносинусит та поліпоз носа. З метою розробки настанов, наукові та клінічні лідери в цій галузі, разом з допомогою деяких пацієнтів, вивчили всю інформацію, наявну з цієї проблеми, починаючи з 1960 року і до наших днів, та підсумовували найважливіші елементи. Ці настанови представляють згоду всіх цих експертів з практичними підходами, рекомендованими на сьогоднішній день.

### **3. Для чого вони потрібні?**

**В.** *Для того, щоб кожен, хто будь-яким чином пов'язаний з лікуванням риносинуситу та поліпозу носа, мав найкращу інформацію.*

Сфера медицини постійно змінюється. Постійна поява нових досліджень і поліпшених практичних підходів обумовлює важливість періодичної оцінки цих розробок, щоб гарантувати, що існуюча клінічна практика відбиває новітні ідеї.

Цей процес відбувається в усіх галузях медицини, починаючи від хвороб серця до дитячого здоров'я, і дуже важливо забезпечити доступ до найкращої інформації, яка є у всьому світі.

### **3. Яка мета настанов EPOS2020?**

**В.** *Насамперед, настанови призначені для забезпечення стратегій лікування риносинуситу на основі значущих досліджень.*

Крім цього, є багато цілей, яких сподіваються досягти за допомогою настанов EPOS2020. Настанови мають на меті:

- Надати медичним працівникам короткий огляд найкращих методів діагностики та ведення пацієнтів як в стаціонарних умовах, так і в більш широких спільнотах;
- Надихнути дослідників на подальше вивчення гострого риносинуситу та хронічного риносинуситу;
- Підтримати застосування стандартних визначень і оцінок захворювання;
- Спробувати зменшити об'єми непотрібного (антибактеріального) лікування;
- Заохочувати людей формувати нові професійні взаємозв'язки для отримання відповідей на невирішені наукові питання.

### **3. Хто буде застосовувати настанови EPOS2020?**

*3. Багато людей та груп, від лікарів до державних органів.*

EPOS2020 надаватиме рекомендації відповідним державним органам, національним та міжнародним агенствам з лікарських засобів (наприклад, Європейському агентству з лікарських засобів (EMA) та Управлінню з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA)] та науковим товариствам, зокрема щодо застосування термінології, визначень та класифікації для клінічних випробувань. Найголовніше те, що ці настанови будуть застосовувати лікарі, які лікують пацієнтів із патологією синусів, щоб гарантувати, що всі пацієнти отримують медичну допомогу, засновану на доказах.

### **3. Яких патологічних станів стосуються ці настанови?**

*В. Не тільки риносинусит та поліпоз носа, але й інші патології верхніх дихальних шляхів та супутні захворювання.*

Настанови EPOS2020 стосуються пацієнтів дитячого та дорослого віку з гострим риносинуситом (ГРС); вірусним/застудним, поствірусним, бактеріальним; хронічним риносинуситом без поліпів носа (CRSsNP) та хронічним риносинуситом з поліпами носа (CRSwNP). Настанови також будуть стосуватися пацієнтів із асоційованими патологічними станами, такими як алергічний риніт, астма, бронхоектатична хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), важкі захворювання верхніх дихальних шляхів та рідкісні захворювання, включаючи первинну цилиарну дискінезію (PCD), муковісцидоз, васкуліт та імунну недостатність. Настанови EPOS2020 також стосуватимуться пацієнтів із асоційованими симптомами, такими як біль/тиснення в ділянці обличчя, порушення сну, нюхові розлади та одонтогенні проблеми, багато з яких є ключовими симптомами при діагностиці риносинуситу.

### **3. Хто пише EPOS?**

*В. Міжнародна група експертів, які є лідерами в області риносинуситу та поліпів носа.*

Знадобилося приблизно 18 місяців для того, щоб близько 80 осіб з більш ніж 20 різних країн переглянули всю найновішу інформацію, а потім написали та опублікували ці настанови.

До цієї групи входили відомі експерти, серед яких:

- Хірурги, що спеціалізуються на патологіях вуха, носа і горла
- Алергологи
- Фармацевти
- Мікробіологи
- Лікарі загальної практики
- Педіатри
- Пульмонологи

- Неврологи

Також у написання настанов залучалися пацієнти, щоб гарантувати, що настанови завжди будуть сприйматися з позиції пацієнта.

EPOS2020 також підтримується професійними організаціями, такими як Європейське ринологічне товариство (ERS) та Європейська академія алергології та клінічної імунології (EAACI).

### **3. Настанови можна застосувати лише в Європі?**

**В.** *Ні, EPOS2020 будуть актуальними для всього світу.*

Хоча в назві EPOS є слово "європейський" та сильне європейське представництво серед осіб, які розробили ці настанови, вони призначені для застосування в тому числі й за межами Європи. Особи з усього світу внесли свій внесок у розробку цих настанов, і вони матимуть актуальність у багатьох країнах за межами Європи.

### **3: Чи повинен медичний працівник дотримуватись цих настанов?**

**В.** *Настанови покликані бути орієнтиром і являють собою найкращу практику, але вони є лише одним із аспектів отримання інформації медичним працівником, на основі якої приймається рішення.*

Системи охорони здоров'я в усьому світі різні, і медичні працівники, які працюють в цих системах, будуть приймати свої рішення щодо вибору лікувальної тактики для пацієнта, базуючись на багатьох чинниках. Настанови EPOS2020 надають рекомендації на основі найновішої інформації, яку медичний працівник може застосовувати для обґрунтування прийнятих рішень, але він не зобов'язаний їх виконувати.

### **3. Де пацієнти можуть отримати додаткову інформацію про алергію та захворювання дихальних шляхів?**

**В.** *Додаткову інформацію для пацієнтів можна знайти на веб-сайті [www.euforea.eu/patient-platform](http://www.euforea.eu/patient-platform).*

Європейський форум з досліджень та інформування щодо алергії та захворювань дихальних шляхів (EUFOREA) - це міжнародна некомерційна організація, яка працює над запобіганням та зменшенням тягаря хронічних респіраторних захворювань (астми, риніту та риносинуситу). Додаткову інформацію для пацієнтів щодо алергії та захворювань дихальних шляхів можна знайти на їхньому веб-сайті [www.euforea.eu/patient-platform](http://www.euforea.eu/patient-platform). Документ EPOS2020 та зведену інформацію про пацієнтів можна знайти за адресою <https://epos2020.eu/>

## **9.3. Профілактика захворювання**

### **9.3.1. Первинна, вторинна та третинна профілактика захворювання при ХРС**

Профілактику захворювання можна розглядати в трьох основних аспектах:

Первинна профілактика спрямована на зниження захворюваності за рахунок зменшення впливу факторів ризику або пускових факторів (тригерів).

Вторинна профілактика спрямована на зменшення поширеності захворювань шляхом раннього виявлення та призначення відповідного лікування, повернення пацієнта до стану повноцінного здоров'я та попередження персистенції хвороби. Профілактика спрямована на зменшення ступеня тяжкості та обмеження несприятливих наслідків від самого початку захворювання. Третинна профілактика спрямована на зменшення впливу існуючого хронічного захворювання та його ускладнень з метою максимально можливої підтримки належного рівня якості життя та нормального функціонування.

## Основні моменти | Що нового у порівнянні з EPOS 2012

- В EPOS2020 вперше висвітлюються аспекти участі пацієнтів.
- Відносно мало досліджень було опубліковано щодо ХРС у цій галузі.
- Зараз уже доступні найновіші проєкти із мобільними медичними послугами для інформування пацієнтів щодо ХРС, але вплив практики надання медичних послуг за допомогою електронних процесів та інформатики на наслідки ХРС ще потрібно визначити та довести.
- Залучення пацієнтів має важливе значення в розробці стратегії майбутньої медичної допомоги для них.

### 9.3.2. Первинна профілактика

ХРС - гетерогенне захворювання, при якому запалення, мукоциліарна дисфункція та зміни мікробного пейзажу взаємодіють з різними впливами, викликаючи при цьому захворювання<sup>(19)</sup>, етіологія якого, ймовірно, є багатофакторною, і можливості для запобігання виявлення конкретних причин, ймовірно, будуть відрізнятися в різних підгрупах.

#### 9.3.2.1. Професійні та екологічні фактори

Вплив токсинів, особливо тютюнового диму, озонових та аерозольних забруднювачів повітря, таких як вихлопи дизельних двигунів, може посилити запалення дихальних шляхів. Значення більшості токсичних впливів на поширення ХРС є незрозумілим. Систематичний огляд факторів ризику для ХРС, проведений у 2015 році, вказує на відсутність чіткого визначення ХРС, що використовується у доступних дослідженнях, базування на самозвітності про рівні впливу, нездатність опрацювати суперечливу і майже завжди низькоякісну доступну літературу в цій галузі<sup>(20)</sup>. З огляду на низьку якість, результат цього дослідження полягав у тому, що було неможливо зробити переконливі висновки щодо ролі впливу професійних факторів та навколишнього середовища. З 41 ідентифікованих досліджень, у більшості не змогли використовувати чітке визначення ХРС. Kim et al. та Alexiou et al.<sup>(21)</sup> класифікували впливи як навколишнього середовища, так і професійних факторів, і скорегували їх з урахуванням статусу куріння, виявивши підвищений ризик розвитку поліпів носа у осіб, які зазнавали впливу таких факторів у порівнянні з контрольною групою. Користування пачкою з дров'яним опаленням асоціювалося з вищим ризиком, ніж вплив тютюну або професійних факторів. У подальшому дослідженні Gao et al. виявили значний зв'язок між професійними та екологічними факторами та ХРС<sup>(22)</sup>, більш конкретно, було продемонстровано, що вплив газів, випарів та диму асоціювався з підвищеним ризиком виникнення ХРС<sup>(23)</sup>. Нох et al. виявили, що професійний вплив подразників є фактором ризику як розвитку, так і стійкості захворювання, що відображається у вищій частоті виконання ревізійних хірургічних втручань<sup>(24)</sup>. В деяких дослідженнях доведена вища частота розвитку CRSwNP у представників окремих професій: хліборобів<sup>(25)</sup> і осіб, які працюють у текстильній промисловості<sup>(26)</sup>. Регулярне спостереження за особами, які надавали першу допомогу після нападу 9/11 на Всесвітній торговий центр, надало унікальну можливість для перспективного вивчення ризику розвитку ХРС: показники захворюваності були вищими у пожежних, що займалися копальними і рятувальними роботами, ніж у працівників швидкої медичної допомоги. Ті особи, які прибули на місце події раніше та зазнали вищих рівнів впливу подразників, або ті, що піддавалися

тривалому впливу, мали найвищі показники ХРС, що наближалися до 50% відповідно до епідеміологічного визначення через 10 років після події<sup>(27)</sup>.

Wolf не знайшов кореляції між ХРС та якістю зовнішнього повітря в Кельні<sup>(28)</sup> так само як і не було виявлено різниці в показниках захворюваності на ХРС в сільських або міських районах Південної Кореї<sup>(29)</sup> та в Нідерландах<sup>(30)</sup>. Навпаки, у дослідженнях, проведених у США, були виявлені слабкі кореляції<sup>(31)</sup> між поліпшення якості повітря та зниженням частоти як сінної лихоманки, так і риносинуситу. Більш недавні дослідження продемонстрували сильніший зв'язок; Park et al.<sup>(32)</sup> виявили лінійну асоціацію з рівнем аерозольних часток та ХРС, хоча це дослідження включало тільки пацієнтів з відомим захворюванням ЛОР-органів і не мало контрольної групи. Mady et al.<sup>(33)</sup> виявили зв'язок між впливом речовин, що забруднюють повітря, та тяжкістю захворювання у пацієнтів з відомим ХРС, але знову ж таки це дослідження не включало контрольну групу.

Незважаючи на те, що причинно-наслідковий зв'язок не може бути чітко встановлений, фактичні дані, безумовно, накопичуються, і існує потреба у проведенні клінічних досліджень, щоб вивчити вплив факторів навколишнього середовища і професії. Доступних даних для інформування про безпечні рівні впливу або профілактичні заходи у осіб, які зазнали такого впливу, на сьогоднішній день немає. Зрозуміло, що глобальні дії, спрямовані на зниження рівня забруднення, виходять за межі цього документу, але повинні бути пріоритетними<sup>(34, 35)</sup>, а наслідки глобального потепління необхідно ретельно відстежувати. Забезпечення відповідності міжнародним стандартам якості повітря в приміщеннях може допомогти на індивідуальному рівні. Існують прямі докази того, що тютюновий дим знижує мукоциліарний кліренс і є потенційним несприятливим та/або посилюючим фактором в осіб, що страждають на хронічний риносинусит. Докази як активного, так і пасивного куріння, що призводить до підвищеного ризику виникнення ХРС, є набагато сильнішими. Опитування GA2LEN понад 50 000 пацієнтів по всій Європі виявило, що ХРС частіше спостерігається у курців (OR 1,7) порівняно з особами, що не курять<sup>(36)</sup>. У систематичному огляді 2018 року було ідентифіковано 13 досліджень, що оцінювали дію первинного тютюнового диму, з них у 11 повідомлялося про вищі показники поширеності ХРС у курців. У трьох дослідженнях був виявлений дозозалежний зв'язок з поширеністю: приріст показника на 1,5% за кожен додатковий рік куріння<sup>(37)</sup>. Існують прямі докази того, що тютюновий дим знижує мукоциліарний кліренс і є потенційним несприятливим та/або посилюючим фактором в осіб, що страждають на хронічний риносинусит<sup>(38, 39)</sup>. Пасивне куріння, як в дитинстві, так і в дорослому віці, також, ймовірно, має значний зв'язок з розвитком ХРС<sup>(40-42)</sup>. Агресивне оподаткування тютюнових виробів, спрощена упаковка з попереджувальними написами і повторне надання рекомендацій при кожній медичній консультації є важливими факторами для зниження поширеності куріння.

### 9.3.2.2. Алергія

Було висловлено припущення, що набряк слизової оболонки в межах остіомеатального комплексу (ОМС) при алергічному риніті може порушувати вентиляцію і навіть викликати обструкцію отвору синуса, приводячи до затримки слизу й інфекції, однак причинно-наслідкова роль алергії при ХРС давно дискутується<sup>(43-46)</sup>.

З одного боку, показники позитивних шкірних ін'єкційних проб статистично не відрізнялися у пацієнтів з ХРС та здорових людей, а також у пацієнтів з ХРС з поліпами або без них<sup>(43)</sup>, хоча пацієнти із ХРС мали більшу кількість випадків сентитивності. В одному з останніх систематичних оглядів було оцінено 18 статей, які вивчали зв'язок між алергією та CRSwNP, у 10 з них виявлена асоціація, у семи - не виявлена асоціація, а в одній статті було вказано на можливу асоціацію. З дев'яти статей, які вивчали зв'язок

між алергією та CRSsNP, у чотирьох роботах виявили асоціацію, тоді як у п'яти роботах - не виявили<sup>(47)</sup>. У великому популяційному дослідженні відмічався значно підвищений ризик виникнення ГР до послідуєчого встановлення діагнозу ХРС (OR 2,4 для CRSsNP і 2,6 для CRSwNP)<sup>(48)</sup>. В одному нещодавньому перспективному дослідженні вивчали велику когорту дітей від моменту народження та проводили їм тест на алергію у віці дев'ять місяців і шість років<sup>(49)</sup>. У пацієнтів, у яких розвинувся ХРС, було виявлено три фенотипи; транзиторний риносинусит у дітей, риносинусит у дорослих з раннім початком та риносинусит з пізнім початком у дорослих. Група ХРС з раннім початком характеризувалася значно вищими показниками інгаляційної алергії та астми, ніж інші групи. Симптоми риносинуситу, що виникали у дитинстві, були найбільшим фактором ризику; при цьому була можливість скринувати дітей з симптомами ХРС і призначити потенційно цільову імунотерапію в цій групі; приблизно третина дітей з риносинуситом в дитячому віці отримувала додаткове обстеження або лікування, як дорослі.

Досліджень, які б оцінювали ефективність лікування алергічного риніту на основі наслідків діагностованого ХРС або на основі ризику подальшого розвитку ХРС, не проводилося, тому необхідні подальші наукові розробки в цій галузі, перш ніж рекомендувати лікувальну тактику ГР як засіб профілактики ХРС. Однак продемонстровано, що раннє виявлення та лікування ГР позитивно впливають на розвиток захворювань нижніх дихальних шляхів<sup>(50,51)</sup>, і рекомендуються для цієї мети.

Хоча пацієнти часто пов'язують свій ХРС з харчовою алергією, за винятком респіраторних захворювань, що загострюються при дії нестероїдних засобів (N-ERD), коли існує підвищений ризик виникнення CRSwNP, є лише обмежені дослідження, що оцінюють зв'язок між ХРС та харчовою алергією. Одне дослідження продемонструвало, що алергія на молоко може бути фактором, що сприяє розвитку ХРС<sup>(52)</sup>, однак загалом ці докази є слабкими<sup>(47, 53)</sup> і безумовно немає даних, на основі яких можна було б рекомендувати обмежувальні дієти для профілактики ХРС. При N-ERD, CRSwNP зазвичай розвивається після початку астми, але знову ж таки немає досліджень, що оцінюють ефективність десенсибілізації для запобігання виникненню CRSwNP.

### 9.3.2.3. Астма

Є вагомні докази свідчення того, що астма та ХРС, особливо CRSwNP, часто співіснують. Кілька досліджень продемонстрували, що у пацієнтів з астмою вища ймовірність виникнення ХРС<sup>(44, 54-56)</sup>, а опитування GA2LEN показало, що у всіх вікових групах, серед чоловіків і жінок, і незалежно від статусу куріння, астма асоціювалася з ХРС<sup>(55)</sup>. В дослідженні Greisinger Health<sup>(48)</sup> виявили вищі показники преморбідної астми в осіб з ХРС порівняно з контрольною групою здорових (OR 2,8 для CRSwNP та 1,7 для CRSsNP). Також повідомлялося про вищі преморбідні показники бронхіту, пневмонії та бронхоектазів. Знову-таки, цей причинно-наслідковий зв'язок не підтверджений, але вважається, що інфекційні загострення можуть модифікувати сприйнятливості до розвитку ХРС.

### 9.3.2.4. Генетичні фактори ризику

Ряд генетичних порушень, включаючи муковісцидоз та первинну цилиарну дискінезію, асоційований з високою поширеністю ХРС, однак на них припадає лише дуже мала частка випадків ХРС. За узвгльненими даними останніх оглядів літератури на сьогоднішній день відомо понад 70 генів, які генетично асоційовані з ХРС<sup>(57, 58)</sup>. Гени, асоційовані з ХРС, можна в основному класифікувати на: гени, асоційовані з іонними каналами (наприклад, CFTR); імунологічні гени (HLA, CD, IL); гени, що беруть участь у ремоделюванні тканин та обміні арахідонової кислоти<sup>(57-59)</sup>, а також гени, асоційовані з CF. До недавнього часу, окрім CFTR, не було проведено досліджень реплікації, що



підтверджували б асоціацію генів з ХРС, а також не було досліджень, що демонстрували б їх біологічну значущість<sup>(59)</sup>. Ненмур et al. виявили значну асоціацію лише у семи з 53 попередніх генів, асоційованих із ХРС<sup>(60)</sup>. Один потенційний цільовий ген, CDHR3, представник родини кадгеринів, що експресується головним чином в респіраторному епітелії, має ряд поліморфізмів, які визначають сприйнятливість як до риновірусної інфекції, так і до ХРС у дорослих, що свідчить про потенційну роль риновірусу як тригерного фактора<sup>(61)</sup>. Останнім часом зростає інтерес до рецептора гіркої смаку T2R38; його поліморфізми асоціюються з підвищеним ризиком ХРС, але, крім того, було продемонстровано, що цей ген асоціюється з прогнозом, зі значно нижчим відсотком «супер-дегустаторів» серед пацієнтів з ХРС, які перенесли операцію,<sup>(62-65)</sup> порівняно з очікуваними рівнями в нормальній популяції. Звичайно, генетичні фактори ризику можуть не змінюватися, але зменшення впливу навколишнього середовища в популяціях "груп ризику", скринінг груп підвищеного ризику та виявлення генів, які мають прогностичну цінність, будуть відігравати суттєву роль.

Поліморфізми гену гіркої смаку T2R38 асоціюються з підвищеним ризиком захворювання на ХРС, але, крім того, було продемонстровано, що цей ген пов'язаний з прогнозом, при цьому серед пацієнтів із ХРС, які перенесли операцію, виявлено значно менший відсоток «супер-дегустаторів».

#### 9.3.2.5. Мікробний вплив

Природний перебіг ХРС та взаємозв'язок між ГРС та розвитком ХРС вивчені недостатньо. З урахуванням визначення ГРС та ХРС на основі лише тривалості, всі епізоди ХРС повинні починатися як ГРС. Однак мало відомо про те, чи можливе персистування захворювання, або чи ХРС характеризується зовсім іншим патофізіологічним механізмом з самого початку. Tan et al. встановили, що преморбідні ГРС (OR 2,2 для CRSwNP, OR 3,2 для CRSsNP) та гострі інфекції верхніх дихальних шляхів (ГІВДШ) (OR 1,3 для CRSwNP, OR 1,6 для CRSsNP) були більш поширеними у пацієнтів, у яких в подальшому розвинувся ХРС порівняно з тими, у яких ХРС не виник; однак ці дані були вилучені з електронних медичних записів і можуть просто відображати діагностичну дилему, викладену вище. В одному дослідженні вивчалися пацієнти з ГРС з повторними аналізами аспіратів; в осіб, у яких розвинулися хронічні симптоми, спостерігали зміну мікробного пейзажу з переходом від бактерій, зазвичай асоційованих з ГРС (*Strep. Pneumonia*, *Moraxella*), до змішаної інфекції, в розвитку якої також беруть участь анаероби<sup>(66)</sup>. Однак не існує жодних доказів, які дозволяють припустити, що активне лікування ГРС або ГІВДШ може знизити ризик подальшого розвитку ХРС. Дійсно, неконтрольоване застосування антибіотиків може спричинити глибокий і згубний вплив на мікробіом<sup>(67)</sup>.

В одному відкритому дослідженні за участі дітей, які отримували лікування з приводу ХРС, визначеного відповідно до критеріїв EPOS2012, та в період ремісії, порівнювали профілактичне застосування бактеріального лізату протягом трьох місяців з тактикою без лікування та відмітили значне скорочення подальшого застосування антибіотиків, зменшення закладеності носа та виділень з носа у групі лікування в момент часу один рік<sup>(68)</sup>. Однак, зважаючи на відсутність засліплення, є потреба в проведенні подальших досліджень.

Все частіше визнається важлива роль балансу мікробів-резидентів у виникненні ХРС<sup>(69)</sup>, при цьому у пацієнтів із ХРС<sup>(70)</sup> та у пацієнтів із ХРС після антимікробної терапії виявляють меншу різноманітність мікробів-резидентів порівняно з контрольною групою<sup>(71)</sup>. З огляду на сучасні дані про те, що мікробіом людини формується ще в

дитинстві<sup>(67)</sup>, може існувати лише обмежена можливість впливати на нього в подальшому житті.

На відміну від багатьох хронічних захворювань, існує мало даних, що свідчать про підвищений ризик розвитку ХРС в осіб, які мають низький соціально-економічний статус, який може бути пов'язаний як з мікробним впливом, так і з вищими показниками впливу тютюнокуріння. Дійсно, одне дослідження ХРС у дітей свідчить про те, що в порівнянні з контрольною групою, діти, що страждають на ХРС, частіше належали до білих національностей та були в приватному порядку застрахованими<sup>(72)</sup>, однак, це може просто відображати нерівність доступу до медичної допомоги.

#### **9.3.2.6. GERX**

Взаємозв'язки між гастроезофагеальної рефлюксною хворобою та захворюваннями верхніх та нижніх дихальних шляхів обговорювались у минулому<sup>(73)</sup>. Однак Wong et al. описав можливий вагусний рефлекс, що існує між стравоходом та додатковими пазухами<sup>(74)</sup>. Причинно-наслідковий зв'язок між GERX та ХРС ще не встановлений, однак GERX, ймовірно, є фактором ризику розвитку ХРС<sup>(75)</sup>. В нечисленних дослідженнях спеціально проводилася оцінка, чи впливає лікування рефлюксу на розвиток ХРС або на вираженість симптомів; однак не виявили існуючих достатніх доказів, на основі яких можна було б розглядати можливість призначення протирефлюксної терапії при рефрактерному ХРС у дорослих<sup>(76)</sup>. В останніх епідеміологічних дослідженнях з використанням електронних реєстрів системи охорони здоров'я та систематичних оглядів повідомляється, що GERX та ХРС часто співіснують.

#### **9.3.3. Вторинна профілактика**

Вторинна профілактика ХРС пов'язана з виявленням захворювання на його ранніх стадіях, застосуванням профілактичних заходів для попередження розвитку хвороби, контролем симптомів, а також запобіганням загострень в майбутньому. Безпосередньо вторинну профілактику проводять, коли первинна профілактика виявилася неефективною. Рання діагностика та вибір оптимального лікування є ключовими складовими вторинної профілактики. Останні дані свідчать про те, що все ще значний процент осіб з ХРС не отримує лікування; як зазначено вище, за оцінками популяційних досліджень, ХРС уражає приблизно 5-15% населення в Європі і США, тоді як показник поширеності ХРС, визначений на основі діагностованих випадків лікарями, становить 2-4%.<sup>(77, 78)</sup> У цій ситуації стає незрозумілим, чи пацієнти не можуть отримати доступ до медичної допомоги, чи займаються самолікуванням та ефективно контролюють симптоми ХРС.

##### **9.3.3.1. Раннє встановлення діагнозу**

Сучасні настанови, такі як EPOS<sup>(78)</sup>, пропонують клініцистам доказові алгоритми діагностики та лікування ХРС на основі тривалості та тяжкості симптомів. Однак визначення лише на основі симптомів може переоцінити захворювання<sup>(79)</sup> і на сьогоднішній день для підтвердження діагнозу необхідні результати ендоскопії або рентгенологічного дослідження. Цілком ймовірно, що діагностичні критерії будуть додатково визначені як біомаркери захворювання. Фінська програма з протидії алергії<sup>(50)</sup> продемонструвала ефективність скринінгу на запальні захворювання дихальних шляхів. Однак, маючи нинішні фінансові обмеження в галузі охорони здоров'я, навряд чи такі схеми набудуть широкого поширення. Однак може бути корисним скринінг на основі симптомів пацієнтів з високим ризиком вторинного ХРС, наприклад, пацієнтів із системними васкулітами, або пацієнтів з еозинофільною хворобою дихальних шляхів та респіраторними захворюваннями, що загострюються при прийомі аспірину (N-ERD).

### 9.3.3.2. Вибір оптимального лікування (див. також главу 6)

На сьогоднішній день ХРС зазвичай класифікується на дві підгрупи: ХРС з носовими поліпами і без них. Однак клінічні фенотипи не дають повного розуміння основних клітинних та молекулярних патофізіологічних механізмів ХРС<sup>(80)</sup>, при цьому подальша диференціація або "ендотипування" будуть краще прогнозувати ймовірний природний перебіг захворювання і прогноз з точки зору виникнення рецидиву після оперативного втручання і ризику коморбідної астми, а також в залежності від різних методів лікування, включаючи місцеві інтраназальні кортикостероїди, хірургічні втручання і біологічні агенти. У зв'язку з цим, пацієнтам, у яких, з урахуванням прогностичних біомаркерів, захворювання може характеризуватися резистентним перебігом, до отримання неефективних курсів лікування кортикостероїдами і хірургічного втручання, можуть бути рекомендовані нові біологічні методи лікування.

Настанови традиційно намагаються надати для всіх пацієнтів уніфікований алгоритм; в дійсності, ймовірно, будуть потрібні численні взаємопов'язані шляхи для забезпечення принципів точної медицини.

Рис. 9.3.1. Третинна профілактика - фактори при погано контрольованому ХРС  
Третинна профілактика - фактори при погано контрольованому ХРС

ПОГАНО КОНТРОЛЬОВАНИЙ ХРС				
Пов'язані із захворюванням	Пов'язані із діагностикою	Пов'язані з лікуванням	Пов'язані з пацієнтом	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Екзогенні фактори</li> <li>• Ендогенні фактори</li> <li>• Генетичні фактори</li> <li>• Захворювання дихальних шляхів в світі</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Невірний діагноз</li> <li>• Помилки у визначенні супутнього місцевого або системного захворювання</li> <li>• Неналежна лікувальна тактика при супутніх захворюваннях</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неналежне лікування</li> <li>• Неправильне лікування</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Низька прихильність до лікування</li> <li>• Вплив факторів навколишнього середовища</li> </ul>	

### 9.3.3.3. Оптимізація результатів хірургічного втручання (див. главу 6.2)

Хірургічне втручання може бути оптимізоване відповідно до двох основних факторів.

#### 9.3.3.3.1. Терміни операції

Після встановлення діагнозу ХРС, EPOS рекомендує хірургічне лікування, якщо оптимальна лікувальна тактика не ослабила симптоми за 12 тижнів<sup>(78)</sup>. Існуючі дані не демонструють явної користі оперативного втручання над медикаментозним лікуванням при первинному зверненні, що обґрунтовує роль первинного терапевтичного лікування<sup>(81, 82)</sup>. Однак після неефективної медикаментозної терапії пацієнти, які бажали продовжити медикаментозну терапію, мали гірші наслідки, ніж ті, хто обрав оперативне втручання<sup>(83)</sup>. Крім того, продемонстровано, що відтермінування хірургічного втручання при встановленні діагнозу персистуючого ХРС після неефективності медикаментозної терапії асоціюється з необхідністю в більш тривалому отриманні медичної допомоги в післяопераційному періоді.<sup>(84, 85)</sup> Хірургічне втручання після отримання медикаментозної терапії може також сприяти полегшенню наслідків захворювання, які зберігаються протягом п'яти років<sup>(84)</sup>.

Відповідні показання до ESS наразі погано визначені, а відсутність чітких хірургічних показань для ESS, ймовірно, обумовлює значні коливання показників виконання хірургічних операцій залежно від географічного регіону. У недавньому

дослідженні, проведеному Rudmik et al., чітко зазначено, що ESS може бути показана лише після того, як медичне лікування виявилось неефективним у пацієнтів, які все ще мають виражені симптоми (SNOT-22  $\geq 20$ ) і хоча б деякі патологічні зміни при КТ.<sup>(86)</sup> Шкали оцінки до- і післяопераційних результатів, наприклад, SNOT-22, можуть використовуватися для прогнозування ефективності операції і виявлення ранньої невдачі.<sup>(84, 87)</sup> Покращений відбір пацієнта для операції, ймовірно, поліпшить результати та зменшить ризик нанесення шкоди.

#### **9.3.3.2. Об'єм оперативного втручання**

Існує невелика кількість порівняльних доказів для надання рекомендацій хірургам щодо того, чи слід застосовувати консервативний, агресивний чи індивідуальний підхід до хірургічної тактики при патології синусів.<sup>(88)</sup> Дані аудиту операції на пазухах, проведеного у Сполученому Королівстві, не виявили додаткових переваг додаткової операції на пазухах в порівнянні з простою поліпектомією з точки зору симптоматичного ефекту, і виявили тільки невелику перевагу з точки зору частоти ревізій<sup>(89)</sup>. Однак додаткові операції на пазухах, проведені в більшості випадків, були дуже консервативними, а повну фронтоетмоїдектомію та сфеноїдотомію виконували менше ніж для 2% осіб з хірургічної когорти. Продемонстровано, що ефективність інтраназальних стероїдів підвищується в післяопераційному періоді, що дозволяє зробити висновок про те, що розширення доступу до місцевої терапії є важливим аспектом, що надає перевагу хірургічному втручанню<sup>(90)</sup>. Крім того, продемонстровано, що еозинофільний ХРС не асоціюється з остеомаєтальною оклюзією<sup>(91)</sup> а отже, прості заходи, направлені на ОМК, навряд чи будуть ефективними. Існують деякі докази, що рекомендують більш широкий підхід, особливо при еозинофільній хворобі або CRSwNP<sup>(92, 93)</sup>.

#### **9.3.3.4. Мінімізація ризиків лікування**

Як правило, будь-яке лікування повинно мати користь, яка завжди переважає над ризиками. Розглядаючи можливість призначення терапевтичних та хірургічних втручань, ми повинні враховувати ризик заподіяння шкоди пацієнту. Короткі курси пероральних кортикостероїдів, які широко застосовуються, можуть спричинити безсоння, порушення настрою та розлади з боку шлунково-кишкового тракту.<sup>(94)</sup> Існує мало даних про поріг дози, при перевищенні якого у пацієнтів можуть розвиватися серйозні ускладнення, такі як аваскулярний некроз і остеопороз, тому слід з обережністю призначати повторні курси лікування.<sup>(95)</sup> На протипагу пероральним, місцеві кортикостероїди є безпечними, а небажані ефекти від них - незначними. Нещодавній Кокранівський огляд не виявив різниці у частоті повідомлених побічних ефектів між місцевими кортикостероїдами та плацебо<sup>(96)</sup>, за винятком вищої частоти повідомлень про набряк. Більш того, клінічно значущого впливу на очний тиск, глаукому, непрозорість кришталика або формування катаракти не спостерігали.<sup>(97)</sup>

При призначенні тривалих курсів протизапальних антибіотиків необхідно враховувати можливі порушення з боку шлунково-кишкового тракту та серйозні небажані ефекти у вигляді рабдоміолізу та пролонгації інтервалу QT<sup>(98)</sup>, вплив на резистентність бактерій та поки що невідомі наслідки для мікробіому пазух. Дослідження пацієнтів із ХРС, які отримували макролідні антибіотики, виявило короткочасне підвищення ризику інфаркту міокарда, підкресливши необхідність оцінки факторів ризику виникнення серцевої патології перед призначенням цієї групи препаратів<sup>(99)</sup>. Порівняно з медикаментозною терапією, щодо хірургічних ускладнень існує більше даних, що повідомляють про їхню частоту. За даними Національного аудиту синусо-назальних захворювань встановлено, що загальний рівень небажаних

явищ становив 6,6%, більшість з яких були пов'язані з незначною кровотечею. Ця частота серйозних ускладнень в Великобританії (0,4%) порівнюється з частотою 1,1%, про яку повідомлялося в мета-аналізі 10 років тому за участі 4691 пацієнта, яким виконували ESS в США<sup>(100-102)</sup>. Існують суперечливі дані щодо того, чи може використання візуалізаційного контролю знизити ризик ускладнень<sup>(103, 104)</sup>.

#### 9.3.4. Третинна профілактика

Третинна профілактика має на меті мінімізувати вплив існуючого захворювання або ураження, що має тривалі наслідки. Це досягається тим, що людям допомагають справлятися з довготривалими, часто складними проблемами зі здоров'ям і травмами (наприклад, хронічним риносинуситом), щоб максимально поліпшити їх функціональні можливості, якість і тривалість їхнього життя. Існуюче слабо контрольоване захворювання верхніх дихальних шляхів може бути результатом пов'язаних із захворюванням факторів, неадекватного лікування, низької прихильності до лікування або невдач в діагностичній тактиці при виявленні вторинного ХРС, або, можливо, неправильно діагностованого ХРС на початку<sup>(105)</sup> (Рис. 9.3.1.). Нещодавно проведене дослідження виявило, що принаймні 40% пацієнтів із ХРС вважатимуться такими, що мають неконтрольоване захворювання протягом 3-5 років після ендоскопічної операції на пазусі<sup>(106)</sup>. У пацієнтів з слабо контрольованим захворюванням слід ретельно проаналізувати поточне лікування, методики і дотримання схеми лікування. Успіхи в галузі цифрового забезпечення охорони здоров'я та програми для пацієнтів можуть стимулювати самоконтроль і підвищувати рівень прихильності до лікування. Докази існуючого впливу тютюнокуріння на результати якості життя при лікуванні ХРС суперечливі<sup>(107, 108)</sup>, але для курців характерна більш висока частота виконання ревізійної операції<sup>(109)</sup>, тому слід заохочувати припинення тютюнокуріння. Ведення пацієнтів з рецидивуючим ХРС засноване на розумінні того, що це хронічне захворювання і що «виліковування», яке досягається при гострих бактеріальних інфекціях, таких як тонзиліт, не може і не повинно очікуватися. Всі особи, які здійснюють догляд, і залучений медичний персонал беруть участь в процесі навчання пацієнтів щодо розуміння хронічного, тривалого характеру цього розладу і відповідним чином коригують їхні очікування.

Успіхи в галузі цифрового забезпечення охорони здоров'я та програми для пацієнтів можуть стимулювати самоконтроль і підвищувати рівень прихильності до лікування.

Діагноз ХРС вимагає підтвердження, особливо коли лицьовий біль є постійним основним симптомом, при цьому необхідно урахувати та виключати системні захворювання, коли це доречно. Такі патологічні стани, як гранулематоз з поліангіїтом (Вегенера) або еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (Чарга-Строса), можуть супроводжуватися синопозальним захворюванням, при цьому системний характер захворювання може не проявлятися на ранніх стадіях (розділ 9.7). Слід враховувати фоновий імунодефіцит, особливо якщо в анамнезі є супутні інфекції нижніх дихальних шляхів, вуха або шкіри (розділ 9.2). Було виявлено, що до 10% пацієнтів з рефрактерним ХРС мали загальний варіабельний імунодефіцит (CVID), у 20% спостерігали зниження IgG, IgA або IgM, а 11-67% мали неадекватну функціональну відповідь на пневмококової вакцину<sup>(110-112)</sup>, однак всі дослідження проводились у вищих навчальних закладах, тому, ймовірно, існує значна систематична помилка відбору.

Більш високі рівні тривожності та депресії виявляли у пацієнтів із ХРС, хоча ці стани часто були не діагностованими<sup>(113, 114)</sup>. Неясно, чи є тут причинно-наслідковий зв'язок; проте, ймовірно, що супутня депресія обумовлює як більш високу частоту

повідомлень про наявність симптомів, так і посилення тяжкості симптомів, особливо при CRSsNP.<sup>(115)</sup> Пацієнти із супутньою депресією повідомляють про погіршення якості життя, пов'язане зі здоров'ям, як до і після лікування ХРС<sup>(116)</sup>. Хоча продемонстровано, що лікування ХРС знижує рівень депресії, немає доказів того, чи може лікування депресії призвести до поліпшення якості життя, пов'язаної із ХРС.

Nayan et al.<sup>(117)</sup> здійснили систематичний огляд модифікацій дієти, які можуть потенційно зменшити запалення при резистентному ХРС. Автори не виявили будь-яких досліджень, крім тих, які проводилися в популяції N-ERD (розглянуті у главі 6.1.12.4). При гострих ГІВДШ, пробіотики проявили вищу ефективність в порівнянні з плацебо в зменшенні частки осіб, які відчувають епізоди гострої ГІВДШ, в показниках середньої тривалості епізоду гострої ГІВДШ, застосування антибіотиків і відсутності в школі в зв'язку із застудою. Це вказує на те, що пробіотики можуть бути кориснішими, ніж плацебо для профілактики гострих ГІВДШ. Однак якість цих доказів була низькою (див. главу 4.4.2.11). Екстраполюючи на інші хронічні запальні стани, можна отримати користь від застосування пробіотиків і дієт, які сприяють здоровій мікробіоті кишечника, але їхня роль для ХРС ще не встановлена.

### Основні моменти | Що нового у порівнянні з EPOS 2012

- Профілактику можна розглядати як первинну, вторинну та третинну.
- Професійні та екологічні фактори набувають все більшого значення в первинній профілактиці, а наслідки глобального потепління ретельно контролюються.
- Слід враховувати супутні захворювання, такі як алергія, астма та ГЕРХ.
- Генетичні та мікробіологічні фактори, ймовірно, набудуть більшого значення.
- Рання діагностика та вибір оптимального лікування є ключовими складовими вторинної профілактики.
- Оптимізація медикаментозного лікування та врахування термінів та масштабів операції може покращити наслідки.
- При проведенні третинної профілактики слід ретельно аналізувати поточне лікування, методики і дотримання схеми лікування.
- Успіхи в галузі цифрового забезпечення охорони здоров'я та програми для пацієнтів можуть стимулювати самоконтроль і підвищувати рівень прихильності до лікування.

#### 9.3.5. Профілактика астми

Існує велика кількість літературних даних щодо первинної профілактики астми, згідно яких рекомендується уникати алергенів, модифікувати дієту та призначати імунотерапію; однак їх розгляд виходить поза рамки цього документа.

Є невелика кількість досліджень з використанням великих наборів даних, які дозволяють припустити, що ендоскопічна хірургія пазухи при ХРС зменшує щорічну частоту встановлення нових діагнозів астми<sup>(84, 118)</sup>. У когорті, пацієнти якої при залученні в дослідження астми не мали, частота передопераційної астми становила 4,5% у пацієнтів з алергічним ринітом (АР) та 4,2% у пацієнтів без АР, але знизилася до 0,4%

після ESS. У тих пацієнтів, які пізніше перенесли операцію, відмічалася вища частота астми, ніж у тих, хто переніс операцію в більш ранні терміни; у пацієнтів, які перенесли хірургічну операцію протягом двох років після встановлення діагнозу ХРС, частота астми становила 9% порівняно з 22% у пацієнтів, які перенесли операцію через 4-5 років після встановлення діагнозу. Існує ризик отримання суперечливих даних, тому необхідно провести подальші дослідження, щоб встановити, чи це справжній наслідок операції на пазухах, і також слід оцінити, чи успішна медикаментозна терапія має такий же ефект.

#### Ключовий момент | Що нового після EPOS 2012

- У тих пацієнтів, які пізніше перенесли операцію, відмічалася вища частота астми, ніж у тих, хто переніс операцію в більш ранні терміни.

#### 9.3.6. Запобігання рецидиву

Пацієнтів слід заохочувати продовжувати застосування інтраназальних кортикостероїдів після хірургічного втручання, оскільки, як продемонстровано, продовження застосування покращує післяопераційні ендоскопічні показники у всіх пацієнтів із ХРС<sup>(119)</sup> і, у тих, хто має CRSwNP, знижує ризик рецидиву<sup>(120)</sup>. Регулярний прийом призначених післяопераційних препаратів знизився до 42% за 12 місяців після операції в одному дослідженні, незважаючи на регулярний телефонний контакт<sup>(121)</sup>. В майбутньому, ймовірно, будуть важливими стратегії, направлені на покращення прихильності до лікування, наприклад, використання цифрових технологій. Оскільки продемонстровано, що еозинофілія слизової оболонки сильно співвідноситься з ризиком рецидиву поліпозу, в більшому ступені, ніж основний фенотип CRSwNP, в майбутньому це може забезпечити сильніший доказ необхідності тривалого застосування INCS<sup>(122)</sup>. Виявлено, що пацієнти, які перенесли одне загострення поліпозу після операції, але в той же час мають добре контрольовані симптоми, характеризуються значно нижчою прихильністю до післяопераційних препаратів у порівнянні з пацієнтами без рецидивів (10), що свідчить про важливість інформування пацієнтів щодо необхідності продовження терапії і може сприяти попередженню рецидивів у деяких пацієнтів. Навпаки, у пацієнтів з рецидивом було виявлено значно вищі рівні еозинофілії, і у них розвивався рецидив, незважаючи на гарну прихильність до лікування в післяопераційному періоді, що наводить на думку, що для досягнення контролю над захворюванням в цій групі можуть знадобитися різні стратегії.

Подальше застосування інтраназальних кортикостероїдів після операції сприяло покращенню післяопераційних ендоскопічних показників у всіх пацієнтів із ХРС, а у пацієнтів із CRSwNP знижувало ризик рецидиву.

Завдяки обробці сольовим розчином знижувалася інтенсивність симптомів після операції<sup>(123, 124)</sup> і можна було зменшити потребу в санації порожнини носа. Значення післяопераційної санації залишається суперечливим; хоча систематичні огляди продемонстрували позитивний ефект на бальну оцінку ранніх симптомів та ендоскопічної картини<sup>(125)</sup>, при цьому не відмічалася істотного впливу на віддалені результати, а в існуючих дослідженнях не проводилося порівняння з іригацією сольовими розчинами у великому об'ємі. Згідно даних, наведених в літературі, рутинне застосування антибіотиків у всіх пацієнтів після ESS не рекомендується, крім того,

необхідно враховувати підвищення резистентності бактерій, хоча в окремих випадках антибіотики можна застосовувати<sup>(125)</sup>.

Зростає число стентів з медикаментозним покриттям і місцевих пов'язок, які можуть сприяти ранньому загоєнню і відновленню функції слизових оболонок. Недавній систематичний огляд, який присвячений вивченню застосування інтраназальних пристроїв, покритих стероїдами та з можливістю біоабсорбції, продемонстрував поліпшення об'єктивних і суб'єктивних наслідків після ESS<sup>(126)</sup>; хоча їх роль у запобіганні рецидиву не була оцінена, попередження спайок та стенозу може потенційно знизити ризик виконання ревізійної операції, а тому вимагає подальшого вивчення. В даний час фінансові витрати можуть обмежувати широке застосування таких пристроїв, хоча економічність можна підвищити за рахунок зменшення післяопераційної санації.

В невеликій кількості досліджень виявлено, що постійний вплив професійних факторів може підвищити ризик виникнення рецидиву<sup>(24, 127)</sup>. Будь-які фактори, які вважаються залученими в основну етіологію ХРС у кожного окремого пацієнта, повинні бути по можливості усунені, щоб знизити ризик розвитку рецидиву.

### **9.3.7. Попередження незадоволеності пацієнтів після лікування ХРС**

На відміну від великої кількості досліджень, в яких оцінювалися зміни рівня HRQOL після лікування, у кількох дослідженнях оцінювали задоволеність пацієнтів результатами лікування та лише після хірургічних втручань.

Дослідження 2003 року виявило високий рівень загальної задоволеності після операції на пазухах, при цьому 72% пацієнтів були дуже задоволені. Було виявлено, що нижчий рівень поінформованості та вищий ступінь тяжкості захворювання пов'язані з нижчим рівнем задоволеності<sup>(128)</sup>.

При проспективному аудиті оперативних втручань на пазухах, проведеному у Сполученому Королівстві, пацієнтів просили оцінити зміну їх загальних симптомів після операції і виявили, що вона сильно пов'язана зі змінами в бальній оцінці SNOT-22.<sup>(100)</sup> Сімдесят сім відсотків пацієнтів оцінили результати операції в цілому як хороші або відмінні. Вісімдесят чотири відсотки пацієнтів повідомили, що надана інформація про їхні операції була хорошою або відмінною, в той час як інформацію про післяопераційне лікування лише 58% оцінили як хорошу або відмінну.

Mattos et al.<sup>(129)</sup> поставили за мету оцінити зв'язок між поліпшенням симптомів у пацієнта, відповідністю передопераційним очікуванням із задоволенням результатами після оперативного втручання. Пацієнтів просили визначити, чи було важливим післяопераційне ослаблення специфічних симптомів; 92% відповіли, що для них важливим було послаблення закладеності носа, для 77% важливим було зменшення потреби у "висякуванні" носа і для 72% важливим було поліпшення нюху. Вісімдесят два відсотки пацієнтів в цілому були задоволені результатами після операції; при використанні багатовимірної логістичної регресії ця задоволеність асоціювалася з ослабленням симптомів, найбільш важливих для пацієнтів, і відповідністю передопераційним очікуванням. Досягнення поліпшення, що перевищує MCID, не було предиктором задоволеності; 86% пацієнтів, які не досягли MCID, були задоволені результатом операції, і 87% рекомендували б операцію на пазухах іншим. У подібному дослідженні Phillips et al.<sup>(130)</sup> досліджували пацієнтів, які повідомили про загальне поліпшення симптомів ХРС, незважаючи на те, що змін у показниках SNOT22, що перевищували б MCID досягти не вдалося; автори виявили, що значне поліпшення в ділянці носа призвело до того, що пацієнти повідомили про загальне поліпшення, але жодні інші ділянки не асоціювалися із загальним поліпшенням. Незважаючи на



обмеженість даних, ймовірно, що консультування перед лікуванням гарантує, що пацієнт буде мати реалістичні очікування результатів лікування, як щодо загального поліпшення, так і щодо досягнення зниження тяжкості симптомів, які вважаються найбільш важливими для пацієнта, при цьому важливою є оптимізація наслідків симптомів з боку носа, щоб уникнути незадоволеності у пацієнта. Надання інформації як про ймовірні ризики і переваги лікування, так і про необхідність постійного догляду, можливо, має бути адаптоване до рівня освіти пацієнта.

#### **9.4. Прогнозування**

##### **9.4.1. Прогнозування природного перебігу захворювання**

Не існує досліджень, які б оцінювали природний перебіг ХРС без лікування. Оскільки поширеність хвороби досягає піку у віці 45-54 років, а потім знижується, це свідчить про те, що захворювання переходить в ремісію з більш зрілому віці<sup>(54)</sup>.

De Corso et al.<sup>(131)</sup> проспективно спостерігали пацієнтів з CRSsNP за допомогою ендоскопії і оцінювали ризик розвитку поліпів носа. Пацієнти з еозинофільним запаленням, підтвердженим за результатами цитології носа, мали значно вищу ймовірність розвитку поліпів у порівнянні з пацієнтами з нейтрофільним запаленням і контрольною групою з вазомоторним ринітом.

#### **Ключовий момент | Що нового після EPOS 2012**

- Існує нагальна потреба в дослідженнях, спрямованих на вивчення природного перебігу ХРС.

##### **9.4.2. Прогнозування «успіху» або симптоматичного поліпшення**

Існує небагато досліджень, що прогнозують успіх медикаментозної терапії - частота відповідей пацієнтів на окремі варіанти лікування обговорюється в главі 6. В мета-аналізі<sup>(132)</sup> оцінені фактори, що прогнозують ефективність терапії макролідами в низьких дозах; пацієнти з CRSsNP досягли більшого покращення показників симптомів, при цьому більш тривалі курси (24 тижні порівняно з 8 та 12 тижнями) та половинна доза (порівняно з дуже низькою дозою) також були ефективнішими. IgE не оцінювався, але в рандомізованому дослідженні виявили, що пацієнти з нормальним рівнем IgE досягали більшої користі щодо бальної оцінки симптомів, ніж пацієнти з підвищеним рівнем IgE<sup>(133)</sup>. Виявлено, що при застосуванні в післяопераційному періоді, респонденти мали нижчий рівень еозинофілів у тканинах та сироватці крові<sup>(134)</sup>. Ebbens et al.<sup>(135)</sup> продемонстрували, що пацієнти з ХРС з більш високими рівнями еозинофілів слизової оболонки рідше страждають від післяопераційного рецидивуючого синусо-назального захворювання при післяопераційному лікуванні назальними кортикостероїдами, ніж пацієнти з нижчим рівнем еозинофілів слизової оболонки.

При прогнозуванні результатів після операції на пазухах щодо поліпшення бальної оцінки симптомів, проведеної за допомогою PROM, ряд досліджень продемонстрували, що передопераційна бальна оцінка є найкращим предиктором результатів<sup>(136, 137)</sup>. У пацієнтів з передопераційним балом SNOT-22 менше 20 не вдалося досягти середнього поліпшення більше, ніж MCID, пацієнти з балом > 30 мають 70-75% шансів досягти поліпшення більше, ніж MCID. У середньому пацієнти досягають зниження балу SNOT-22 на 45-50%<sup>(138, 139)</sup>. При прогнозуванні результатів після операції на пазухах, у ряді досліджень продемонстровано, що найкращий предиктор результату - це бальний показник передопераційних симптомів.

Smith et al.<sup>(140)</sup> проспективно оцінили 119 дорослих пацієнтів із ХРС для визначення інших передопераційних факторів, за допомогою яких можна прогнозувати поліпшення результатів ендоскопії та якості життя. Курці, а також пацієнти з депресією та N-ERD мали найменшу користь щодо поліпшення результатів ендоскопії і якості життя, але все ж повідомлялося про деяке покращення цих двох показників. В окремому дослідженні також продемонстровано, що пацієнти, які перенесли первинну хірургічну операцію, швидше досягали значних поліпшень показника HRQOL, ніж пацієнти, яким виконували ревізійне хірургічне втручання<sup>(141)</sup>. Більш високий дохід та кращий соціально-економічний статус пов'язані з більшим поліпшенням якості життя<sup>(142, 143)</sup>, однак залишається незрозумілим, чи відображає це різні можливості доступу до медичної допомоги.

Щодо впливу на нюх, Bogdanov et al.<sup>(144)</sup> продемонстрували, що для пацієнтів із втратою нюху реакція нюхової функції на пероральні кортикостероїди (OCS) є фактором прогнозування результату операції; поліпшення після лікування OCS та ефективність хірургічного втручання суттєво корелювали, і у пацієнтів, у яких не реєстрували відповіді на OCS, операція виявлялася не ефективною. Цей предиктор є корисним тестом, який допомагає уникнути невдоволення пацієнтів після операції, якщо гіпосмія була їх основним фактором, що спонукав звернутися до хірурга з метою проведення хірургічного втручання.

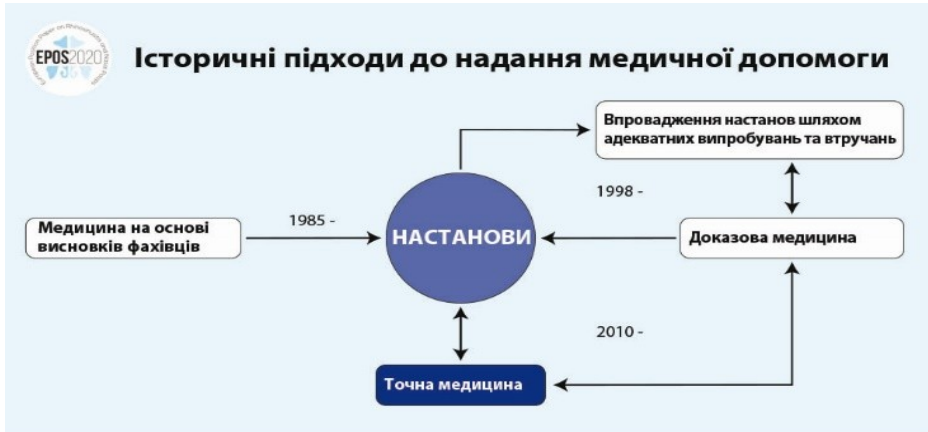
#### Основні моменти | Що нового у порівнянні з EPOS 2012

- При прогнозуванні результатів після операції на пазухах, у ряді досліджень продемонстровано, що найкращий предиктор результату - це бальний показник передопераційних симптомів, такий як SNOT22.
- Первинна хірургічна операція характеризується кращими результатами, ніж ревізійна.
- Коли втрата нюху є основним симптомом, за допомогою реакції нюхової функції на пероральні кортикостероїди (OCS) можна прогнозувати результат операції.

#### 9.4.3. Прогнозування рецидиву захворювання

Існують суперечливі результати досліджень, що оцінюють рівень ефективності або частоту рецидивів після відповідної медикаментозної терапії ХРС. Young et al. проспективно залучили у дослідження 80 пацієнтів, які отримували лікування системними стероїдами та антибіотиками в доповнення до місцевих стероїдних спреїв та зрошення фізіологічним сольовим розчином<sup>(145)</sup>. 53% не завершили участь у дослідженні медикаментозного лікування, їм виконували оперативне втручання. Відносно молодий вік, чоловіча стать, європейська етнічна приналежність, наявність астми, а також позитивні ендоскопічні і КТ-ознаки були предикторами, що прогнозували потребу в операції. Наявність поліпів не була прогностичним фактором неефективності медикаментозної терапії.

Рисунок 9.5.1. Історичні підходи до надання медичної допомоги.



У багатьох довготривалих дослідженнях повідомлялося про частоту виконання ревізійних хірургічних операцій. Норкінс et al. повідомили про довгострокові результати мультицентрового когортного дослідження за участі 1459 пацієнтів, які завершили п'ятирічний період спостереження. 19,1% пацієнтів перенесли ревізійну операцію (21% CRSwNP, 16% CRSsNP). Було виявлено, що пацієнтам, які перенесли додаткові операції на пазухах, рідше виконували ревізійні втручання, ніж пацієнтам, яким виконувалася проста поліпектомія при CRSwNP. Поліпшений бал SNOT-22 зберігався протягом п'яти років<sup>(146)</sup>.

Рисунок 9.5.2. Існуюча медична практика в порівнянні з точною медициною.



Smith et al.<sup>(147)</sup> проспективно дослідили 59 дорослих пацієнтів, які обрали ендоскопічну операцію на пазусі протягом 10-ти річного періоду спостереження; 17% пацієнтів (25% CRSwNP, 7% CRSsNP) перенесли ревізійну операцію. Пацієнти, яким у подальшому виконувалася ревізійна операція, мали значно гірші показники ендоскопічної картини на першому післяопераційному візиті, і, найбільш ймовірно, що до 18 місяців у них буде розвиватися чітка клінічна картина рецидиву поліпів.

Аналізуючи електронні медичні карти, Smith et al. виявили майже 30 000 пацієнтів із середнім періодом спостереження 9,7 року<sup>(143)</sup>. Повідомлялося, що частота ревізійних операцій становила 15,9% (29,9% CRSwNP, 7% CRSsNP), при цьому пацієнти з CRSwNP, ймовірно, також частіше потребували декількох ревізійних втручань. При дослідженні факторів, пов'язаних із підвищеним ризиком необхідності ревізійних втручань, жіноча стать, старший вік під час першої операції, астма в анамнезі, алергія та поліпи носа асоціювалися з більш високим ризиком необхідності виконання ревізійної операції, причому наявність поліпів має найбільший вплив. Подібним чином, Stein et al.<sup>(148)</sup> проаналізували великий масив електронних даних 61 000 пацієнтів, які перенесли ESS, з яких 6,7% виконували ревізійну операцію. Знову ж таки, було продемонстровано, що наявність назальних поліпів та жіноча стать є предикторами виконання в подальшому ревізійної операції. Частота виконання ревізійної операції є неточною оцінкою рецидивуючого захворювання, оскільки на неї впливає готовність пацієнта і хірурга пройти/провести ревізійну операцію і, отже, ймовірно, частота рецидивів захворювання недооцінюється. DeConde<sup>(149)</sup> вивчали ендоскопічні рецидиви при CRSwNP і виявили, що 38% пацієнтів мали рецидиви поліпів через 12 місяців після операції, а 82% пацієнтів мали набряк слизової оболонки. Схоже, що не всім з цих пацієнтів виконували ревізійні операції, але було б корисно мати можливість спрогнозувати, у кого розвинеться рецидив захворювання, щоб націлитися на лікування. У ряді досліджень була розглянута роль біомаркерів для прогнозування рецидивів захворювання. В систематичному огляді<sup>(150)</sup> ідентифіковано 11 статей, що оцінюють тканинну еозинофілію; при цьому показник  $> 55$  еозинофілів на поле зору під великим збільшенням мав як високу чутливість (0,87), так і специфічність (0,97) при прогнозуванні рецидиву захворювання. Подальші спроби уникнути необхідності біопсії тканини показали, що рівень еозинофілів у крові може використовуватися для ідентифікації пацієнтів з еозинофільним ХРС, але має меншу чутливість; Но et al.<sup>(151)</sup> повідомили, що рівень еозинофілів у крові  $> 0,24 \times 10^9/\text{л}$  (чутливість 71%, специфічність 78%) або співвідношення еозинофілів  $> 4,27\%$  від загальної кількості білих клітин крові (чутливість 64%, специфічність 89%) можуть бути використані для прогнозування eХРС. У багатоваріантному аналізі еозинофільний ХРС був єдиним значущим предиктором рецидиву після контролю інших змінних, а також продемонстровано, що період без від хвороби був значно коротшим<sup>(152)</sup>. Еозинофілія як в крові, так і в тканинах була предиктором слабкого контролю захворювання поряд з більш розповсюдженим радіологічним захворюванням ( $\text{LMS} \geq 15$ )<sup>(152)</sup>. Щодо прогнозування рецидиву захворювання оцінювали ряд інших біомаркерів. Пацієнти з CRSwNP, які перенесли ревізійну хірургічну операцію, мали значно вищий рівень IgE, ECP та IL-5 в тканині поліпів, тоді як пацієнти без рецидиву мали змішаний профіль цитокінів з вищим рівнем IFN-гамма<sup>(154)</sup>.

В іншому дослідженні рівень CST2, PAP-A та періостину в слизу значно знижувався після операції, але після операції збільшувався у пацієнтів, які потребували ревізійної хірургічної операції<sup>(155)</sup>. Обмеженням багатьох з цих досліджень є вибір невеликого числа маркерів і нездатність включити загальнодоступні маркери, такі як еозинофілія крові або тканин, в модель регресії, щоб мати можливість порівняти прогностичну цінність. В цьому дослідженні також встановлено, що підвищення рівня всіх маркерів суттєво корелює із погіршенням бальної оцінки SNOT-22 у кожний момент часу. Дійсно, погіршення бального показника SNOT-22, що перевищує показник MCID, також було сильним предиктором необхідності ревізійної операції.

Хоча ідеальний біомаркер для прогнозування неефективності залишається не ідентифікованим, рівні еозинофілів в крові і тканинах можуть бути виміряні з невеликими додатковими фінансовими витратами і можуть використовуватися для прогнозування ризику рецидиву і необхідності надання цільової медичної допомоги після операції. За допомогою послідовної оцінки бальних показників симптомів за допомогою SNOT-22 можна проводити віддалене спостереження за цими пацієнтами, якщо можливості безпосереднього спостереження є обмеженими.

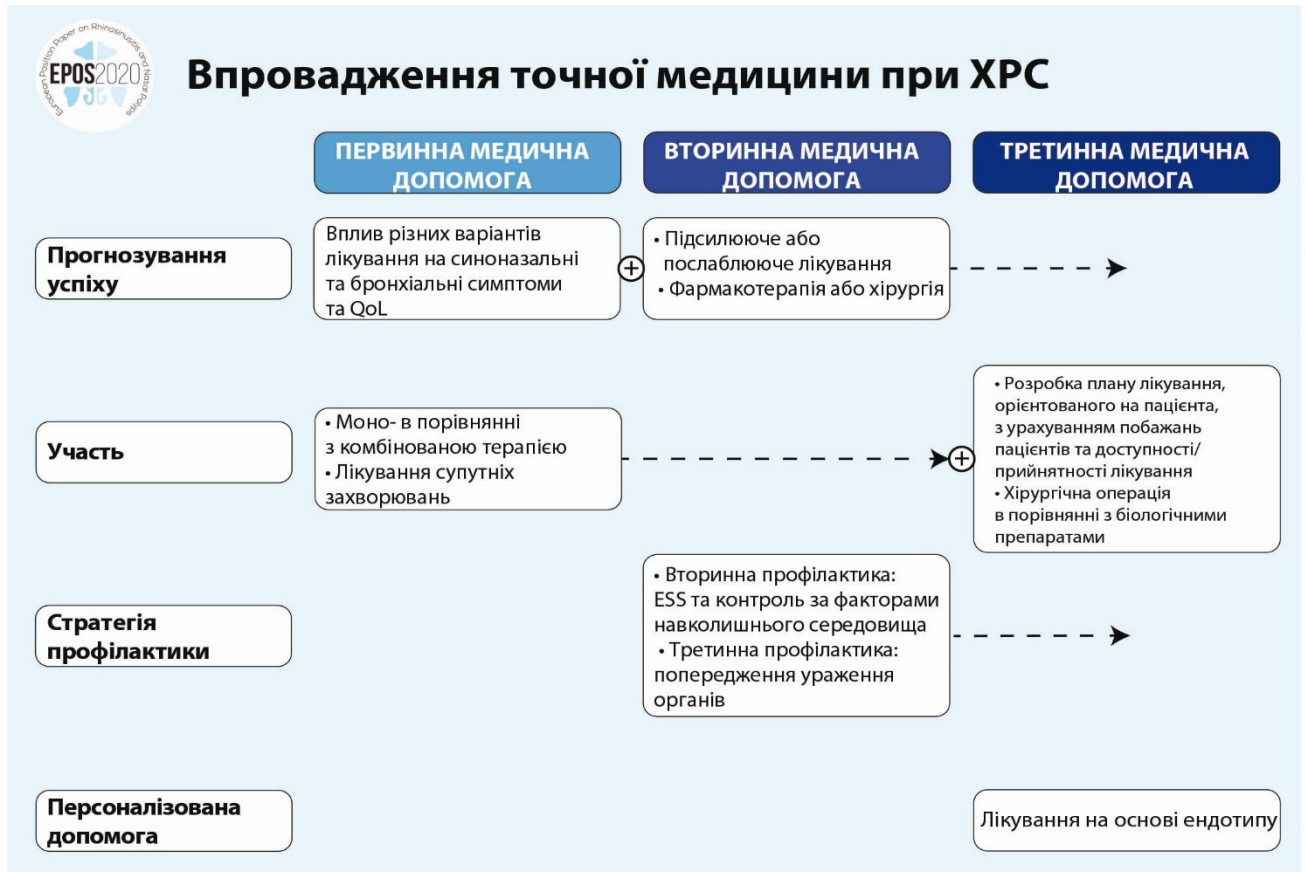
#### Основні моменти | Що нового у порівнянні з EPOS 2012

- Прогнозування рецидиву хвороби включає багато факторів, в тому числі вік, стать, етнічну приналежність, супутні захворювання та тривалість захворювання.
- Рівні еозинофілів в крові і тканинах можуть бути виміряні з невеликими додатковими фінансовими витратами і можуть використовуватися для прогнозування ризику рецидиву і необхідності надання цільової медичної допомоги після операції.

### 9.5. Точна медицина

У 2015 році президент Обама розпочав ініціативу щодо точної медицини: "надання правильного лікування в потрібний час, кожного разу і людині, яка цього потребує". Точна медицина - це новий підхід до лікування та профілактики захворювань, орієнтований на потреби окремого пацієнта, з урахуванням індивідуальної мінливості середовища, способу життя та генів кожної людини<sup>(156, 157)</sup>. ТМ являє собою новий підхід у медицині, який охоплює чотири ключові характеристики: персоналізована допомога, заснована на молекулярному, імунологічному та функціональному ендотипуванні захворювання, за участю пацієнта в процесі прийняття рішень щодо лікувальних дій та з урахуванням прогностичних та профілактичних аспектів лікування. Основні наукові та економічні виклики захворювань дихальних шляхів можуть бути вирішені завдяки перспективним можливостям ТМ, підкріпленим дослідженнями та доказами, що дозволяє зрозуміти, як застосовувати її принципи.<sup>(157)</sup> Принципи ТМ засновані на доказовій медицині, «сумлінному, явному і виваженому застосуванні кращих сучасних фактичних даних при прийнятті рішень щодо надання медичної допомоги окремим пацієнтам», яка все ще залишається основою нашої клінічної практики<sup>(158, 159)</sup> (Рис. 9.5.1. та 9.5.2.).

Рисунок 9.5.3. Впровадження точної медицини при ХРС.



На основі доступних знань патогенетичних механізмів захворювання, ТМ загалом поєднує діагностику та лікування з метою вибору оптимальної тактики<sup>(160, 161)</sup>. Точна ендотипізація пацієнтів з використанням нових методів, таких як протеоміка, метаболоміка, геноміка, різноманітні клітинні аналізи, біобанки, реєстри та навіть мобільні технології системи охорони здоров'я<sup>(162)</sup>, дозволяє розробляти терапевтичні стратегії з прогнозними, профілактичними, персоналізованими та учасницькими аспектами<sup>(163)</sup>. ТМ вже пройшла свій еволюційний шлях від персоналізованої медицини до точної медицини і до теперішньої, 4Р медицини. Чотири Ps є базисом точної медицини (Рис. 9.5.3.).

- Персоналізована медична допомога - це медична практика, яка пропонує індивідуалізацію заходів з охорони здоров'я, при цьому медичні рішення, практики та/або продукти адаптують до конкретного пацієнта.

- Прогнозування природного перебігу хвороби та успішності лікування дозволяє лікарю, а також пацієнту визначитися з найкращою терапевтичною стратегією.

- Профілактику захворювання слід розрізняти як первинну, вторинну та третинну профілактику. Слід рекомендувати профілактичні заходи, щоб запобігти виникненню захворювання (первинна профілактика), запобігти розвитку симптомів захворювання (вторинна профілактика) і запобігти зменшенню чи втраті працездатності (третинна профілактика).

- Участь пацієнта у розробці плану лікування має вирішальне значення для досягнення належної прихильності та, отже, оптимальної ефективності лікування.

ТМ не є новою для інших галузей медицини, але останнім часом застосовується для інших респіраторних захворювань, таких як алергія та астма, а тепер і хронічний

риносинусит<sup>(164, 165)</sup>. Цьому сприяли такі організації, як EUFOREA, Європейський форум з досліджень та інформування щодо алергії та захворювань дихальних шляхів ([www.euforea.eu](http://www.euforea.eu)).

Таким чином, принципи ТМ можуть бути реалізовані в рамках існуючих алгоритмів лікування хронічного риносинуситу (ХРС)<sup>(165)</sup>. На момент встановлення діагнозу можна спрогнозувати успішність розпочатого лікування, а також сприяти участі пацієнта у розробці плану лікування. Підхід другого рівня в ідеалі передбачає стратегії запобігання прогресуванню захворювання, в доповнення до прогнозування успіху терапії та залучення пацієнтів у розробку довготермінової терапевтичної стратегії. На третинному рівні медичної допомоги слід орієнтуватися на лікування на основі ендотипу, що є частиною персоналізованого підходу, з огляду на високу вартість молекулярної діагностики та біологічного лікування, як з фінансової точки зору, так і в контексті зусиль, спрямованих на їх впровадження.

Точна медицина забезпечує підтримку прийняття клінічних рішень в режимі реального часу на етапі надання медичної допомоги з впровадженням гармонізованої допомоги, заснованої на критеріях якості, а також на більш точному і ефективному лікуванні та моніторингу пацієнтів для більш повного задоволення їх індивідуальних потреб<sup>(167)</sup>. Принципи точної медицини об'єднують клініцистів багатьох взаємопов'язаних спеціальностей, вчених, і перш за все пацієнтів у спільних зусиллях для забезпечення найбільш якісної та ефективної тактики ведення.

### 9.6. Впровадження

Впровадження високоякісних настанов і положень має важливе значення для покращення клінічної практики та охорони здоров'я. Загальновідомо, що клінічні настанови часто ігноруються, що, мабуть, не дивно, враховуючи таку велику кількість публікацій з кожної потенційної теми<sup>(168-170)</sup>. Настанови з клінічної практики можуть бути визначені як "систематично розроблені твердження для допомоги в прийнятті рішень практикуючим лікарям щодо належного медичного обслуговування при певних клінічних обставинах"<sup>(171)</sup>, тим самим зменшуючи розрив між дослідженнями та існуючою практикою та зменшуючи невідповідну варіативність в практичних підходах<sup>(172)</sup>. Їх розробка та впровадження призначені для організації та надання найкращих доступних доказів для обґрунтування прийняття клінічних рішень з метою поліпшення якості обслуговування, наслідків захворювання пацієнтів та економічної ефективності.<sup>(173,174)</sup> Критеріями та передумовами розробки настанов є наступні: значно поширене захворювання або медична процедура, що часто застосовується, високі супутні витрати, також поточні зміни практичних підходів. Настанови мають особливу цінність для такого захворювання, як риносинусит, який це захворювання характеризується значними негативними наслідками для якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я. Однак в медицині загалом підраховано, що приблизно 30% -40% пацієнтів отримують лікування, яке не ґрунтується на наукових доказах, і 20% -25% отримують лікування, яке або не потрібне, або є потенційно шкідливим.<sup>(168, 175, 176)</sup>

Успішна реалізація настанов передбачає три етапи: розробка, поширення та впровадження<sup>(177)</sup>, при цьому успіх впровадження залежить від визначення бар'єрів та розробки стратегій, пристосованих для їх подолання. В кількох оглядах розглянуто та прокласифіковано найважливіші бар'єри та відповідні стратегії<sup>(178, 179)</sup> на основі 76 та 69 статей відповідно, остання з яких - більш пізній та точний систематичний аналіз.

Savana et al класифікували бар'єри для впровадження на три основні категорії: бар'єри, пов'язані зі знаннями лікарів (наприклад, недостатня обізнаність та недостатня ознайомленість), бар'єри, які впливають на ставлення лікарів (наприклад, відсутність

згоди та недостатня ознайомленість), бар'єри, які впливають на ставлення лікарів (наприклад, відсутність згоди та відсутність мотивації) та зовнішні бар'єри (наприклад, фактори, що стосуються пацієнтів, настанов та довкілля) <sup>(178)</sup>. В систематичний огляд, проведений Fischer et al. , включені публікації з багатьох країн, які були як загальними, так і специфічними для хвороб, при цьому у кількох висвітлювалася астма, але у жодній не описувалися ринологічні теми <sup>(179)</sup>. Вони розділили бар'єри на фактори, пов'язані з настановами, персональні фактори та зовнішні фактори, які узагальнені в Таблиці 9.6.1. Огляд проблем, що представляють інтерес, виявив такі провідні аспекти успішних стратегій для реалізації настанов: поширення, навчання і тренінги, соціальна взаємодія, системи підтримки прийняття рішень і діючі правила. Наявні дані свідчать про те, що структуроване впровадження може покращити дотримання настанов <sup>(179)</sup>.

Таблиця 9.6.1. Бар'єри та перешкоди при впровадженні настанов (адаптовано за Fisher<sup>(179)</sup>).

<b>Бар'єри</b>		<b>Перешкоди</b>
<b>Фактори, пов'язані з настановами</b>		
Доступ до настанов		Забезпечення простого доступу до настанов Системи підтримки рішень
Неналежне компонування		Дизайн та розробка настанов Короткі та зручні для користування версії настанов
Відсутність доказів/правдоподібності рекомендацій		Використання методів доказової медицини Оцінка доказів у рекомендаціях Регулярні оновлення Дельфійський метод
Відсутність застосовності		Чутливість до відмінностей у системах охорони здоров'я
Організаційні обмеження		Стандартизація процесів та процедур Посилання на управління якістю
Недостатність ресурсів (обмеження в часі, велике навантаження, спрощення)		Фінансові стимули/компенсації Забезпечення часу для документації та застосування настанов
Соціальні та клінічні норми		Місцеві консенсусні групи
<b>Фактори користувача</b>		
Знання лікарів	Відсутність обізнаності	Збільшення розповсюдження настанов Використання засобів масової інформації для підвищення обізнаності Постійна медична освіта (СМЕ)
	Відсутність ознайомлення	Доступність настанови щодо практичних інструментів Освіта
	Відсутність згоди	Лідери думок Участь зацікавлених сторін у розробці настанов Схвалення настанов товариствами
Ставлення лікарів	Відсутність самоефективності	Інтерактивне навчання/групове навчання Аудит та зворотній зв'язок щодо індивідуальної діяльності
	Відсутність навичок	Фокусування СМЕ на навичках
	Відсутність культури	Сприяння освітнім організаціям



	навчання	
	Відсутність мотивації	Мотиваційні стратегії, що використовують аудит та зворотній зв'язок Лідери думок
<b>Зовнішні фактори</b>		
Організаційні обмеження		Стандартизація процесів та процедур Розробка настанов повинна враховувати умови надання медичної допомоги Посилання на управління якістю
Недостатність ресурсів (обмеження в часі, велике навантаження, спрощення)		Фінансові стимули/компенсації Забезпечення часу для документації та застосування настанов
Недостатність співпраці		Поліпшення мультипрофесійної співпраці з іншими медичними працівниками
Соціальні та клінічні норми		Місцеві консенсусні групи

EPOS є визнаним «брендом» з сильною спадщиною з 2005 року і до наших днів. Однак, оскільки пройшло 7 років з моменту останньої редакції, ми спробували поліпшити впровадження EPOS2020:

- шляхом написання чіткого і короткого резюме, за яким слідують великі глави, що містять всі підтвердуючі докази.

- шляхом фокусування уваги на наслідках, важливих для пацієнта, та участі пацієнта в розробці настанов

- шляхом більшої участі інших зацікавлених сторін у розробці та написанні настанов, наприклад, лікарів первинної медичної допомоги, фармацевтів та неврологів.

- шляхом розміщення резюме та версій, що стосуються цих інших зацікавлених сторін для підтримки процесу впровадження

- шляхом перекладу короткого резюме на велику кількість мов.

- шляхом звернення до багатьох провідних спеціалістів у всьому світі для аналізу та коментування документа та включення їх пропозицій у заключний текст.

- шляхом широкомасштабної презентації, обговорення та поширення на наукових зустрічах, публікаціях, через веб-сайти та шляхом розробки основних наборів слайдів для використання доповідачами залежно від можливостей системи охорони здоров'я.

Однак ми розуміємо, що не всіх рекомендацій, наведених в EPOS2020, можна дотримуватися у всіх системах охорони здоров'я та соціальних обставинах. Рекомендації можна коригувати на місцевому рівні, здоров'я. залежно від можливостей системи охорони здоров'я.

EPOS2020 планує постійну програму перегляду та оновлення у відповідь на майбутні дослідження та реакції. Повний план впровадження EPOS2020 буде опублікований окремо найближчим часом.

### Список літератури:

1. Pugin B, Deneyer L, Bachert C, et al. Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis - A EUFOREA initiative. *Rhinology*. 2019, 10.4193/Rhin19.012.
2. Hellings PW. Paving the future of rhinosinusitis care. *Rhinology*. 2017;55:193-4.
3. Steele TO, Rudmik L, Mace JC, DeConde AS, Alt JA, Smith TL. Patient-centered decision making: the role of the baseline SNOT-22 in predicting outcomes for medical management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:590-6.
4. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. *Rhinology*. 2018;56:209-15.

5. Khanwalkar AR, Shen J, Kern RC, et al. Utilization of a novel interactive mobile health platform to evaluate functional outcomes and pain following septoplasty and functional endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:345-51.
6. Hellings PW, Dobbels F, Denhaerynck K, Piessens M, Ceuppens JL, De Geest S. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy* 2012;2:9.
7. Vennik J, Eyles C, Thomas M, et al. Chronic rhinosinusitis: a qualitative study of patient views and experiences of current management in primary and secondary care. *BMJ Open* 2019;9:e022644.
8. Mikkel Alanin TL, Hopkins C. The burden of onn-steroidal anti-inflammatory exacerbated respiratory disease from the patient's perspective – a qualitative analysis of posts from the Samter's Society. *Rhinology*. 2020; 58, in press.
9. Rudmik L, Xu Y, Liu M, Bird C, Kukec E, Quan H. Utilization Patterns of Topical Intranasal Steroid Therapy for Chronic Rhinosinusitis: A Canadian Population-Based Analysis. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2016;142:1056-62.
10. Guo M, Alasousi F, Okpaleke C, Habib A-R, Javer A. Prognosis of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Using Preoperative Eosinophil/Basophil Levels and Treatment Compliance. *Am J Rhinol Allergy* 2018; 32: 440-6.
11. Yoo F, Ference EH, Kuan EC, Lee JT, Wang MB, Suh JD. Evaluation of patient nasal saline irrigation practices following endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:32-40.
12. Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: An EAACI position paper. *Allergy* 2019, 10.1111/all.13953.
13. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy* 2019, 10.1111/all.13720.
14. Feng S, Liang Z, Zhang R, et al. Effects of mobile phone WeChat services improve adherence to corticosteroid nasal spray treatment for chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a 3-month follow-up study. *Eur Arch Otorhino-laryngol* 2017;274:1477-85.
15. Patel MR, Valerio MA, Sanders G, Thomas LJ, Clark NM. Asthma action plans and patient satisfaction among women with asthma. *Chest* 2012;142:1143-9.
16. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 10.1002/14651858.CD001117:CD001117.
17. Gupta S, Wan FT, Hall SE, Straus SE. An asthma action plan created by physician, educator and patient online collaboration with usability and visual design optimization. *Respiration* 2012;84:406-15.
18. Nayan S, Kilty S, Lloyd HB, Desrosiers M. Patient and Public Outreach Initiatives in Chronic Rhinosinusitis from the Canadian Sinusitis Working Group: Support for Affected Patients and Extending an Understanding of CRS to the General Public. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:48.
19. Timperley D, Schlosser RJ, Harvey RJ. Chronic rhinosinusitis: an education and treatment model. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2010;143:S3-8.
20. Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:9961003.
21. Alexiou A, Sourtzi P, Dimakopoulou K, Manolis E, Velonakis E. Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure. *J Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2011;40:58-63.
22. Gao WX, Ou CQ, Fang SB, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis in China: a multicentre cross-sectional study. *Respir Res* 2016;17:54.
23. Thilsing T, Rasmussen J, Lange B, Kjeldsen AD, Al-Kalemji A, Baelum J. Chronic rhinosinusitis and occupational risk factors among 20- to 75-year-old Danes-A GA(2) LENbased study. *Am J Ind Med* 2012; 55: 103743.
24. Hox V, Delrue S, Scheers H, et al. Negative impact of occupational exposure on surgical outcome in patients with rhinosinusitis. *Allergy* 2012;67:560-5.
25. Holmstrom M, Thelin A, Kolmodin-Hedman B, Van Hage M. Nasal complaints and signs of disease in farmers--a methodological study. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:193-200.
26. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, von Buchwald C. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study. *Rhinology*. 2018, 10.4193/Rhin17.228.
27. Ekenga CC, Scheu KE, Cone JE, Stellman SD, Farfel MR. 9/11-related experiences

## 10. Погляд фармацевтів на проблеми риносинуситу

### 10.1. Диференціювання риніту та риносинуситу працівниками аптек

Багато пацієнтів з риносинуситом самостійно намагаються лікувати свій патологічний стан у аптеці за рекомендацією місцевого фармацевта. Особливо це стосується тих випадків, коли пацієнти вважають своїми симптоми легкими і не докучливими, або якщо безрецептурних препаратів (ОТС) для них достатньо<sup>(1, 2)</sup>.

Фармацевти мають відмінний шанс виявити симптоми риносинуситу та рекомендувати відповідне лікування або направити пацієнта до лікаря<sup>(3, 4)</sup>. Згідно з щорічним звітом PGEU (Фармацевтична група Європейського Союзу) за 2018 рік (<https://pgeuan-year-report.eu>), 58% громадян Європейського Союзу (ЄС) можуть дістатися до найближчої аптеки в своєму мікрорайоні за п'ять хвилин, а 98% громадян ЄС можуть дістатися до найближчої аптеки в своєму мікрорайоні протягом 30 хвилин, що робить місцевих фармацевтів найдоступнішими медичними працівниками. Таким чином, місцеві фармацевти можуть сприяти розробці ефективних методів самоконтролю пацієнта за захворюванням, які можуть мати важливі наслідки для здоров'я та економіки. Хоча не існує досліджень, які б оцінювали роль фармацевта у формуванні наслідків риносинуситу, результатом систематичних оглядів інших хронічних респіраторних захворювань, а саме астми<sup>(5)</sup> та ХОЗЛ<sup>(6)</sup>, продемонстрували, що фармацевти позитивно впливають на наслідки, показники, ступінь тяжкості та контроль зазначених захворювань. Однак, для підвищення обізнаності та відповідності фармацевтів міжнародним настановам необхідні освітні програми<sup>(7)</sup>.

Перехресне спостережне дослідження за покупцями в аптеках, які купували безрецептурні (ОТС) препарати для лікування назальних симптомів, продемонструвало, що 69,9% із 296 учасників дослідження самостійно керують своїми симптомами за допомогою ОТС-препаратів. Більшість учасників (68%) відчували симптоми алергічного риніту, тоді як найчастішим симптомом була закладеність носа. Дослідження вказувало на неоптимальний терапевтичний вибір, який робили учасники дослідження, підкреслюючи необхідність активних втручань місцевих фармацевтів у формі порад щодо терапії пацієнтів, включаючи рекомендації звернутися до лікаря за потреби<sup>(8)</sup>. Деяким пацієнтам, проконсультованим фармацевтом, раніше був поставлений діагноз риносинусит або алергічний риніт лікарем, інші поставили собі діагноз самостійно, а деякі не мають діагнозу взагалі або можуть мати неправильний діагноз<sup>(9)</sup>. Загальні симптоми деяких патологічних станів (застуда, післявірусна ГРС, алергічний риніт або ХРС) схожі і можуть дезорієнтувати як пацієнтів, так і фармацевта<sup>(10)</sup>. Необхідно визначити симптоми та їхню тривалість, про що повідомляється пацієнтами (Табл. 10.1.1.). Для риносинуситу зазвичай характерна наявність закладеності носа, ринореї, болу або відчуття тиснення в ділянці обличчя і зниження нюху. У дітей

компонент втрати нюху менш важливий, але в той же час частим симптомом при огляді може бути кашель. Для алергічного риніту зазвичай характерна наявність свербіння в носі, ринореї, чхання та симптомів з боку очей. При консультуванні щодо призначення терапії слід враховувати відповідні демографічні дані пацієнта, анамнез хвороби та медикаментозного лікування, а також інші немедикаментозні заходи, які пацієнт намагався застосовувати (Табл. 10.1.1.)<sup>(11)</sup>.

У деяких країнах фармацевти можуть проводити швидкі діагностичні тести, щоб визначити, чи мають інфекції бактеріальне чи вірусне походження, або діагностувати інфекції, викликані стрептококом групи А або вірусом грипу ([http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/IASS\\_ext-int.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/IASS_ext-int.pdf))<sup>(12)</sup>. Доступ до "діагностики на місці"

може сприяти зменшенню застосування антибіотиків серед пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів, які потребують антибіотикотерапії<sup>(13)</sup>.

Існує також значне дублювання симптомів первинного головного болю та хронічного риносинуситу<sup>(14-16)</sup>, при цьому у 42% пацієнтів з первинним головним болем помилково діагностують риносинусит<sup>(16)</sup>. Шкала з 22 пунктів для виявлення наслідків синусо-назальних захворювань (SNOT-22) - це валідований інструмент для неінвазивної діагностики. Ця шкала може стати у нагоді при консультуванні пацієнтів, оскільки для пацієнтів із ХРС та головним болем застосовують різні шкали оцінки<sup>(17)</sup>.

Конкретні настанови для місцевих аптек щодо лікування алергічного риніту вперше були видані в 2004 році<sup>(18)</sup> і нещодавно оновлені<sup>(19)</sup>. При консультуванні пацієнтів з риносинуситом можуть бути корисними комп'ютеризовані системи підтримки прийняття рішень, які подібні до тих, що пропонуються при алергічному риніті<sup>(20)</sup>.

## 10.2. Відпуск та застосування безрецептурних антибіотиків при ГВДШ

Підгрупи ГРС (вірусний ГРС або застудний, поствірусний ГРС та ГБРС) розрізняють за ступенем тяжкості та тривалістю симптомів. Таким чином, застудний/гострий вірусний риносинусит характеризується тривалістю симптомів менше 10 днів, тоді як гострий поствірусний риносинусит характеризується посиленням симптомів через п'ять днів або наявністю стійких симптомів через 10 днів з тривалістю, меншою ніж 12 тижнів. Гострий бактеріальний риносинусит пов'язаний з наявністю щонайменше трьох симптомів/ознак: знебарвлення виділень, сильний локальний біль (з одностороннім переважанням), лихоманка ( $> 38$  °C), підвищення ШОЕ/СРБ та "двохвильовий перебіг" (тобто погіршення після початкової легшої фази хвороби) (детальніше див. глави 4.1 та 4.3.). Антибіотики не ефективні при лікуванні вірусних інфекційних захворювань, таких як застудний та гострий поствірусний риносинусит.

Систематичний огляд подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень антибіотиків при поствірусних ГРС не виявив користі від призначення антибіотиків таким пацієнтам (детальніше див. глави 4.6.3.3. та 4.6.3.4.). Зрештою, підкреслюється необхідність ретельного відбору хворих на ГБРС, які могли б відповідати на антибіотикотерапію, щоб уникнути шкідливого застосування антибіотиків та виникнення супутніх побічних ефектів.

Як правило, гострий риносинусит (ГРС) має переважно вірусну етіологію, який у невеликому відсотку (0,5-2,0%) переходить у вторинну бактеріальну інфекцію<sup>(21)</sup>. Антибіотики ефективні у групі дорослих пацієнтів із симптомами та ознаками, що дають вагомі підстави припускати наявність ГБРС (див. вище). Незважаючи на те, що доступні дані є обмеженими, схоже, що особливо ефективними є амоксицилін/пеніцилін (бета-лактами) (детальніше див. главу 4.6.3.1.). Дуже обмежені дані про ефективність антибіотиків при ГБРС у дітей не виявили суттєвої різниці в порівнянні з плацебо, демонструючи значно більший відсоток небажаних ефектів (детальніше див. главу 4.6.3.2.).

Антибіотики не слід застосовувати без рецепту лікаря або за показаннями на підставі доказів.

Що стосується документу EPOS, опублікованого в 2007 році, Йоргенсен зі своїми колеги повідомили про розбіжність між європейськими рекомендаціями та практикою призначення антибіотиків при ГРС<sup>(22)</sup>. Таким чином, слід докласти зусиль для впровадження раціонального призначення антибіотиків, дотримуючись відповідних настанов у щоденній практиці всіх медичних працівників.

Нераціональне застосування антибіотиків для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів (ГВДШ) - глобальна проблема охорони здоров'я. Таке застосування має наслідки на вартість лікування та сприяє розвитку резистентності до антимікробних засобів. Більшість ГВДШ мають вірусне походження, є самообмежуючими та самостійно елімінуються за таку ж кількість часу, що й при застосуванні антибіотику; тобто антибіотики не прискорюють одужання і не запобігають виникненню більш серйозних захворювань<sup>(23-25)</sup>.

*Антибіотики не слід застосовувати без рецепту лікаря або за показаннями на підставі доказів.*

Незважаючи на те, що відпуск антибіотиків без рецепта заборонений законодавством та нормативно-правовими нормами у багатьох країнах, велика кількість антибіотиків відпускається без рецепта у всьому світі<sup>(26-36)</sup>. Особливо це стосується країн, що розвиваються, де відсутнє належне регулювання розповсюдження ліків або їх застосування. Повідомляється, що місцеві аптеки є важливими місцями безрецептурного отримання антибіотиків<sup>(37-40)</sup>. Нещодавно Auta et al. (2019) провели систематичний огляд з мета-аналізом безрецептурного отримання антибіотиків в місцевих аптеках по всьому світу, з обробкою даних відповідних досліджень, опублікованих з січня 2000 року по вересень 2017 року<sup>(41)</sup>. Дослідження, включені в огляд, проводилися в 24 країнах, і 23 з них класифікували антибіотики як ліки, що відпускаються за рецептом. Результати продемонстрували що загальна частка антибіотиків, що відпускаються без рецепта, становить 62%. У глобальному масштабі обсяг безрецептурного отримання антибіотиків за бажанням пацієнта та відповідно до рекомендацій працівників місцевих аптек становив 78% та 58% відповідно. Було підкреслено, що антибіотики зазвичай відпускаються у випадках гострих та самообмежуючих патологічних станів, у тому числі при інфекціях верхніх дихальних шляхів (ГВДШ), для яких загальна частка безрецептурного відпуску становить 67%. Було виявлено, що пеніциліни є антибіотиками, які найчастіше призначаються при такому показанні як ГВДШ (амоксцилін і амоксицилін-клавуланова кислота, а потім - макролідний антибіотик азитроміцин).

На сьогоднішній день продовжується практика продажу антибіотиків для лікування ГВДШ в місцевих аптеках, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

Окрім нераціонального безрецептурного продажу антибіотиків за бажанням пацієнта, самолікування також стосується застосування залишків антибіотиків, які зберігалися в дома, або отримані від іншої особи,<sup>(37-39, 42-45)</sup> що призводить до високого рівня неправильного застосування і отримання неповних курсів лікування антибіотиками. Більш висока частота самолікування антибіотиками спостерігається в країнах з низьким та середнім рівнем доходу<sup>(46)</sup>. Опитування населення, проведене в 2007 році в 19 європейських країнах, продемонструвало, що попередній досвід рецептурного прийому антибіотиків при ГВДШ збільшує ймовірність самолікування за допомогою залишків антибіотиків, при наявності подібних симптомів<sup>(43)</sup>. Тому, у разі, якщо пацієнт не звертається до лікаря, він повинен проконсультуватися з фармацевтом щодо відповідної терапії симптомів ГВДШ, щоб уникнути нераціонального застосування антибіотиків.

Широке безрецептурне застосування антибіотиків збільшує ризик отримання шкідливої антибіотикотерапії при вірусних інфекціях, гострих та самообмежуючих патологічних станах, а з іншого боку, є причиною неадекватної антибактеріальної терапії бактеріальних інфекцій, чому сприяє неправильний підбір антибіотиків, доза

антибіотиків та тривалість терапії. Така практика підвищує ризик мікробної резистентності, особливо у випадку застосування антибіотиків широкого спектру дії. У той же час, шкідливе та нераціональне застосування антибіотиків може призвести до маскуванню діагнозу інфекційного захворювання та спричинення несприятливих наслідків, таких як алергія, включаючи анафілактичні реакції, взаємодії з лікарськими засобами та збільшення витрат на медикаментозну терапію.<sup>(24)</sup>

Прийняття законів, що забороняють відпуск антибіотиків без рецепта, безумовно, є необхідним для зменшення рівня нераціонального застосування антибіотиків. Однак, слід зазначити, що доступність безрецептурних антибіотиків за певних обставин може сприяти своєчасному доступу до антибіотиків, особливо коли доступ до медичних установ обмежений, а місцеві аптеки є першим (або навіть єдиним) місцем контакту пацієнта з медичними працівниками. У деяких розвинених країнах, таких як Канада, Сполучене Королівство, Нова Зеландія, фармацевтам дозволено призначати та відпускати антибіотики при певних визначених умовах - короткочасні неускладнені інфекції сечовивідних шляхів або шкіри - перерозподіляючи навантаження лікарів загальної практики.<sup>(47)</sup> Фармацевти, як правило, добре освічені в галузі раціональної антибіотикотерапії<sup>(48)</sup>. Проте, регулярна підготовка/оновлення знань фармацевтів щодо стратегії раціонального застосування антибактеріальних препаратів і чітких протоколів оцінки та лікування захворювань ГВДШ, мають служити підтримкою в забезпеченні адекватного режиму консультування і лікування пацієнтів, гарантуванні своєчасного доступу і раціонального продажу антибіотиків в умовах аптеки.

Таблиця 10.1.1. Питання для допомоги у лікуванні риносинуситу (адаптовано за Carter et al. 2019<sup>(11)</sup>).

Запитання	Спостереження
Ваші симптоми однобічні?	Односторонні симптоми, до виникли нещодавно, є приводом для направлення до лікаря
Які симптоми у вас виникають?	Перевірте наявність закладеності та/або непрохідності носа, ринорею, біль в ділянці обличчя, зменшення або втрату нюху, кашель
Який ваш головний симптом?	Визначте симптом, що найбільше турбує пацієнта
Вас турбує закладеність носа?	Перевірте, чи закладеність носа є односторонньою, попереминою або двосторонньою; попереминою або двостороння закладеність зазвичай зумовлена запаленням
Виділення з носа прозорі, водянисті чи слизово-гнійні?	Прозорі двосторонні виділення свідчать про алергію; гнійні виділення свідчать про риносинусит
Як довго у вас були ці симптоми?	Симптоми хронічного риносинуситу будуть тривати більше 3 місяців
У вас постійні симптоми чи вони з'являються і зникають?	
Чи діагностував вам лікар коли-небудь риносинусит, сінну лихоманку або алергічний риніт?	
Чи знаєте ви що, на вашу думку, викликає симптоми?	Пам'ятайте про перебування на повітрі, сезони цвітіння рослин, контакт з тваринами, речовинами, з якими стикається на роботі чи вдома
Чи є у вас біль в ділянці обличчя?	Біль в ділянці обличчя свідчить про риносинусит, якщо він поєднується з назальними симптомами
У вас є чхання, свербіж носа, сльозотеча або свербіж очей?	Це свідчить про алергічну причину
Чи мали ви якісь гормональні зміни?	Вагітність, менструація, оральна контрацепція та гіпотиреоз можуть спричинити симптоми риніту
Чи застосовуєте ви безрецептурні місцеві засоби проти	Тривале застосування місцевих засобів проти

Запитання	Спостереження
зкладеності носа?	зкладеності носа може спричинити відновлення закладеності носа (медикаментозний риніт)
Чи застосовуєте ви якісь інші ліки?	Особливо поцікавтеся про застосування бета-адреноблокаторів, аспіріну або НПЗЗ

Недавнє перехресне опитування персоналу місцевої аптеки в Шрі-Ланці виявило позитивну кореляцію між знаннями фармацевтів про антибіотики (правовий аспект застосування антибіотиків і стійкість до антибіотиків) і практикою продажів антибіотиків.<sup>(26)</sup> Будь-яке визнання прогалин у знаннях фармацевтів про антибіотики може послужити основою для розробки освітніх стратегій, щоб знизити рівень неналежних рекомендацій щодо застосування антибіотиків та забезпечити адекватне консультування пацієнтів. Знання та ставлення фармацевтів до безрецептурного продажу антибіотиків являють собою дуже важливі фактори в стратегії раціонального застосування антибактеріальних препаратів, особливо при ГІВДШ, при яких нерідко виникають гострі проблеми, часто пов'язані з нераціональним застосуванням антибіотиків<sup>(49)</sup>. У країнах, де антибіотики легально чи нелегально є доступними без рецепта, фармацевти відіграють головну роль у обмеженні продажу антибіотиків, відпускаючи їх тільки тим пацієнтам, яким антибіотики справді необхідні.<sup>(49)</sup>

Організація Глобального партнерства з вивчення респіраторних інфекцій (GRIP) розробила п'ятикутну модель ("п'ять Р"; тобто політика, пацієнт, профілактика, фармація та лікар, що виписує рецепт) лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів без антибіотиків, цим самим вирішуючи проблему, пов'язану з формуванням резистентності до антибіотиків<sup>(49)</sup>. У зазначеній моделі відзначалася провідна роль фармацевтів як місцевих інструкторів, що проводять навчання щодо належного та раціонального застосування антибіотиків. Фармацевти ідеально підходять для навчання інших основам стратегії раціонального застосування антибактеріальних препаратів, оскільки вони мають контакт як з пацієнтами, так і з лікарями, що виписують рецепти. Таким чином, фармацевти можуть сприяти дотриманню настанов, що буде сприяти належному призначенню антибіотиків та оптимальним схемам лікування, а також консультувати та інформувати пацієнтів щодо поширених/легких захворювань і їхнього лікування.<sup>(48)</sup> Залучення фармацевтів для надання послуг при легких захворюваннях є інноваційною стратегією, що зменшує частоту відвідувань пацієнтами лікарів загальної практики і забезпечує більш широкий доступ до первинної медичної допомоги<sup>(50, 51)</sup>. Фармацевт, який часто є першою особою, з якою контактує пацієнт, надає повну підтримку при симптоматичному лікуванні ГІВДШ, з урахуванням бажання пацієнта та направляючи його до лікаря, якщо це необхідно. Працівники аптеки повинні інформувати пацієнта про загальну тривалість захворювання, пояснюючи можливості симптоматичного лікування, підкреслюючи той факт, що антибіотики не можуть зменшити тяжкість або тривалість симптомів<sup>(49, 52)</sup>. Окрім рекомендацій щодо схем введення, фармацевти повинні інформувати пацієнта про можливі побічні ефекти проданого препарату<sup>(28)</sup>, окреслити заходи профілактики та контролю за інфекцією, включаючи гігієну рук та респіраторну гігієну,<sup>(53)</sup> та надати пацієнту інформацію про шляхи передачі інфекції<sup>(48)</sup>.

У тих випадках, коли фармацевтам дозволено і вони мають право продати антибіотик, окрім консультації, пов'язаної з симптомами респіраторного захворювання, ознайомленням з анамнезом захворювання та отриманням інформації від пацієнта про можливі реакції на лікарські засоби в минулому, ще до продажу антибіотика фармацевти повинні задавати питання, пов'язані з алергією і вагітністю, цим самим

гарантуючи як ефективність, так і безпечність застосування антибіотиків<sup>(41)</sup>. Також слід надавати інформацію про можливі взаємодії з іншими лікарськими засобами. Щоразу при продажу антибіотика, фармацевт повинен проінструктувати пацієнта прийняти повний курс антибіотика, що сприяє дотриманню схеми лікування, а також правильно утилізувати будь-який залишок антибіотика, щоб зменшити ймовірність його подальшого неправильного використання (тобто унеможливити самолікування або передачу антибіотика іншій особі)<sup>(48)</sup>.

На призначення і продаж антибіотика впливає поєднання таких факторів, як знання і ставлення медичних працівників та очікування пацієнтів/батьків щодо антибіотикотерапії<sup>(54, 55)</sup>. У різних частинах світу спостерігалось зниження рівня продажу антибіотиків завдяки реалізації політики в галузі медицини, спрямованої на раціоналізацію застосування антибіотиків, впровадження електронних засобів підтримки прийняття рішень, інформаційних кампаній, освітніх або багатопланових втручань,<sup>(28, 56-60)</sup> що підтверджує необхідність продовження таких ініціатив. Відтермінування призначення антибіотиків також було визнане успішним підходом, спрямованим на зниження рівня застосування антибіотиків при інфекціях дихальних шляхів<sup>(61-64)</sup>. Фармацевти в змозі надати повну підтримку пацієнтам, коли лікар їм рекомендував відтермінування призначення антибіотика. "Діагностика на місці"<sup>(13)</sup>, а також інструменти спільного прийняття рішень щодо антибіотиків<sup>(65)</sup> мають можливість допомогти фармацевтам скоротити непотрібне застосування антибіотиків. Проте, розвинені комунікативні навички мають велике значення для фармацевтів, щоб сприяти поведінковим змінам у пацієнтів, направленим на розширення їх знань і зміни їхнього ставлення до застосування антибіотиків<sup>(49)</sup>.

### **10.3. Тактика працівника аптеки при риніті та риносинуситі**

При вірусному ГРС (застиуда) та гострому поствірусному риносинуситу можна легко отримати лікування в місцевій аптеці, починаючи з симптоматичного полегшення (Рис. 10.1.1.) з наступним додатковим застосуванням місцевих стероїдів<sup>(66)</sup>. Нам відомо лише про один систематичний огляд,

в якому розглядаються переваги збільшення споживання рідини під час гострої респіраторної інфекції. В цьому огляді, проведеному Guppy (2011)<sup>(67)</sup>, повідомлялося про відсутність доказів як "за", так і "проти" цієї рекомендації, що передбачає необхідність проведення додаткових досліджень з цього питання. Важливо врахувати, що інтереси, потреби та пріоритети фахівців можуть не збігатися з інтересами пацієнта, і тому різні пацієнти можуть вимагати різних підходів до тактики їхнього лікування<sup>(68)</sup>. Самоконтроль пацієнтів можна додатково вдосконалити за рахунок надання інформації та регулярного підтримуючого зворотного зв'язку. В деяких дослідженнях виявили розчарування пацієнтів щодо неналежного лікування та відсутності узгодженої медичної допомоги<sup>(69)</sup>. Ефективне спільне прийняття рішень поліпшувало прихильність і призводило до кращих наслідків респіраторних хронічних захворювань, а саме астми<sup>(70)</sup>, при цьому являючись цінною стратегією за цих умов. Більше того, в рамках інтегрованої медичної допомоги, орієнтованої на пацієнта, місцевий фармацевт може бути мостом між первинною (лікар загальної практики) і вторинною (спеціалізована допомога) ланками медичної допомоги.

**10.3.1. Безрецептурні (ОТС) лікарські засоби** Пацієнти із симптомами захворювань верхніх дихальних шляхів покладаються на самолікування та/або лікування ОТС-препаратами у боротьбі з першими симптомами ГРС або під час загострення ХРС<sup>(2)</sup>. У відповідних випадках самолікування може бути корисним з точки



зору значної участі пацієнта та економічної вигоди<sup>(71)</sup>. Однак пацієнтам із загостреннями ХРС слід звертатися до лікаря і не покладатися на ОТС-препарати.

ОТС-препарати можуть продаватися безпосередньо пацієнтам без рецепта лікаря і проходять ретельний відбір регулюючими органами, щоб гарантувати їх безпеку та ефективність при застосуванні без консультації лікаря. Однак деякі ОТС-препарати можуть відпускатися лише після оцінки стану пацієнта фармацевтом та надання пацієнтові відповідної інформації.

Рисунок 10.1.1. Оцінка риніту та риносинуситу в громадській аптеці.

<b>Вік:</b> Усі вікові групи	<b>Вік:</b> Усі вікові групи	<b>Вік:</b> (середнього віку) дорослі	<b>Вік:</b> діти/молоді люди
<b>Тривалість:</b> 5 - 10 днів	<b>Тривалість:</b> > 10 днів і < 3 місяців	<b>Тривалість:</b> > 3 місяців, може бути із загостреннями	<b>Тривалість:</b> змінна (місячні або коротші загострення)
<b>Сезон:</b> найчастіше восени / взимку	<b>Сезон:</b> найчастіше восени / взимку	<b>Сезон:</b> будь-яка пора року	<b>Сезон:</b> будь-яка пора року (переважно в період цвітіння)
<b>Симптоми.</b>	<b>Симптоми.</b>	<b>Симптоми</b>	<b>Симптоми</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Закладеність носа та/або ринорея</li> <li>• Чхання (рідко) • Супутні симптоми (біль у горлі, нездужання)</li> <li>• <b>Немає</b> носового або очного свербіжу</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Закладеність носа</li> <li>• Передня або задня слизово-гнійна ринорея</li> <li>• Біль або тиснення в ділянці обличчя</li> <li>• Зниження нюху</li> <li>• Кашель (особливо у дітей)</li> <li>• <b>Немає</b> носового або очного свербіжу</li> <li>• <b>Немає</b> кон'юнктивіту</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Закладеність носа</li> <li>• Передня або задня слизово-гнійна ринорея</li> <li>• Біль або тиснення в ділянці обличчя</li> <li>• Зниження нюху</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 2 з наступного протягом &gt; 1 години протягом більшості днів</li> <li>• Водяниста передня (і задня) ринорея</li> <li>• Чхання (пароксизмальне)</li> <li>• Закладеність носа</li> <li>• Носовий свербіж</li> <li>• ± Кон'юнктивіт</li> </ul>
⇓	⇓	⇓	⇓
<b>•Гострий вірусний риносинусит (застудний)</b>	<b>Гострий поствірусний риносинусит</b>	<b>Хронічний риносинусит</b>	<b>Алергічний риніт</b>
⇓	⇓	⇓	⇓

• Антигістамінний-знеболюючий-деконгестант (комбінація) (< 1 тижня)	• INCS (OTC) • Спрей/ополіскувач NaCl	• Зверніться до лікаря ЗП або ЛОР-лікаря	Лікувати відповідно до протоколу алергічного риніту*
---	--	--	--

### 10.3.1.1. Інтраназальні кортикостероїди

У пацієнтів із симптомами хронічного риносинуситу інтраназальні кортикостероїди є основним елементом лікування, тому існує необхідність у довготривалому дотриманні прихильності до терапії<sup>(72)</sup>. Інтраназальні кортикостероїди також можуть бути рекомендовані пацієнтам з гострим поствірусним риносинуситом, якщо вони вважаються необхідними для ослаблення симптомів. На відміну від цього, на сьогодні немає даних, що підтверджують користь застосування інтраназальних кортикостероїдів для симптоматичного полегшення при застуді.

Усі доступні інтраназальні кортикостероїди є ефективними в боротьбі із симптомами, хоча, як правило, з міркувань безпеки перевага надається мометазону фуuratoу, флутиказону пропіонату та футіказону фуuratoу<sup>(11)</sup>, оскільки вони мають незначну біодоступність і менший потенціал, щоб викликати побічні ефекти. Більше того, ці препарати вимагають застосування лише один раз на добу. Таким чином, диференціація продукту включає такі фактори, як вартість, простота дозування, OTC - статус і органолептичні характеристики, такі як аромат і смак, які можуть вплинути на переваги пацієнта<sup>(73-75)</sup>. Пацієнтів необхідно проінформувати про поширені побічні ефекти, які вони можуть очікувати, та серйозні побічні ефекти, про які вони повинні повідомити свого фармацевта та лікаря<sup>(76)</sup>. У більшості розвинених країн інтраназальні препарати, що містять флутиказон, класифікуються як безрецептурні препарати (OTC), і їх можна придбати в аптеці за рекомендацією фармацевта (детальніше див. глави 4.6.2., 4.6.4. та 6.1.5.).

**10.3.1.2. Інші OTC-препарати для лікування ГРС** Зазвичай повідомляється про інші методи лікування із застосуванням OTC-препаратів, таких як деконгестанти, анальгетики, антигістамінні засоби та ліки рослинного походження<sup>(77-79)</sup>, про що було описано у розділі 4.4. (ГРС). Проти застуди доступні безліч OTC-препаратів. Антигістамінні препарати, анальгетики (парацетамол або НПЗЗ) і деконгестанти в якості монотерапії або у комбінації характеризуються певною загальною користю у дорослих та дітей старшого віку при застуді. Необхідно оцінювати співвідношення цих переваг та ризику небажаних ефектів.

У дітей раннього віку доказів ефективності немає.

#### 10.3.1.2.1. Назальні деконгестанти

Продемонстровано, що назальні деконгестанти (судинозвужувальні засоби) здатні зменшити симптоми закладеності носа. Однак застосування деконгестантів є симптоматичним і взагалі не впливає на перебіг захворювання; крім того, їх слід застосовувати лише короткий термін<sup>(80)</sup>.

#### 10.3.1.2.2. Цинк

Цинк, який вводять у формі ацетату цинку або пастилок з глюконатом цинку в дозі  $\geq 75$  мг / добу та приймають протягом 24 годин після появи симптомів, значно скорочує тривалість застуди. Для тих осіб, які розглядають можливість застосування цинку, під час застуди рекомендується приймати його в цій дозі (детальніше див. главу 4.6.2.16.).

#### 10.3.1.2.3. Рослинні ліки (крім ехінацеї)

Деякі рослинні ліки (крім ехінацеї), такі як BNO1016 (Синупрет) (як застуда, так і поствірусний ГРС), цинеол (застуда), екстракт *Andrographis paniculata* SHA-10 (застуда), миртол (поствірусний ГРС) та екстракти пеларгонії (поствірусний ГРСІ) мають значний вплив на симптоми застуди та/або поствірусного ГРС без значущих небажаних явищ (детальніше див., будь ласка, главу 4.6.2.17.).

• Фітомедицина	• Фітомедицина	• INCS (OTC)	
• Цинк	• Деконгестанти (< 1 тижня)	• Сольові ополіскувачі	
• Вітамін С	<b>УНИКАЙТЕ АНТИБІОТИКІВ</b>	<b>УНИКАЙТЕ АНТИБІОТИКІВ І ФАКТОРІВ, ЩО ВИКЛИКАЮТЬ ЗАГОСТРЕННЯ</b>	
<b>УНИКАЙТЕ АНТИБІОТИКІВ</b>			

#### 10.3.1.2.4. Ехінацея

Препарати такої рослини як ехінацея широко застосовуються для профілактики та лікування застуди. Однак в систематичному Кохранівському огляді 2014 року, проведеному Karsch-Völk<sup>(81)</sup> після аналізу 24 подвійних сліпих досліджень з 4631 учасниками було зроблено висновок, що більшість препаратів ехінацеї не є ефективними. Деякі продукти ехінацеї характеризувалися деякою слабкою користю, однак потенційні ефекти мали сумнівну клінічну значимість (детальніше див., будь ласка, главу 4.6.2.15.).

#### 10.3.1.2.5. Вітамін С

Зважаючи на стійкий ефект вітаміну С на тривалість та тяжкість простудних захворювань у регулярних дослідженнях нутритивних добавок, низьку вартість та безпеку, пацієнтам із застудою, можливо, варто було б індивідуально перевірити, чи корисний вітамін С для них в терапевтичних дозах<sup>(82)</sup> (детальніше див., будь ласка, главу 4.6.2.12.).

#### 10.3.1.2.6. Гомеопатичні засоби

Гомеопатичні засоби застосовуються для лікування гострих інфекцій дихальних шляхів у дітей і дорослих.

Систематичний огляд, проведений Hawke, спрямований на оцінку ефективності та безпеки пероральних гомеопатичних лікарських засобів порівняно з плацебо або звичайною терапією для профілактики та лікування гострих інфекцій дихальних шляхів у дітей<sup>(83)</sup>. Проаналізувавши вісім RCT, в яких було залучено 1562 дитини, автори повідомили про відсутність значної користі від гомеопатичних препаратів порівняно з плацебо щодо рецидиву інфекції або відсотку вилікування у дітей<sup>(83)</sup>. Подібного дослідження щодо застосування гомеопатичних препаратів у дорослих людей із інфекціями дихальних шляхів не виявлено. Ми знайшли одне дослідження, в якому оцінювали ефект гомеопатії (Синфронтал) при гострому поствірусному риносинуситі, що демонструє значне зменшення симптомів та рентгенографічне поліпшення порівняно з плацебо (детальніше див. главу 4.6.13).

#### 10.3.1.2.7. Лікарські засоби без доведених переваг при лікуванні ГРС

Продемонстровано, що деякі терапевтичні впливи виявляються неефективними (наприклад, гомеопатія, парові інгаляції або антибіотики), а іноді навіть шкідливими. Прикладами є застосування муколітиків (неефективних і навіть шкідливих для дітей

молодшого віку) та антибіотиків майже при всіх формах ГРС (неефективних і шкідливих не тільки щодо виникнення побічних ефектів у пацієнта, але й щодо сприяння розвитку резистентності до антибіотиків).

ОТС-препарати проти застуди та риносинуситу (знеболюючі комбінації, деконгестанти, антигістамінні препарати, відхаркувальні засоби та протикашльові засоби) недостатньо вивчені у дітей, особливо дітей до шести років, і їх не слід регулярно застосовувати без рекомендацій лікаря.<sup>(84-88)</sup>

#### **10.3.1.3. ОТС-препарати для профілактики ГРС**

Продемонстровано, що деякі ОТС-препарати та засоби зменшують захворюваність на ГРС.

Ефективність та безпека пробіотиків у профілактиці гострих респіраторних інфекцій були оцінені в систематичному огляді, проведеному Нао в 2015 році. Автори повідомляють, що загалом пробіотики краще запобігають гострим інфекціям, ніж плацебо<sup>(89)</sup> проте якість доказів була низькою. Крім того, слід урахувувати, що доступні різні штами пробіотиків, які можна вводити за допомогою різних фармацевтичних препаратів (детальніше див., будь ласка, главу 4.6.2.11).

Регулярні фізичні вправи середньої інтенсивності можуть мати ефект при профілактиці застуди.

Результати досліджень з індивідуальної профілактики із застосуванням препаратів ехінацеї послідовно показують позитивні (однак несуттєві) тенденції, хоча потенційні ефекти мають сумнівну клінічну значущість.

Немає переконливих результатів на підтримку застосування вакцин для профілактики застуди у здорових людей. Щодо харчової добавки цинку з профілактичною метою, наразі жодних сильних рекомендацій не може бути надано через недостатню кількість даних.

#### **10.3.1.4. Зрошення сольовим розчином**

Пацієнти з риносинуситом зазвичай застосовують назальні сольові розчини для ослаблення симптомів. В місцевих аптеках доступні кілька варіантів таких розчинів: гіпотонічний, ізотонічний або гіпертонічний; у малому об'ємі для розпилювання, у великому об'ємі для зрошення; і т.п. Зрошення носа проявляє ефективність за рахунок розрідження та видалення слизу, очищення від білкових відкладень, що викликають запалення, вимивання подразників та бактерій з порожнини носа та пазух. Рекомендується зрошення ізотонічним сольовим розчином або лактатом Рінгера, але щоб продемонструвати, що великий об'єм є більш ефективним, ніж спрей для носа, або що температура розчину впливає на ефективність, даних недостатньо.

У більшості досліджень, що вивчали ГРС, не було виявлено різниці між обробкою носа сольовим розчином та контролем, але одне велике дослідження у дітей продемонструвало те, що зрошення носа сольовим розчином має користь для полегшення симптомів ГРС(детальніше див., будь ласка, главу 4.6.2.9). При ХРС, зрошення носа сольовим розчином вважається важливим аспектом лікування, урахувуючи поліпшення функції слизової оболонки носа (детальніше див., будь ласка, главу 6.1.11.) і його слід рекомендувати. У пацієнтів з алергічним ринітом зрошення сольовим розчином може зменшити ступінь тяжкості захворювання, про що повідомлялося самими пацієнтами, порівняно з відсутністю зрошення, на період до трьох місяців, але немає даних про результати по закінченню цього періоду<sup>(90)</sup>.

#### **10.3.2. Прихильність**

Прихильність до медикаментозного лікування визначається як активна, спільна та добровільна участь пацієнта у дотриманні рекомендацій постачальника медичних

послуг. Особиста воля і автономія, а також отримана компетентність позитивно корелюють із оптимальною поведінкою щодо самоконтролю стану здоров'я, такою як прихильність до медикаментозного лікування. Особливо при хронічному риносинуситі пацієнти можуть бути стурбовані можливими побічними ефектами прийому ліків, які необхідно застосовувати тривалий час.

Прихильність до участі в рандомізованих контрольних дослідженнях висока, але не відображає реальну ситуацію<sup>(91-93)</sup>. У реальному житті прихильність до лікування є низькою, особливо при легкого/середньому ступені тяжкості захворювання, коли пацієнти приймають ліки "за необхідністю" замість постійного лікування<sup>(94)</sup>. Відсутність прихильності до прийому лікарських засобів є головною перешкодою для ефективного надання медичної допомоги. Краще прихильність може зменшити тягар неконтрольованих захворювань та покращити клінічні наслідки.

Фармацевти місцевих аптек мають унікальну можливість допомогти зменшити високий ризик припинення прийому ліків та недотримання режиму лікування; вони посилюють прихильність пацієнтів, які починають приймати нові препарати та продовжують існуючі схеми лікування. В особливому випадку застосування інтраназальних стероїдів пацієнти повинні бути проінформовані про те, що повна користь може не проявитися протягом двох тижнів. Пацієнтів слід заохочувати продовжувати прийом їхніх лікарських засобів та консультиватися щодо відповідної методики введення інтраназальних препаратів (особливо при патологіях перегородки носа). Особлива обережність рекомендується при застосуванні назальних деконгестантів; фармацевт повинен наголошувати, що такі препарати слід застосовувати тільки короткими курсами для полегшення застійних явищ, оскільки тривале застосування може призвести до медикаментозного риніту.<sup>(80)</sup> Згідно щорічних звітів PGEU (Фармацевтична група Європейського Союзу) за 2017 і 2018 роки, 53% всіх країн-респондентів вказали, що вони проводять огляди ліків 2 типу, які включають структуровану приватну консультацію між фармацевтом і пацієнтом і зосереджені на проблемах прихильності до лікування, а також безпечного, ефективного і раціонального застосування лікарських засобів. Крім того, фармацевти беруть участь у програмах боротьби із захворюваннями та є першими консультантами щодо ОТС-препаратів при сезонних зимових захворюваннях, таких як застуда, ЛОР-захворювання та грип<sup>(7)</sup>. Окрім надання терапевтичних та освітніх консультацій на початковому рівні, фармацевти відіграють вирішальну роль у подальшому спостереженні та моніторингу за пацієнтами<sup>(95)</sup>. За цих умов можуть представляти інтерес структуровані послуги місцевих аптек, що включають оцінку стану пацієнтів, надання індивідуальних рекомендацій по лікуванню і подальше спостереження<sup>(96)</sup>. Важливо регулярно переглядати рекомендований план лікування та оцінювати прихильність до лікування та спосіб введення.

Пацієнтам слід роздавати інформаційні листівки в якості доповнення до спілкування. Листівки повинні підкріплювати рекомендації щодо фармакологічного і нефармакологічного лікування, способів введення і забезпечувати контакти в разі будь-яких сумнівів.

Багато програми та сервісів для мобільних телефонів допомагають людям приймати ліки/покращують прихильність до лікування<sup>(97-100)</sup>. Проте, один мета-аналіз продемонстрував, що більшість з них не мають багатьох бажаних характеристик і мають низьку якість<sup>(97)</sup>. Тим не менш, мобільні додатки з функціями самоконтролю та дотримання прихильності до лікування можуть сприяти підвищенню якості самопомоги та покращити контроль за хворобою пацієнта<sup>(99, 101, 102)</sup>.

mySinusitisCoach - це електронний додаток, зареєстрований як медичний пристрій I класу, який дозволяє пацієнтам контролювати симптоми риносинуситу та їх вплив на симптоми нижніх дихальних шляхів, якість сну та повсякденне життя. Він також надає медичному працівнику динамічну інформацію щодо контролю за захворюванням та прихильності пацієнта до терапії<sup>(103)</sup>.

MASK - це електронний додаток для пацієнтів з алергічним ринітом, призначений для відстеження їх носових, очних або легеневих симптомів та надання цієї інформації постачальникам медичних послуг<sup>(94)</sup>.

#### **10.4. Коли і як звертатися до лікаря або до вузького фахівця (ЛОР)**

Гострий вірусний та поствірусний риносинусит можна лікувати симптоматично та у випадку поствірусного риносинуситу - із застосуванням INCS, як описано вище. Деякі ознаки та симптоми свідчать про критичний або важкий стан та потребують термінового звернення до ЛОР-лікаря або надання невідкладної служби (Вставка 1). Ускладнення з боку орбіти та нервової системи вважаються критичними станами.

#### **Вставка 1. Ознаки та симптоми критичних або важких захворювань (адаптовано з EPOS2012<sup>(21)</sup>).**

- Періорбітальний набряк/еритема
- Зміщення очного яблука
- Подвоєння в очах
- Офтальмоплегія
- Зниження гостроти зору
- Сильний однобічний або двобічний лобний головний біль
- Набряк лобу
- Неврологічні ознаки (ознака менінгіту)
- Порушення свідомості (ознака менінгіту)

Крім того, пацієнтів слід направляти до лікаря у випадку вагітності, при наявності астми, ознаках задишки, імунодефіциту, або при прийомі будь-яких лікарських засобів, які можуть викликати симптоми (аспірин, нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, альфа-блокатори, бета-блокатори ). Пацієнти, які мають стійкі симптоми риносинуситу, незважаючи на належне лікування, правильну методику введення ліків та прихильність до терапії, повинні викликати особливе занепокоєння.<sup>(11)</sup>

При хронічному риніті (риносинуситі) слід розглядати можливість направлення до лікаря у випадку наявності симптомів, які не піддаються контролю, незважаючи на лікування із застосуванням INCS<sup>(19, 104)</sup>.

#### **10.5. Порада фармацевтам щодо пояснення пацієнтам способів застосування ліків**

##### **10.5.1. Спреї для носа**

Фармацевти відіграють дуже важливу роль у реалізації ефективного застосування спрею для носа у пацієнтів на риніт та риносинусит, тим самим сприяючи правильному лікуванню, полегшенню симптомів та покращенню якості життя пацієнта. Роль фармацевтів стає ще більш помітною в епоху переходу з рецептурних на безрецептурні спреї інтраназальних кортикостероїдів<sup>(66, 68)</sup>.

Всі продукти спреї для носа містять інструкції щодо їх правильного застосування в інформаційних листівках для пацієнтів. Проте, рекомендується, щоб фармацевти демонстрували пацієнтам, як правильно користуватися назальний спреєм за допомогою

пристрою з плацебо<sup>(19)</sup>. А саме, навчити пацієнтів правильному способу введення спрею може підвищити ефективність лікарського засобу, знизити ймовірність побічних ефектів і підвищити прихильність/дотримання пацієнтом схеми лікування.<sup>(7, 105, 106)</sup>

Інструкції, наведені в інформаційних листівках для пацієнтів, стосуються застосування назальних спреїв і відрізняються одна від одної щодо рекомендованого положення голови, направлення назального спрею в ніздрі, схеми дихання під час вприскування та закриття вільної ніздрі.

### **Керівна група EPOS2020 радить:**

- Заповнити флакон перед першим застосуванням.
- Струснути флакон перед розпиленням. Оскільки більшість назальних кортикостероїдів готують в суспензіях, препарати зазвичай містять тиксотропні агенти, що підвищують в'язкість. Струшування флакону перед застосуванням зменшує в'язкість суспензії лікарського засобу, дозволяючи створити дрібнодисперсну речовину шляхом розпилення<sup>(107, 108)</sup>, що необхідно для досягнення відповідного відкладення в носі.
- Очистити ніс перед застосуванням спрею.
- Тримати голову у вертикальному положенні.
- Тримати спрей у протилежній руці по відношенню до ніздрі, в яку слід застосовувати спрей<sup>(109, 110)</sup>. Таким чином спрей спрямовується подалі від перегородки, зменшуючи можливість виникнення носової кровотечі і, у винятковому випадку, навіть перфорації<sup>(106, 111)</sup>. При опитуванні пацієнтів, які застосовують інтраназальний кортикостероїдний спрей, було продемонстровано, що методика іпсилатерального застосування спрею призводила до чотирикратного збільшення частоти виникнення носової кровотечі і триразового збільшення частоти випадків припинення застосування інтраназального стероїдного спрею в порівнянні з контралатеральною методикою<sup>(106)</sup>.
- Вдихати обережно або повільно під час розпилення.
- Не закривати протилежну ніздрю, щоб запобігти натисканню на перегородку з боку застосування спрею.

У випадках, коли рекомендуються зрошення носу сольовим розчином, пацієнту слід порадити виконувати їх до місцевого застосування спрею, щоб не вимити лікарський засіб з носа<sup>(112)</sup>.

Особливу увагу слід приділяти пацієнтам з певними фізичними обмеженнями, такими як артрит або хвороба Паркінсона, а також пацієнтам, які не можуть координувати рекомендований профіль дихання із введенням спрею, оскільки у таких пацієнтів можуть виникнути труднощі із використанням деяких пристроїв для назальних спреїв<sup>(113, 114)</sup>. Незважаючи на те, що даних про пристрої для назального спрею недостатньо, при систематичному огляді критичних помилок при застосуванні інгаляторів у пацієнтів з астмою та ХОЗЛ виявлено збільшення частоти помилок поводження залежно від віку, наявності супутніх захворювань, рівня освіти та соціально-економічного класу<sup>(115)</sup>. Проспективне рандомізоване контрольоване дослідження у дітей віком від п'яти до 16 років із середньотяжким та тяжким інтермітуючим або стійким алергічним ринітом продемонструвало значно більшу компетентність у застосуванні інтраназального кортикостероїдного спрею у дітей, що навчалися за допомогою мультиплікаційного фільму, в порівнянні з усною презентацією без демонстрації<sup>(116)</sup>, що вказує на необхідність розробки особливих принципів надання медичної допомоги та тактики для такої групи пацієнтів. У цьому ж дослідженні було запропоновано періодично повторювати процедуру навчання, щоб забезпечити довгострокове правильне застосування назального спрею.

У разі застосування назальних стероїдних спреїв, крім інструкцій щодо належного способу введення, фармацевт повинен надати пацієнтові пояснення, пов'язані з профілем клінічної ефективності стероїдів, включаючи відстрочений початок дії (12 год) і максимальну ефективність, що досягається через декілька днів або тижнів<sup>(117)</sup>. Пацієнтам слід рекомендувати регулярно застосовувати інтраназальні кортикостероїди, щоб підтримувати контроль за симптомами і не керуватися підходом "за потребою"<sup>(68)</sup>.

### **10.5.2. Краплі для носа**

Краплі для носа випускаються у багатодозових та однодозових контейнерах. Як і назальні спреї, краплі для носа відпускаються з рекомендаціями щодо їх застосування, що містяться в інформаційних листівках для пацієнта. Більшість виробників рекомендують вводити краплі в положення голови "назад", що легко досягти, дещо подовжуючи шию. Однак, дані, отримані в дослідженні, підтверджують правильність введення назальних крапель в положенні голови "дещо догори"<sup>(118, 119)</sup>, що найлегше досягти, звисивши голову з краю ліжка (тобто положення Мігінда)<sup>(120)</sup> або лежачи на боці в положенні головою вниз (тобто положення Рагана), коли препарат вводиться в нижню ніздрю<sup>(121, 122)</sup>. Було продемонстровано, що положення Мігінда дозволяє полегшити введення крапель, тоді як положення Рагана було більш зручним для пацієнта<sup>(121)</sup>. Krinsky et al. рекомендують положення Мігінда (тобто лежачи на ліжку з нахиленою назад і над краєм ліжка головою), з легкими нахилами голови з боку в бік, після введення крапель у ніздрю<sup>(123)</sup>.

Ефективна доставка крапель др нюхового епітелію (наприклад, для лікування аносмії) може бути досягнута шляхом прийняття положення Кайтекі, тобто лежачи на одному боці з нахиленою донизу головою на 20-30 ° та підборіддям, піднятим вгору на 20-40°, при цьому краплі вводять в верхню ніздрю, направляючи на верхній край слизової оболонки носової перегородки і утримуючи положення протягом 30 секунд<sup>(124)</sup>.

Оскільки проникнення в пазухи назальних спреїв та крапель є мінімальним, навіть у пацієнтів, які були оперовані<sup>(125, 126)</sup>, зараз багато ринологів радять комбінувати назальні краплі зі зрошенням сольовим розчином. Використання більшого об'єму призводить до кращого проникнення в пазухи, і ця комбінація виявилася ефективнішою, ніж спрей для носа<sup>(127)</sup>. Однак, для з'ясування наскільки це ефективніше, ніж краплі для носа, потрібно провести додаткове дослідження.

Щоб мінімізувати ризик розповсюдження інфекцій, пацієнтам слід рекомендувати використовувати індивідуальні пристрої для введення ліків в ніс<sup>(128)</sup>. Запропонована групою EPOS методика застосування назальних спреїв та крапель для носа наведена в таблиці 10.5.1. Однак слід зазначити, що профіль відкладення лікарського засобу в порожнині носа, крім методики введення, залежить також від властивостей назального препарату, об'єму введеної дози, характеристик пристрою для доставки препарату, індивідуальних анатомічних відмінностей і патологічних станів. Таким чином, важко прийти до остаточних висновків і визначити загальну найкращу методику для назального введення ліків<sup>(125, 126)</sup>.



Таблиця 10.5.1. Методика, запропонована EPOS2020, для застосування назальних спреїв та назальних крапель.

Назальні препарати	Перед введенням спрею/крапель <sup>а</sup>	Положення голови	Направлення наконечника спрею/крапельниці	Вільна ніздря	Введення спрею/крапель та схема дихання під час введення спрею/крапель <sup>б</sup>	Після введення спрею/крапель
Назальний спрей	1. Акуратно очистіть ніс. 2. Сильно струсіть назальний спрей. 3. Зніміть ковпачок.	4. Тримайте голову вертикально.	5. Акуратно вставте наконечник насадки в одну ніздрю. 6. Направте наконечник подалі від носової перегородки; правою рукою вприскуйте препарат в ліву ніздрю і навпаки, щоб направити спрей подалі від перегородки.	7. НЕ закривайте ніздрю, в яку не вводите препарат.	8. Під час повільного вдиху активуйте вприскування, яку рекомендував лікар.	10. Вийміть насадку і видихніть через рот. 11. Повторіть дії введення спрею в іншу ніздрю. 12. Насадку зі слід очистити відповідно до інструкцій для продукту та замінити ковпачок.
Назальні краплі	1. Акуратно очистіть ніс. 2. Струсіть контейнер з краплями.	3. Ляжте на спину, розмістивши голову біля краю ліжка, а підборіддя підійміть вище голови.	-	-	4. Під час нормального дихання закапуйте в кожну ніздрю відповідно до інструкцій для продукту.	5. Залиштеся у вихідному положенні дві хвилини після закапування крапель. 6. Крапельницю слід очистити відповідно до інструкцій для продукту.

**Список літератури:**

Повний список літератури за посиланням: <https://drive.google.com/file/d/17dnnxq0O1c-sOwe7PTcQc7phkbZtfrM1/view>

## **11. Потреба в дослідженнях та програма дій на наступне десятиліття**

### **11.1. Вступ**

Хоча після EPOS2012 було досягнуто значного прогресу, практично у всіх галузях, що охоплюються EPOS2020, існує потреба у подальших дослідженнях з високою якістю. Нижче наведено узагальнення цих прогалин у наших знаннях, що потребує подальшого дослідження (рис. 11.1). Ми розмістили потреби в дослідженні в тому ж порядку, що і глави в EPOS2020, без будь-якої додаткової пріоритетності.

### **11.2. Класифікація та визначення**

- Міжнародна угода про термінологію
- Існує потреба у розробці чітких і загальноприйнятих настанов щодо дизайну клінічних випробувань, які вказують на:
  - Як визначити досліджувану популяцію;
  - Вибір методів оцінки наслідків;
  - Вибір інструментів для оцінки якості життя (QoL).
- Також може бути вигідним запровадити певну форму додаткової етіологічної кваліфікації до наших систем класифікації, яка може базуватися на кодуванні Міжнародної класифікації хвороб (МКБ).

### **11.3. Тягар, пов'язаний з гострим риносинуситом та хронічним риносинуситом**

- Необхідність подальших досліджень для оцінки впливу гострого риносинуситу (ГРС) на якість життя.
- Оскільки більшість даних отримано зі США, необхідні подальші дослідження прямих та непрямих витрат у Європі та в усьому світі.
- Сприяння обізнаності представників владних структур та промисловості щодо неполіпних захворювань.
- Ретельне проектування проспективних епідеміологічних досліджень з обґрунтованими діагнозами ГРС, щоб отримати більш чітку картину реального тягара ГРС, зокрема поширеності гострого поствірусного та бактеріального риносинуситу.
- Розробка валідованої анкети QoL, специфічної для гострого риносинуситу.
- Розробка методу оцінки наслідків, про які повідомляють пацієнти (PROMS), що охоплює всі аспекти ХРС, які на сьогоднішній день не охоплені затвердженими методами оцінки.
- Проведення реальних досліджень, що оцінюють і валідують порогові відсічки для візуальної аналогової шкали (VAS) або інших інструментів контролю.
- Проведення досліджень, що оцінюють економічну ефективність та соціально-економічний вплив впровадження фенотипізації та ендотипізації в процес надання медичної допомоги.

### **11.4. Гострий риносинусит, включаючи застудний та рецидивуючий ГРС у дорослих та дітей**

#### **11.4.1. Епідеміологія гострого риносинуситу**

- Дослідити, які фактори визначають, чи консультуються пацієнти з ГРС за місцем свого проживання з лікарем, фармацевтом, чи самостійно контролюють своє захворювання, без професійної підтримки.
- Продемонструвати поширеність ГРС в країнах з низьким, середнім і високим рівнем доходу і розглянути, чи відрізняються якісь сприятливі фактори в залежності від доходу.
- Провести великі популяційні дослідження, що характеризують супутню захворюваність у хворих на ГРС, порівняно зі співставними контрольними групами для виявлення значущих супутніх захворювань або факторів ризику.

### 11.4.2. Патофізіологія ГРС

- Провести дослідження для встановлення того, як алергічний риніт підвищує сприйнятливність до риносинуситу і особливо, чи збільшує він ймовірність виникнення інфекції *S. pneumoniae* в пазусі.

- Якщо припустити, що це підтверджено, провести дослідження для встановлення, чи регулярний прийом антигістамінних препаратів та/або антагоністів лейкотрієнових рецепторів буде ефективним для зменшення кількості епізодів ГРС у пацієнтів з алергічним ринітом.

- Роль гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у патогенезі ГРС.

- Визначити, як вплив сигаретного диму підвищує схильність до ГРС, при цьому встановити, чи впливає куріння (активне чи пасивне) на підвищення схильності до ГРС у пацієнтів з алергічним ринітом та продемонструвати, чи відмова від куріння знижує частоту ГРС порівняно з активними курцями.

### • 11.4.3. Діагностика та диференціальна діагностика

- Підтвердити, чи існують такі поєднання симптомів та ознак, які є предикторами гострого бактеріального риносинуситу на первинному та вторинному рівнях надання медичної допомоги.

- Продемонструвати, чи відносна частота різних симптомів і ознак при ГРС є предиктором різної відповіді на різні методи лікування, такі як місцеві стероїди та антибіотики?

- Провести дослідження, щоб продемонструвати, чи дійсно гнійні виділення з носа є індикатором бактеріальної інфекції і чи можуть вони бути використані в якості клінічно важливої відповіді на антибіотики при хронічному риносинуситі (ХРС), та що являє собою клінічно важлива відповідь на антибіотики при ГРС, наприклад, зміна гнійних виділень з носа.

- Визначити біомаркери (наприклад, с-реактивний білок (CRP), прокальцитонін), які можуть бути предикторами гострого бактеріального риносинуситу або клінічно важливої відповіді на антибіотики при ГРС?

### 11.4.4. Медична тактика при ГРС

- Підтвердити, чи можуть місцеві назальні кортикостероїди бути препаратами першої лінії терапії при ГРС на первинному рівні надання медичної допомоги, і розглянути, чи є клінічно важливі відмінності між різними місцевими назальними кортикостероїдними препаратами та схемами введення.

- Провести подальші RCT при гострому бактеріальному риносинуситі з дослідженням усього спектру лікарських засобів і, зокрема, місцевими та пероральними кортикостероїдами, антигістамінними препаратами, деконгестантами, сольовими та паровими інгаляціями.

- Провести великі RCT щодо впливу антибіотиків на виліковування/полегшення симптомів ГРС у дітей та визначення того, чому існує очевидна різниця у відповіді на лікування між дітьми та дорослими.

- Продемонструвати, чи забезпечення пацієнтів навчальними та інформаційними матеріалами покращує наслідки ГРС та знижує рівень застосування непотрібних антибіотиків?

- Продемонструвати, чи професійне інформування та ефективне розповсюдження настанов на основі доказів серед лікарів покращують наслідки ГРС та знижують рівень застосування непотрібних антибіотиків?

- Провести подальші рандомізовані контрольовані дослідження (RCT) із застосуванням профілактичних препаратів, включаючи вітамін С, вакцини, пробіотики, ехінацею та цинк, при гострому вірусному риносинуситі.

- Пункція верхньощелепної пазухи при гострому риносинуситі в даний час проводиться тільки в обмеженому числі країн, оскільки немає ніяких доказів того, що вона ефективна. Тому клініцистів із цих країн слід заохочувати проводити дослідження з метою оцінки того, чи зменшує пункція біль у гострій фазі.

- Показати, чи відрізняються клінічні та економічні наслідки ГРС в залежності від того, які медичні працівники (наприклад, ринологи, ЛОР-лікарі, лікарі загальної практики, фармацевти?) лікують пацієнтів.

- Провести збір великої кількості епідеміологічних даних про справжню частоту ускладнень при ГРС, що визначає роль лікарів первинного рівня надання медичної допомоги у виявленні та/або профілактиці ускладнень, та дослідити, чи пов'язані ускладнення ГРС з доступом до медичної допомоги?

- Встановити, чи раннє призначення терапії при вірусній ГВДШ запобігає розвитку бактеріального ГРС, особливо у пацієнтів з рецидивуючим ГРС або з ризиком ускладнень.

- Провести велике перспективне дослідження про роль антибіотиків у профілактиці гострих ускладнень.

- Провести рандомізоване дослідження застосування дренажу в порівнянні із внутрішньовенними антибіотиками при невеликих абсцесах у дітей раннього віку (орбітальних та внутрішньочерепних).

- Провести багатоцентрові дослідження ендоскопічного в порівнянні з відкритим лікуванням ускладнень ГБРС, як внутрішньочерепних, так і орбітальних.

## **11.5. Епідеміологія, сприяючі фактори, патофізіологія та діагностика ХРС**

### **11.5.1. Епідеміологія**

- Дослідження, що оцінюють природній перебіг ХРС без лікування та вплив віку на захворювання.

- Провести епідеміологічні дослідження патологічного процесу [хронічний риносинусит без / з носовими поліпами (CRSs/wNP), астма, N-ERD], поширеності та сприяючих факторів та його впливу у всьому світі, оскільки існує багато регіонів, стосовно яких немає достатнього об'єму даних, наприклад, Середній Схід, Африка, Південна Америка, та порівняти країни з низьким, середнім та високим рівнем доходу.

- Створити мережу з установами по всьому світу для збору епідеміологічних даних належного рівня та розробити уніфікований опитульник, який може застосовуватися в усьому світі для збору епідеміологічних даних про вплив ХРС.

- Встановити, які події в дитинстві, якщо такі є, підвищують ризик розвитку CRSwNP.

- Встановити, як куріння підвищує ризик виникнення ХРС та чи зменшується цей ризик після відмови від куріння.

- Продемонструвати, чи виявлення та відповідне лікування алергічного риніту зменшує захворюваність на CRSsNP та CRSwNP?

- Розглянути роль ГЕРХ при ХРС.

- Дослідити роль забруднення та зміни клімату у розвитку захворювання ХРС.

- Вивчити вплив харчування, включаючи ожиріння, на ХРС.

#### **11.5.2.1. Генетика та епігенетика CRSsNP та CRSwNP**

- Роль генетики з використанням вдосконалених технологій.

• Дослідити фактори навколишнього середовища, які змінюють експресію генів, яка може сприяти розвитку ХРС, що в свою чергу може дозволити нам розпізнавати агенти, які викликають захворювання, в порівнянні з модифікаторами захворювання або розпізнавати агенти, які викликають загострення і, окрім того, може дозволити нам змінити поведінку або реалізувати методи лікування, які можуть протидіяти будь-якій генетичній схильності і сприяти зворотному розвитку / помірній епігенетичній схильності.

• Зрозуміти епігенетичну регуляцію захворювання верхніх дихальних шляхів.

#### 11.5.2.2. Запальні механізми ХРС

• Розробити класифікацію фенотипів / ендотипів ХРС на основі кластерних аналізів, що не містять гіпотез.

• Зрозуміти регуляцію TGF- $\beta$  та споріднених молекул у процесі ремоделювання.

• Дослідити роль дефіциту Т-регуляторних клітин та роль Т-ефекторних клітин при поліпозах носа.

• Зрозуміти роль дендритних клітин у патогенезі ХРС.

• Розширити уявлення про роль ІЛС та епітеліального бар'єру

• Зрозуміти взаємозв'язки між запаленням та ремоделюванням.

• Зрозуміти вплив мікробіома на запалення. Потрібні подальші дослідження щодо впливу бактеріальної, грибової або іншої мікробної колонізації / інфекції, з чітким визначенням такого впливу, і обов'язковою розробкою стандартизованої методології дослідження. Наприклад, чи слід брати до уваги результати дослідження мінімальної колонізації, яку важко виявити, такі як ПЛР, або методів молекулярного культивування, або чи слід брати до уваги результати дослідження імунної відповіді на колонізатор, яку важко виявити, і якщо так, то коли?

• Якщо для інфекції характерна інвазія, а також імунна відповідь мікроорганізму, нам потрібно визначити, як розвивається ця інвазія як на локальному, так і на системному рівні.

Рисунок. 11.1. Пріоритети досліджень при гострому та хронічному риносинуситі.

#### Пріоритети досліджень при гострому та хронічному риносинуситі

ЗАГАЛЬНІ	ТОЧНА МЕДИЦИНА	ГРС	ХРС
<b>Класифікація та визначення</b> Міжнародна угода про термінологію • Як ми вимірюємо успіх і невдачу?	<b>Профілактика та прогнозування</b> • Чи може лікування запобігти розвитку захворювання? • Чи можна передбачити відповідь на лікування?	<b>Тягар ГРС</b> • QoL при ГРС • Прямі та непрямі витрати	<b>Тягар ХРС</b> • Прямі та непрямі витрати
	<b>Участь пацієнтів</b> • Самоконтроль • Прихильність • Підвищення компетентності	<b>Тактика щодо ГРС</b> • Предиктори потреби в антибіотиках • (ранні) застережні ознаки серйозних	<b>Тактика щодо ХРС</b> • Надання переваги великомасштабним RCT • Дослідження в реальній практиці, що поєднують хірургію + медикаментозне лікування • Місце біологічних препаратів

ЗАГАЛЬНІ	ТОЧНА МЕДИЦИНА	ГРС	ХРС
		захворювань • Лікування гострого поствірусного риносинуситу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікування CRSsNP</li> <li>• Тактика щодо неконтрольованих захворювань</li> <li>• Вплив об'єму операції</li> <li>• Які ендотипи впливають на тактику?</li> </ul>
			<b>ХРС у дітей</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT з вивчення INCS та інших методів лікування</li> <li>• Хірургічне втручання в порівнянні з природним перебігом захворювання</li> </ul>

• Існують варіанти місцевої анатомічної імунної відповіді, що не пов'язана з потоком повітря та впливом навколишнього середовища. Наприклад, є потреба у дослідженнях варіацій імунної відповіді етмоїдного/середнього проходу, оскільки вона відрізняється від реакції слизової перегородки або нижньої носової раковини.

Таким чином, існує потреба в інноваційних експериментальних моделях ХРС. Майже всі дослідження, які зараз проводяться за участі людей, включають пацієнтів, які мають вже тривале захворювання, або пацієнтів, у яких захворювання ще тільки розвивається, і дослідження спрямовані на контроль за їхнім станом. Хоча ці дослідження мають переваги у контексті виявлення унікальних чинників, що впливають на патофізіологію ХРС і подальше лікування, ідентифікації фактичної причини захворювання не досягають. Наразі наявні тваринні моделі - це або моделі алергії, або генетично керовані тварини, які штучно генерують запальну реакцію, але знову ж таки відповіді на питання про причини захворювання вони не дають.

• Відмінності між CRSwNP у пацієнтів європейського регіону та пацієнтів інших країн світу. Які ключові цитокіни опосередковують проходу Th2 крізь епітеліальний бар'єр: TSLP, IL25 чи IL-33? Ідентифікація ключових ефекторних клітин: тучні клітини в порівнянні з еозинофілами та нейтрофілами.

• Для ендотипування та фенотипування слід визначити мінімальні критерії оцінки запалення пазухи, наприклад, процедури відбору проб та вираження даних повинні бути уніфікованими (нг цитокіну на мл, мг тканини або вмісту білка), щоб можна було зробити мета-аналіз.

• Багаторічне дослідження природного перебігу остеїту.

• Роль вірусів та мікробного дисбактеріозу в патогенезі загострень ХРС (AECRS).

• Зрозуміти патогенез «алергічного» грибкового риносинуситу та N-ERD.

### 11.5.3. Діагностика та диференціальна діагностика

• Визначити відносну частоту та прогностичну значимість різних симптомів та ознак у CRSsNP та CRSwNP при наданні медичної допомоги на первинному рівні.

• Кореляція ХРС (ступінь тяжкості тощо) та психічного здоров'я, пряма чи опосередкована.

• Визначити, у яких випадках зразок слизу вказує на синусит, а потім визначити критерії, які допоможуть встановити підтипи ХРС і персоналізувати медичну допомогу.

• Критерії включення для контрольних груп, що не мають ЛОР-патології.

• Дослідити вплив психологічних проблем, таких як депресія, вплив стресу та тривоги на суб'єктивну бальну оцінку ступеня тяжкості, та розглянути вплив таких

неврологічних супутніх захворювань, як хронічна втома, посттравматичний стресовий розлад, неврологічна гіпосмія та оцінки інших неврологічних розладів, які відграють роль при неалергічному риніті, який може впливати на бальну оцінку риносинуситу.

- Розглянути нейрологічні аспекти болю в ділянці обличчя, головного болю, розладів запаху та гіперсекреції та дослідити кращі інструменти для діагностики та диференціальної діагностики болю в ділянці обличчя.

- Порівняльні дослідження, що оцінюють поширеність та тяжкість симптомів, що дасть змогу розрізнити ХРС, алергічний риніт та неалергічний риніт.

- Дослідження на основі комп'ютерної томографії (КТ) пазухи для визначення, які зміни, наприклад, ступінь та структура потовщення слизової оболонки, кількість уражених пазух та стан остіомеатального комплексу, є клінічно значущими при ХРС.

- Розробка об'єктивного тесту на сприйняття запаху для оцінки наявності нюхових розладів.

- Розробка надійного комерційно доступного тесту на сприйняття ретроназального запаху.

- Дослідження тканинної еозинофілії для визначення міжнародно узгодженого значення кількості еозинофілів/на поле зору під великим збільшенням.

- Дослідження специфічних гістопатологічних та серологічних маркерів запалення для визначення їх ролі як показників прогнозу або мішеней для таргетної терапії.

- Дослідження ролі та методології відбору мікробіологічних зразків при ХРС.

### **11.6. Тактика при хронічному риносинуситі у дорослих**

- Продемонструвати, чи відносна частота різних симптомів і ознак при CRSwNP та CRSsNP є предиктором різної відповіді на різні методи лікування, такі як місцеві стероїди та антибіотики.

- Дослідження для визначення оптимального біомаркеру перед початком лікування (хірургічного, стероїдного або біологічного).

- Проаналізувати рекомендації щодо тактики на основі факторів способу життя.

- Поліпшити фахове інформування та ефективне розповсюдження настанов, заснованих на доказах, для оптимізації наслідків та зменшення кількості звернень до закладів надання вторинної медичної допомоги.

- Провести багатоцентрові RCT щодо хірургічного втручання в порівнянні з тактикою без лікування у пацієнтів із ХРС для встановлення природного перебігу захворювання при різних фенотипах.

- Рандомізоване дослідження, яке порівнює різні варіанти лікування пацієнтів із ХРС з вираженим остеїтом.

- Перевірити критерії концепції контролю з точки зору даних.

#### **11.6.1. Терапевтичне лікування**

- Розробити терапевтичні підходи, засновані на ендотипах захворювання

- Дослідження щодо того, що являє собою адекватне випробування медикаментозної терапії (в контексті терапевтичних класів, способів доставки і тривалості), важливості дотримання пацієнтом схеми лікування і того, як визначити неспроможність цього підходу.

- Випробування лікарських засобів, особливо при AECSRS, зокрема, великомасштабні, якісні випробування для оцінки застосування коротких курсів антибіотиків при загостреннях ХРС.

- Високоякісні RCT місцевих антибіотиків при ХРС.

- RCT, що порівнюють різні методи доставки, дозування та тривалість дії місцевих інтраназальних кортикостероїдів.

- Провести RCT пероральних стероїдів в порівнянні з хірургічним втручанням у випадку довготривалих наслідків CRSwNP.
- Провести RCT, що вивчають вплив пероральних кортикостероїдів на функцію нюху при CRSwNP.
- Дослідити, чому в деяких випадках ХРС не вдається досягти відповіді на кортикостероїди, наприклад, щодо відновлення нюху, поліпшення якості життя тощо.
- Більш масштабні довготривалі дослідження ефективності та безпеки застосування стентів, що виділяють стероїди.
- Додаткові дослідження окремих підтипів ХРС для визначення того, які пацієнти мають користь від довготривалого прийому антибіотиків та, зокрема, макролідних антибіотиків. Знайти кращі засоби місцевої терапії для імуномодуляції.
- Дослідження, що оцінюють ефект антигістамінних препаратів у пацієнтів із CRSsNP.
- Дослідження, що оцінюють ефект монтелукасту у пацієнтів із CRSwNP, у яких терапія назальним кортикостероїдами виявилася неефективною.
- Дослідження зрошення сольовим розчином, щоб з'ясувати, чи великий об'єм є більш ефективним, ніж спрей для носа.
- RCT для оцінки аспіринової десенсибілізації із застосуванням місцевого лізату аспірину.
- RCT для оцінки ефекту пробіотиків при ХРС.
- Додаткові плацебо-контрольовані дослідження місцевого фуросеміду та місцевого верапамілу для визначення ефективності та відповідного вибору пацієнта.
- Масштабніші та триваліші дослідження бактеріальних лізатів з належною характеристикою пацієнта та оцінкою результатів.
- Встановити, що характеризується вищою ефективністю у пацієнтів з N-ERD: аспіринова десенсибілізація чи біологічні препарати.
- Дослідження з більшими групами та тривалішим спостереженням для всіх біологічних препаратів
- Створити реєстр пацієнтів, які лікуються біологічними препаратами.
- Яка тривалість лікування біологічними препаратами?
- Чи є зміни в терапії в залежності від віку при лікуванні біологічними препаратами?
- Автоімунний ефект?
- Дослідження за участі пацієнтів з ХРС типу 1
- Як здійснити вибір між різними біологічними методами лікування.
- Як здійснити вибір між хірургічним втручанням та біологічними препаратами або їхньою комбінацією.

### **11.6.2. Хірургічне втручання**

- Дослідження для узгодження визначень хірургічних процедур.
- Характеристика ендотипів ХРС, які можуть найкраще відповідати на ендоскопічну операцію на пазусі (ESS).
- Дослідження, щоб продемонструвати, чи є позитивний ефект передопераційного медикаментозного лікування на операційне поле і, зокрема, роль передопераційного застосування антибіотиків і пероральних стероїдів.
- Дослідження, щоб продемонструвати найкращу схему місцевої анестезії та вазоконстрикції для позитивного впливу на операційне поле та зменшення крововтрати.
- Дослідження/Консенсус дельфійського методу щодо розгляду стандартизації показань до операції.



- RCT, що порівнюють терапевтичне лікування з хірургічним лікуванням.
  - Додаткові дослідження впливу хірургічного лікування на розвиток астми та порушення сну.
  - Показання та терміни ESS, щоб виявити, чи змінює це оперативне втручання перебіг захворювання.
  - RCT, що порівнюють мінімальне ESS-втручання з розширеним.
  - Докази, отримані в RCT, щодо додаткового хірургічного втручання - можливо, дослідження ефективності в умовах реальної клінічної практики, в яких порівнюються дані з різних центрів
  - RCT балонної синусопластики в групах, пацієнти яких не є мешканцями США, з більшим тягарем захворювання.
  - Дані з більш довгострокових досліджень про ефективність, безпеку та економічну вигоду стентів, що виділяють лікарські засоби.
  - Довготривале післяопераційне спостереження за випадками, при яких при ESS видаляли омертвілі фрагменти, в порівнянні з випадками, коли цього не робили.
  - Дослідження виконання роботизованих трансаназальних ESS в міру їх розвитку.
  - RCT нових втручань, таких як антимікробна фотодинамічна терапія.
  - RCT оптимального періодичного медикаментозного лікування та використання перев'язувальних матеріалів/заповнювачів.
  - Об'єднані багатоцентрові дані про результати ESS, включаючи ускладнення, частоту ревізійних операцій та формування мукоцеле.
  - Дані про розширену хірургічну операцію в порівнянні з обмеженою (поганою?) операцією - у нас немає доказів того, що «погана» хірургічна операція призводить до поганих наслідків.
  - Оцінка того, коли слід виконати ревізійну хірургічну операцію та визначити цілі та ступінь.
  - Масштабні RCT, щоб отримати відповідь на питання, чи є корисними післяопераційні короткочасні курси антибіотиків, пероральних та місцевих кортикостероїдів або сольових зрошень після ендоскопічної операції на синусі.
  - Тренінг: Дослідження нових технологій, в тому числі доповненої реальності, штучного інтелекту (AI) і новітніх методик управління зображеннями.
- 11.7. Хронічний риносинусит у дітей**
- Дослідження груп населення щодо поширеності ХРС у дітей.
  - Додаткові дослідження генних мутацій при ХРС у дітей.
  - Внесок вірусної інфекції у розвиток ХРС у дітей.
  - Важливість алергічного захворювання в патогенезі ХРС у дітей.
  - Взаємозв'язок між ХРС та астмою у дітей.
  - Роль аденоїдів при ХРС як резервуару патогенних бактерій або джерела обструкції.
  - Роль запальних механізмів при ХРС у дітей для полегшення ендотипування шляхом кращої оцінки тканин, отриманих під час операції з приводу ХРС, завдяки добре організованій, багатоцентровій співпраці.
  - Розробити інструменти/тести в контексті клінічних випробувань для розмежування ролі хронічного аденоїдиту від ролі хронічного риносинуситу у дітей, що страждають на хронічну патологію носа.
  - Встановити значущість змін при КТ у дітей з симптомами хронічної патології носа.

- Удосконалити тести на дослідження сприйняття запаху та підвищити рівень повідомлень про випадки захворювання у дітей.
  - Визначення того, що являє собою контрольована відповідь на лікування у дітей.
  - Випробування щодо застосування інтраназальних стероїдів у дітей з ХРС.
  - Рандомізовані, контрольовані випробування для оцінки застосування пероральних антибіотиків короткими та довгими курсами у дітей з ХРС.
  - Кращі дослідження ролі та впливу лікування ГЕРХ у дітей.
  - Необхідно проаналізувати найкращі хірургічні практики при ХРС у дітей.
- Перспективні, рандомізовані, багатоцентрові дослідження повинні проводитися у тих випадках, коли тяжкість захворювання на КТ і опитувальник симптомів будуть співставлені з операцією, і виконуватиметься порівняння наступних втручань: тільки аденоїдектомія, аденоїдектомія з вимиванням, аденоїдектомія з вимиванням і балонна максиллярна синупластика, а також ендоскопічна хірургія пазухи. Також необхідно включати додаткову групу, яка буде приймати медикаментозну терапію.

## **11.8. Супутні захворювання у пацієнтів з хронічним риносинуситом**

### **11.8.1. Роль алергії та хронічного риносинуситу**

- Дослідження для оцінки ефективності тактики при алергічному риніті на основі наслідків встановленого ХРС або ризику подальшого розвитку ХРС.

### **11.8.2. Імунодефіцити**

- Широкомасштабні дослідження для визначення справжнього рівня захворюваності та важливості дефіциту підкласу IgG у загальній популяції як фактору, що сприяє розвитку ХРС.

### **11.8.3. Захворювання нижніх дихальних шляхів, включаючи астму**

- Провести дослідження основних фізіологічних характеристик носа, включаючи зволоження та теплообмін та їх вплив на легеневу функцію.
- Встановити, чи впливає лікування ХРС на наслідки коморбідних захворювань нижніх дихальних шляхів [наприклад, астми, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)].
- Провести додаткові RCT, що вивчають ефект хірургічного та медикаментозного лікування на нижні дихальні шляхи (функція легенів/QoL/симптоми) при CRSwNP та супутній астмі.
- Визначити прогностичні фактори розвитку астми у хворих на ХРС, що дозволяють реалізовувати профілактичні стратегії.
- Розуміння природного перебігу хвороби та механізмів при N-ERD, з впливом верхніх дихальних шляхів на нижні та навпаки.
- Додаткове дослідження ролі мікробіому та імунних реакцій на мікробіом в розвитку ХРС та розвитку астми/ХОЗЛ.
- Дослідження ролі нейрогенного шляху в розвитку ХРС та астми/ХОЗЛ, з глибшим розумінням медіаторів та терапевтичних варіантів лікування при гіперреактивності носа та бронхів.
- Дослідження значущості та найкращого методу скринінгу на предмет запалення верхніх та нижніх дихальних шляхів при ХРС та астмі/ХОЗЛ.
- Дослідження, що висвітлюють вплив персоналізованого спостереження та навчання пацієнтів за допомогою інструментів електронного системи охорони здоров'я, та сприятимуть ранній діагностиці та кращим результатам лікування пацієнтів з ХРС та астмою/ХОЗЛ.

### **11.8.4. Кістозний фіброз**

- Дослідження для виявлення кореляції між генотипом кістозного фіброзу (CF) та тяжкістю синоназальної патології.
- Дослідження для виявлення асоціацій у пацієнтів, гетерозиготних за CF, та ХРС.
- Дослідження для визначення найкращої системи градації КТ-ознак при цьому патологічному стані.
- Дослідження для визначення важливості ступеню хірургічного втручання на пазусі при CF.

#### **11.8.5. Первинна цилиарна дискінезія**

- Дослідження для визначення точної частоти захворюваності та поширеності первинної цилиарної дискінезії (PCD).
- Встановити поширеність ГРС у когорті пацієнтів з первинною цилиарною дискінезією, визначити, чи запобігає агресивне лікування ГРС у пацієнтів із PCD виникненню рецидивів ГРС або розвитку ХРС, та встановити, чи впливає агресивне лікування ГРС на прогресування пов'язаної з PCD бронхоектатичної хвороби легенів.
- Необхідні рандомізовані контрольовані дослідження, щоб окреслити результати хірургічного втручання та додаткової терапії.

#### **11.8.6. Грибковий риносинусит**

- Фактори, що сприяють розвитку алергічного грибкового риносинуситу (AFRS), потребують подальшого вивчення.
- Великомасштабні RCT для аналізу рівня доз та тривалості застосування пероральних та місцевих кортикостероїдів при AFRS.
- RCT для аналізу ролі імунотерапії, пероральних та місцевих протигрибкових препаратів при AFRS.

#### **11.8.7. Васкуліт, гранулематозні захворювання**

- Велике проспективне дослідження, що стосується застосування антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) у обмежених ринологічних випадках гранулематозу з поліангіїтом (GPA) та еозинофільного гранулематозу з поліангіїтом (EGPA).
- Дослідження місцевих лікарських засобів, що застосовуються при васкуліті.
- Яке найкраще лікування обмеженого GPA?

#### **11.9. Участь пацієнтів, прогнозування, точна медицина та впровадження**

- Для досягнення уніфікації у рутинному застосуванні та інтерпретації існуючих інструментів для оцінки контролю при ХРС.
- Великомасштабні дослідження для підтвердження високого відсотку неконтрольованих пацієнтів після операції, наведені в попередніх звітах.
- Проспективні дослідження, що порівнюють критерії контролю EPOS до і після операції з тривалим спостереженням, необхідним для подальшої оцінки чутливості критеріїв EPOS щодо лікування.
- Дослідити відмінності в контролі за захворюванням (на основі критеріїв EPOS) між чоловіками і жінками, пацієнтами, що перенесли первинну або ревізійну ендоскопічну операцію на пазухах (FESS), а також між різними фенотипами, наприклад, з або без поліпів носа, алергічного риніту, астми, N-ERD, і ендотипами, на основі профілів запалення, з метою розробки алгоритму прогнозування ризику неконтрольованого захворювання у пацієнтів.
- Необхідні додаткові дослідження щодо участі пацієнтів, прихильності до лікування та самоконтролю за захворюванням.

### **11.10. Погляд фармацевтів на проблеми ринусинуситу**

- Визначення найкращого способу прогнозування гострого бактеріального ринусинуситу

- Продемонструвати, чи забезпечення пацієнтів навчальними та інформаційними матеріалами покращує наслідки ГРС та знижує рівень застосування непотрібних антибіотиків?

- Продемонструвати, чи професійне інформування та ефективне розповсюдження настанов на основі доказів серед фармацевтів покращують наслідки ГРС та знижують рівень застосування непотрібних антибіотиків?

### **11.11. Загальні принципи**

- Дослідження щодо впровадження настанов.

- Необхідна міждисциплінарна співпраця.

- Слід стимулювати публікації як негативних, так і позитивних результатів досліджень для того, щоб краще зрозуміти ефективність та безпеку втручань при ГР та ХРС.

- Необхідно посилити кількісні оцінки в реальних дослідженнях, що аналізують велику кількість пацієнтів.

- Застосування інформаційних технологій в галузі охорони здоров'я для збору даних, аналізу в реальному часі та зворотного зв'язку для систем підтримки клінічних рішень та для інформування має бути доступним для всіх зацікавлених сторін, включаючи пацієнтів, дослідників, клініцистів, адміністраторів та політиків.

- Створення біобанків для отримання біомаркерів та швидкої валідації нових кандидатів.

## 12. Методи, які використовуються в EPOS 2020

### 12.1. Вступ

Пацієнти з риносинуситом, гострим та хронічним, мають отримати найкраще лікування свого захворювання. Наша мета розробки чергового Європейського установчого документу щодо риносинуситу - сприяння більш обізнаному прийняттю рішень пацієнтами, членами громади, клініцистами та керівниками громадських закладів охорони здоров'я щодо тактики при риносинуситі.

Європейський установчий документ щодо риносинуситу (EPOS 2020) стане останнім у серії настанов EPOS щодо риносинуситу, розроблених міжнародною групою експертів у цій галузі. Перший Європейський установчий документ щодо риносинуситу та поліпів носа (EP<sup>3</sup>OC)<sup>(1)</sup> був опублікований в 2005 році, і незабаром вийшов EP<sup>3</sup>OC 2007<sup>(2,3)</sup> у відповідь на надзвичайно позитивний відгук про перший установчий документ та все більшу кількість досліджень у цій галузі.

У групу розробки настанов були включені всі відповідні зацікавлені сторони, включаючи медичних фахівців усіх відповідних спеціальностей, мікробіологів, лікарів первинної ланки надання медичної допомоги, фармацевтів та пацієнтів. Набагато більшу групу зацікавлених експертів з усього світу попросили розглянути і прокоментувати документ. Їх коментарі були використані для подальшого вдосконалення документа. Стратегія розвитку, що застосовується в EPOS2020, була опублікована ще до того, як ми розпочали роботу<sup>(4)</sup> і ми посилаємося на цей документ, щоб отримати детальну інформацію про методи, що застосовуються. Ми дотримувались рамок AGREE II<sup>(5)</sup>-інструменту, який має на меті забезпечити узгодженість якості настанов з клінічної практики, надати методологічну стратегію розробки настанов та уточнити, яку і як слід повідомляти інформацію в настановах. Підсумовуючи, настанови EPOS 2020 будуть застосовуватися для пацієнтів дорослого та дитячого віку із ГРС (вірусний/застудний, поствірусний, бактеріальний) та з усіма формами ХРС. Керівний комітет EPOS почав перевіряти, чи залишаються визначення та класифікації, зроблені в попередніх версіях EPOS, все ще актуальними та точними. Щодо ГРС, у EPOS2012 запропонували класифікацію гострого вірусного риносинуситу (застудний, гострий поствірусний риносинусит та гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС)), яку вважають актуальною, і заразу главі 4 використовується саме ця класифікація для оцінки доказів. Спираючись на нові уявлення, що виникли за останнє десятиліття щодо різних фенотипів та ендотипів ХРС, було вирішено відійти від фенотипової класифікації CRSwNP та CRSsNP та розробити нову класифікацію, яка базується на анатомічних аспектах та ендотипах хвороби. Ми очікуємо, що ця нова класифікація буде більш придатною для обговорення методів лікування у найближчій перспективі.

Ми використовували методології на основі доказової медицини (EBM) для пошуку доказів, включаючи рандомізовані контрольовані випробування (RCT) з "Реальним світовим досвідом (RWE) - спостережні дослідження (хірургія) / дослідження реальної клінічної практики" та використовуючи мета-аналіз систематичних оглядів для комбінації результатів клінічних випробувань. Більшість хірургічних доказів засновані на спостережних дослідженнях, при цьому останні дослідження продемонстрували певне обґрунтування для включення нерандомізованих досліджень<sup>(6, 7)</sup>. Деякі частини документа не піддаються систематичному аналізу літератури (наприклад, частини з патофізіології). У цих (під) главах були вказані пошукові запити. На багато запитань не вдалося знайти відповіді у доступній літературі. З цієї причини були проведені випробування із застосуванням дельфійського методу, із залученням ЛОР-лікарів / спеціалістів-ринологів / лікарів первинної ланки, щоб досягти консенсусу експертів у

сферах, включаючи (але не обмежуючись ними) діагностику, певні методи лікування гострого риносинуситу, а також при ХРС - щодо відповідної медикаментозної терапії та хірургічних втручань (в тому числі хірургічної техніки) при риносинуситі у дорослих та дітей. Дві нові повні глави присвячені участі пацієнтів, профілактиці захворювань і ролі аптеки при цьому захворюванні.

## **12.2. Методи пошуку для ідентифікації RCT**

### **12.2.1. Відбір рефератів**

Спеціаліст з інформації (J.L.) провів електронний пошук у Центральному реєстрі контрольованих випробувань Кохрена (CENTRAL), OVID MEDLINE та OVID EMBASE, використовуючи контрольовані терміни, такі як MeSH-терміни, та текстові слова для хронічного або гострого риносинуситу, включаючи поліпи носа, синдром Картагенера гіпертрофія аденоїдів, застуда та ГВДШ. У MEDLINE та EMBASE пошук поєднувався з методологічним фільтром пошуку для ідентифікації RCT. Мова, дата або інші обмеження не використовувалися. Ідентифіковані записи були завантажені в EndNote, а дублікати видалені. Повна стратегія пошуку для ГРС та ХРС наведена в кінці цієї глави. Пошук був здійснений 18.02.2019. Для розділів щодо лікування захворювання ми вирішили лише проаналізувати RCT та систематичні огляди (SR). Посилання (20524 про лікування та 3840 про діагностику) були імпортовані в Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) та двома незалежними рецензентами обрані статті на основі реферату. Були обговорені всі статті, щодо вибору яких були сумніви. Додаткові значущі документи, знайдені в SR та нещодавно опубліковані у 2019 році, були додані під час написання. В результаті отримали 2214 робіт, в яких були оцінені повні тексти. Усі SR були проаналізовані для отримання додаткових посилань і на 156 SR є посилання в документі. Врешті-решт, 26 SR (про застудний риносинусит (див. нижче)) та 294 RCT були використані для аналізу лікування, про що в основному повідомляється у главах 4,6 та 7. В цілому в повному документі були використані 3182 посилань. Дослідження, які були включені/виключені під час відбору рефератів, що вимагали обговорення, були наступними:

- Дослідження з питань профілактики застуди в субпопуляціях на основі віку (літні люди, заклади денного перебування) (включено)
- Дослідження змін у поведінці при призначенні антибіотиків (включено)
- Дослідження загоєння ран при хірургічних втручаннях на пазухах (включено)
- Відкриті рандомізовані дослідження (виключено)
- Дослідження в підгрупах ГРС на основі інших, ніж вік, факторів (спортсмени, плавці) (виключено)
- Лихоманка не пов'язана з ГРС (виключено)
- Час та тривалість реакції при ГРС (виключено)
- Біль у горлі (виключено)

### **12.2.2. Відбір повнотекстових статей**

#### **12.2.2.1. Включені дослідження**

На етапі оцінювання повнотекстових робіт ми відзначили, що кількість робіт про лікування ГВДШ/ застуди була дуже великою. Ми вирішили включити в наш аналіз лише SR щодо лікування застуди. Однак, до огляду були включені всі значущі документи щодо діагностики.

Ми включали лише рецензовані статті. Документи були отримані з міжнародних бібліотек всього світу. Іноді зверталися до авторів, щоб ті надали статтю. Статті були перекладені/адаптовані з оригінальної мови спеціалістами на волонтерських засадах, які

могли читати статтю, написану відповідною мовою, та мали достатню кількість знань з ЕВМ для пошуку значущих даних. Що стосується китайських статей, то ще до повного перекладу документа волонтерів часто просили оцінити, чи ця робота являє собою РСТ і чи була оцінювана в роботі сукупність пацієнтів релевантною щодо проблеми, яка вивчається.

Статті, що оцінювали змішану сукупність пацієнтів, включалися у випадку, якщо про значущі дані відповідної групи пацієнтів (які відповідають критеріям ГРС або ХРС, визначеним EPOS) повідомлялося окремо. Поділ ГРС на вірусний ГРС (застудний), поствірусний ГРС та ГБРС, запропонований у EPOS2012, очевидно, не дотримувався у більшості попередніх робіт. Щодо статей, в яких оцінювався ГРС, то їх включали, коли було зрозуміло, що більшість пацієнтів відповідають критеріям EPOS. Наприклад, для поствірусного ГРС було включено дослідження, в якому оцінювали пацієнтів із симптомами, що тривають більше трьох днів, але з наявністю таблиці, яка свідчить про те, що середня тривалість симптомів при включенні становила 12 днів. Дослідження, в якому включення тривало більше трьох днів і не було вказівки на тривалість симптомів, було виключено. Дослідження, в яких 70% пацієнтів мали симптоми більше 10 днів, включалися в аналіз. Що стосується ГБРС, були включені статті, в яких застосовувалися або критерії EPOS, або комбінація більшості критеріїв EPOS для ГБРС, а також радіологічні ознаки та/або підтверджуючий результат, отриманий при пункції пазухи.



Для оцінки безпеки ефективних медикаментів, коли це було можливо, були проведені систематичні огляди інших захворювань, окрім ХРС.

### 12.2.2.2. Виключені дослідження

- Порівняння медикаментозних препаратів при ГРС або ХРС, які виявилися неефективними.
- Порівняння антибіотиків при лікуванні ГРС, оскільки або антибіотики не були ефективними (поствірусний ГРС), або проведена недостатня кількість RCT (ГБРС).
- Оцінка лікування патологій нижніх дихальних шляхів.
- Дослідження, що оцінюють безпеку, коли ефективність ліків не продемонстрована.
- Дослідження, що оцінюють комбіноване лікування в порівнянні з монотерапією, коли монотерапія виявилася неефективною.
- Дослідження, що оцінюють два варіанти лікування, коли не проводилося жодного порівняння з плацебо або іншим лікуванням, яке виявилось не більше ефективним, ніж плацебо.
- Дослідження, що оцінюють лікування побічних ефектів від лікування (наприклад, лікування остеопорозу у пацієнтів із CRSwNP).
- Дослідження методів лікування, що оцінюють лише неклінічні результати (гістологія).

### 12.2.3. Оцінка доказів

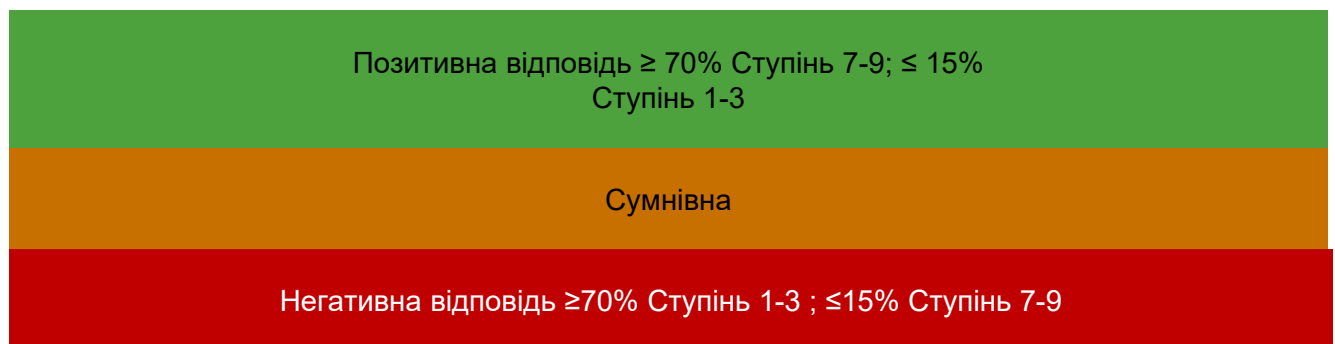
При ХРС та ГРС, за винятком застуди, стосовно якої була доступна достатня кількість RCT із належною кількістю пацієнтів, інші докази першочергово не включалися. Ми почали оцінювати, чи відносяться випробування ДВРСТ до таких, які можна оцінити. Якщо було доступно більше трьох ДВРСТ, ми не шукали інших доказів, якщо тільки результати випробувань не були або незначущими, або невідповідними. Коли не було доступно достатньої кількості ДВРСТ, для збору доказів використовувалися інші окремі засліплені або відкриті RCT. У тих випадках, коли RCT не були доступні, іноді використовувалися інші форми доказів, такі як "випадок-контроль", когортні дослідження, дослідження в реальній клінічній практиці і етапи дельфійського методу. Дослідження включалися лише тоді, коли відповідні даними між групами (наприклад, середні та s.d або непараметричні дані) можна було оцінити безпосередньо зі статті або після перерахунку. Ми включали роботи, в яких аналізувалося або порівняння після лікування, або зміни в порівнянні з вихідним рівнем. Статті, що дають лише статистику щодо змін в порівнянні з вихідним рівнем в межах груп (не між групами), не включалися. За необхідності, статистику перераховували на основі даних, представлених у статті, особливо в ситуаціях, коли дані порівнювалися з вихідним рівнем всередині груп, але статистика порівняння між групами після лікування не повідомлялася. Якщо була доступною достатня кількість RCT, ми проводили мета-аналіз. Систематичні огляди та мета-аналіз, виконані іншими, використовувалися у тих випадках, коли нові документи не з'явилися після того, як мета-аналіз був зроблений, і відповідні питання вже були оцінені. Таблиці доказів<sup>(8)</sup> були асимільовані. Систему GRADE (система оцінки, розробки і вивчення рекомендацій, <http://www.gradeworkinggroup.org/>) використовували, коли це було можливо. Шкода як для пацієнта безпосередньо, так і для популяції (наприклад, фінансові витрати або резистентність до антибіотиків) завжди була частиною оцінки. Щодо хірургічних втручань, то в цілому кількість RCT була дуже обмеженою, і повідомлялося про інші докази. Ми використовували лише ті дані, які були доступні у повідомлених доказах. Нарешті, глави щодо діагностики та лікування були об'єднані в інтегровані алгоритми надання медичної допомоги, починаючи з самоконтролю та лікування ОТС-



препаратами, включаючи допомогу на первинному та вторинному рівнях та закінчуючи наданням спеціалізованої допомоги при цьому захворюванні (див. Главу 1).

### 12.3. Етапи дельфійського методу

Незважаючи на значне збільшення кількості якісних публікацій за останні роки, без відповіді залишається велика кількість практичних клінічних питань. Було вирішено, що найкращим способом вирішення цих проблем є застосування дельфійського методу, який представляє собою метод структурованої комунікації, спочатку розроблений як спосіб систематичного інтерактивного прогнозування, що спирається на експертну групу. Група EPOS2020 спочатку визначила пріоритетність галузей для розгляду опитувальників і обговорення в декілька етапів, в результаті чого ми зосередилися в першу чергу на діагностичних питаннях. Заключні питання в рамках дельфійського методу були поширені декількома частинами, і респондентам було запропоновано оцінити свої відповіді від 1 до 9, де 1 - найнижче значення і 9 - найвище значення (основний / клінічно значущий / прийнятний і т.д.). Коли відповіді були проаналізовані, було три можливих результати: позитивний, негативний або сумнівний, як показано нижче, в залежності від відсотка відповідей від всієї групи. Результати були інтегровані у відповідні розділи EPOS2020. В майбутньому ми маємо намір розробити програму за дельфійським методом під егідою EPOS2020 і ERS для досягнення експертного консенсусу в інших галузях клінічної тактики з усього спектру питань, що стосуються риносинуситу.



### 12.4. Поширення та подальші оновлення

Кількість релевантних праць у нашій галузі зростає в експоненціальному вимірі. Це призвело до подвоєння кількості сторінок EPOS2020 порівняно з EPOS2012. Ми сподіваємось, що установче резюме (глава 1) буде використано для поширення нових знань. Включення всіх матеріалів в такі документи, як EPOS2020, стає все більш і більш складним. Група EPOS планує щорічно представляти оновлення в меншому об'ємі про найбільш значущі зміни, і, як уже згадувалося, буде сформована група, завданням якої буде організація проведення етапів дельфійського методу з регулярною частотою з відповідних клінічних питань, на які буде важко відповісти за допомогою RCT в найближчому майбутньому.

Ці настанови будуть знову поширені в багатьох країнах світу. Установче резюме (глава 1) має стислий формат і його легко читати. Запущений веб-сайт ([www.epos2020.com](http://www.epos2020.com)), і найближчим часом будуть підготовлені кишенькові посібники для різних груп зацікавлених сторін, включаючи пацієнтів. На веб-сайті можна знайти навчальний матеріал для різних зацікавлених сторін.

## 12.5. Незалежність від редакції

Цей установчий документ фінансується європейським ринологічним товариством, журналом Ринологія та фундацією з ринології. Жодного іншого фінансування не використано. Усі учасники розробки настанов виявили свій конкуруючий інтерес.

## 12.6. Деталі використаних стратегій пошуку

**12.6.1. СЕРЦЕВИНА пошуку OVID MEDLINE XPC та ГРС 2019-01-30** Ми радили всім авторам використовувати серцевину пошуку для XPC та ГРС в системі OVID MEDLINE. Ми радили їм звернутися за допомогою до свого місцевого бібліотекара, щоб адаптувати пошук та додати тему(и), що представляє інтерес. Ми радили використовувати аналогічний підхід, як показано нижче, для пошуку додаткових понять, таким чином, керованих термінів, включаючи MeSH-терміни та текстові слова (tw, kf).

### 12.6.1.1. СЕРЦЕВИНА ГРС-пошуку

База(и) даних: **Ovid MEDLINE (R) та Epub Ahead of Print, InProcess та інші неіндексовані цитати та щоденно від 1946 до 28 січня 2019** Стратегія пошуку: **2019-01-30**

#	Засоби пошуку	Результати
1	ехр синусит/	19569
2	риніт / або риніт, атрофічний / або риніт, вазомоторний /	13071
3	<i>ехр придаткові пазухи/ті або (ехр придаткові пазухи/та (інфекції дихальних шляхів/або хронічне захворювання/))</i>	2604
4	<i>(синусит * або риніт * або озена * або риносинусит * або наносинусит * або пансинусит * або етмоїдит * або сфеноїдит *.tw,kf.</i>	46748
5	<i>((запалення* або мікроб*) adj5 (рино* або синус, синуси або синусний)).tw, kf.</i>	2191
6	<i>слизова носа?us.tw,kf.</i>	830
7	<i>(ринор * .ti, ot, kf. не (сі.fs. або (CSF або ((витік * або рідина *) і цереб *) або безп *) .ti, ot, kf.)) або (гнійний adj3 ринор *). tw, kf.</i>	586
<b>8</b>	<b>або/1-7 [риносинусит як ГРС, так і ХРС]</b>	<b>56505</b>
9	застуда/	4131
10	<i>((звичайна або голова) adj застуда*). tw, kf.</i>	3819
11	нежить.tw, kf.	619
12	<i>((верхній adj4 (дихальний або дихальний шлях) adj2 інфекція *) або ГІВДШ).tw, kf.</i>	8937
13	ГРС.tw, kf. і (синоназ * або назальний або назо * або рин * або ЛОР).mp.	166
<b>14</b>	<b>або / 9-13 [ГРС]</b>	<b>15102</b>
<b>15</b>	<b>8 або 14 [ГРС (включаючи узагальнюючий термін для риносинуситу - В)]</b>	<b>69906</b>
16	ехр тварини / not ехр люди /	4541167
<b>17</b>	<b>15 не 16 [ГРС у людей]</b>	<b>66289</b>

Примітки:

- Серцевина пошуку для ГРС складається з широкого пошуку риносинуситу (або/1-7) та специфічного пошуку для ГРС (або/9-13).
- Ви можете пропустити терміни, які не стосуються конкретного питання.
- Якщо загальна частина занадто широка для конкретної теми, ви можете звужити загальні терміни, адаптувавши цю частину conf. Lemiengre, MB et al (замість або / 1-7 наведених) 1 ехр Синусит/ 2 синусит\*.tw.  
3 риніт/  
4 риніт\* .tw.

5 риносинусит\* .tw.

6 назосинусит\* .tw.

7 ((гнійний або з гнійним виділенням) adj2 (виділення з носа або риніт, або ринорея, або риноррея)).8 або/1-7

4. *терміни сірим курсивом є необов'язковими (ці терміни не призвели до додаткових релевантних співпадінь у пошуку, спрямованому на ідентифікацію SR), тобто додаткові записи, виявлені з терміном "риніт", як правило, стосуються алергічного риніту*

5. рядок 16 - це фільтр пошуку, призначений для безпечного виключення досліджень на тваринах. У випадку великої кількості досліджень на тваринах, замість цього ви можете використовувати більш широкий фільтр (ехр тварини / not ехр люди /) або тварина.jw. або (гризун\*, або кролик\* або миші або миша або мишачий або шур або шури або курка\* або (тварина\* adj3 (експеримент\* або модель\*))).

[jw = журнальне слово]

### 12.6.1.2. СЕРЦЕВИНА пошуку щодо ХРС

База(и) даних: **Ovid MEDLINE (R) та Epub Ahead of Print, InProcess та інші неіндексовані цитати та щоденно від 1946 до 28 січня 2019 року**

Стратегія пошуку: **30-01-2019**

#	Засоби пошуку	Результати
1	ехр синусит/	19569
2	риніт / або риніт, атрофічний / або риніт, вазомоторний /	13071
3	<i>ехр придаткові пазухи/мі або (ехр придаткові пазухи/та (інфекції дихальних шляхів/або хронічне захворювання/))</i>	2604
4	(синусит * або <i>риніт</i> * або озена * або риносинусит * або наносинусит * або пансинусит * або <i>етмоїдит</i> * або <i>сфеноїдит</i> *).tw,kf.	46748
5	<i>((запалення* або мікроб*) adj5 (рино* або синус, синуси або синусний)).tw, kf.</i>	2191
6	<i>слизова носа?us.tw,kf.</i>	830
7	<i>(ринор * .ti, ot, kf. не (ci.fs. або (CSF або ((витік * або рідина *) і цереб *) або безп *). ti, ot, kf.)) або (гнійний adj3 ринор *). tw, kf.</i>	586
<b>8</b>	<b>або/1-7 [ риносинусит як ГРС, так і ХРС]</b>	<b>56505</b>
9	носові поліпи/	6141
10	((ніс або носовий або нос або рино* або синус* або синоназальний) adj3 (папілома* або поліп*)).tw, kf.	7987
11	(ринополіп * або CRSwNP*). tw, kf.	822
12	CRSSNP*.tw,kf.	373
13	ECRS.tw, kf. або (ХРС.tw, kf. і (синоназ* або назальний або назо* або рин* або ЛОР).mr.	2846
14	(картагенер* синдром* або первинна цилиарна дискінезія*).mr. не (ХОЗЛ або грудні або легеневі захворювання або бронхоектази*).	1939
15	аденоїди/ab або (аденоїди/ і гіпертрофія/)	963
16	((аденоїд* adj2 (гіпертроф* або обструкц*)) або аденоїдит*).tw, kf.	1056
<b>17</b>	<b>або/9-16 [ХРС]</b>	<b>14635</b>
<b>18</b>	<b>8 або 17 [ХРС (включаючи узагальнюючий термін для риносинуситу - В)]</b>	<b>64185</b>
19	ехр тварини / not ехр люди /	4541167
<b>20</b>	<b>18 не 19 [ХРС у людей]</b>	<b>60937</b>

0		
2	видалити дублікати з 20 [можливе лише якщо # 20 < 6000 співпадінь]	
1		

Примітки:

- Серцевина пошуку для ХРС складається з широкого пошуку риносинуситу (або/1-7) та специфічного пошуку для ХРС (або/9-16).
- Ви можете пропустити терміни, які не стосуються конкретного питання, тобто якщо аденоїди не релевантні, ви можете відкинути рядки 15 і 16
- Якщо загальна частина занадто широка для конкретної теми, ви можете звужити загальні терміни, поєднуючи ці терміни з термінами для хронічного, таким чином поєднуючи або/1-7 з наприклад (тобто, адаптованими з Chong et al): ехр хронічне захворювання/ або ехр рецидив/ або (хронічний\* або персист\* або рецидив\* або довготривалий\* або довго-тривал\*). tw, kf.
- терміни сірим курсивом є необов'язковими (ці терміни не призвели до додаткових релевантних співпадінь у пошуку, спрямованому на ідентифікацію SR)
- рядок 19 - це фільтр пошуку, призначений для безпечного виключення досліджень на тваринах. У випадку великої кількості досліджень на тваринах, замість цього ви можете використовувати більш широкий фільтр (ехр тварини / not ехр люди /) або тварина.jw. або (гризун\*, або кролик\*, або миші або миша або мишачий або щур або щури або курка\* або (тварина\* adj3 (експеримент\* або модель\*))).  
[jw = журнальне слово]

## 12.6.2. Пошуки RCT щодо лікування та діагностики (використовується для глав 4,6 та 7)

ЦЕНТРАЛЬНА дата запуску: 18.02.2019 18:37:17

#	Засоби пошуку	Результати
1	[mh синусит]	888
2	[mh ^ риніт] або [mh ^ "риніт, атрофічний"] або [mh ^ "риніт, вазомотор"]	917
3	[mh "придаткові пазухи носа" / mi] або ([mh "придаткові пазухи носа"] і ([mh ^ "інфекції дихальних шляхів"] або [mh ^ "хронічна хвороба"]))	95
4	(риносинусит * або назосинусит * або озена * або пансинусит* або етмоїдит * або сфеноїдит*): ti, ab, kw	1008
5	синусит*: ti, ab, kw	2324
6	риніт*: ti, ab, kw	8352
7	((запалення * або мікроб *) поблизу/5 (рино * або синус або синуси або синусний)): ti, ab, kw	172
8	(назальна НАСТУПНИЙ слиз): ti, ab, kw	51
9	(ринор*: ti, kw) не ([mh /CI] або (CSF або ((витік* або рідина*) і цереб*)) або безп*): ti, ab, kw	344
10	[mh "носові поліпи"]	319
11	((ніс або носовий або нос або рино* або синус * або синоназальний) поблизу/3 (папілома* або поліп*)): ti, ab, kw	787
12	(ринополіп* або CRSwNP* або CRSSNP*): ti, ab, kw	75
13	((картагенер* НАСТУПНИЙ синдром*) або (первинний НАСТУПНИЙ цилиарний НАСТУПНИЙ дискінезі*)): ti, ab, kw не (ХОЗЛ або грудний або (легенева НАСТУПНИЙ хвороба ) або бронхоектаз*):ti	43
14	[mh ^ аденоїди/AB] або ([mh ^ аденоїди] та [mh ^гіпертрофія])	57
15	((аденоїд* поблизу/2 (гіпертроф* або обструкц*)) або аденоїдит*): ti, ab, kw	125
16	[mh ^ "застуда"]	497
17	((звичайна або голова) NEXТ застуда):ti, ab, kw	1088
18	нежить: ti, ab, kw	36
19	((гнійні виділ * або гнійний) поблизу/3 ((назальний NEXТ виділ*) або	37

	ринор*)): ti, ab, kw	
20	((верхній поблизу/4 (респіраторний або дихальний шлях) поблизу/2 інфекція*) або ГІВДШ або (U наступний R наступний T наступний I)):ti,ab,kw	3814
21	{АБО # 1- # 20}	15326
22	#21 у випробуваннях	15166
23*	#22 не клінічні випробування: так	14041
24*	#22 та клінічні випробування: так	1125

\* не використовувати = # 23 ep # 24, коли реєстри вибробувань не ведуться окремо.

База(и) даних: Ovid MEDLINE (R) та Epub Ahead of Print, InProcess та інші неіндексовані цитати та щоденно від 1946 до 15 лютого 2019 року

Стратегія пошуку: **2019-02-18**

#	Засоби пошуку	Результати
1	ехр синусит/	19603
2	риніт / або риніт, атрофічний / або риніт, вазомоторний /	13106
3	ехр додаткові пазухи/мі або (ехр додаткові пазухи/та (інфекції дихальних шляхів/або хронічне захворювання/))	2607
4	(риносинусит * або назосинусит * або озена * або пансинусит* або етмоїдит * або сфеноїдит*).tw,kf.	9023
5	синусит* .tw, kf.	15829
6	риніт*.tw,kf.	26038
7	((запалення* або мікроб*) adj5 (рино* або синус, синуси або синусний)).tw, kf.	2180
8	слизова носа?us.tw,kf.	828
9	(ринор* .ti, ot, kf. не (сі.fs. або (CSF або ((витік* або рідина*) і цереб*) або безп*). ti, ot, kf.))	474
10	носові поліпи/	6150
11	((ніс або носовий або нос або рино* або синус* або синоназальний) adj3 (папілома* або поліп*)).tw, kf.	7958
12	(ринополіп* або CRSwNP* або CRSSNP*).tw, kf.	869
13	(картгенер* синдром* або первинна циліарна дискінезія*). mp. не (ХОЗЛ або грудні або легеневі захворювання або бронхоектати*).	1932
14	аденоїди/ab або (аденоїди/ і гіпертрофія/)	964
15	((аденоїд* adj2 (гіпертроф* або обструкц*)) або аденоїдит*).tw, kf.	1051
16	застуда/	4136
17	((звичайна або голова) adj застуда*). tw, kf.	3808
18	нежить.tw, kf.	617
19	((гнійні виділ * або гнійний) adj3 (виділення з носа* або ринор*)). tw, kf.	279
20	((верхній adj4 (дихальний або дихальний шлях) adj2 інфекція *) або ГІВДШ або ГІ-В-Д-Ш).tw, kf.	8909
21	або/1-20 [риносинусит]	77127
22	(ехр тварини / not ехр люди /) або тварина.jw. або (гризун*, або кролик*, або або миші або миша або мишачий або щур або щури або курка* або (тварина* adj3 (експеримент* або модель*))).ti.	4819005
23	21 не 22 [риносинусит людини]	72948
24	(контрольоване клінічне випробування/ або рандомізоване контрольоване випробування / або випадкове розподілення / або подвійний засліплений метод/ або одинарний засліплений метод / або (рандомізоване чи рандомі? зація або плацебо* або рандоміз або (рандом adj3 allocat*) або ((рандом*	1073418

	або контрольований) adj2 (дослідження або випробування) або ((один* або подв* або treb* або потр*) adj (засліпл*3 або маск*3))) .tw, kf. або випробуванн. ti.) ні ((рецензія чи редакція). pt. або рецензія .ti.) [RCT фільтр - адаптований з Cochrane]	
25	23 і 24 [RCT риносинуситу людини]	7258

Бази даних: EmbaseClassic + Embase з 1947 до 15 лютого 2019  
Стратегія пошуку: 2019-02-18

#	Засоби пошуку	Результати
1	ехр риносинусит/	9352
2	ехр синусит/	43919
3	риніт/ або атрофічний риніт/ або вазомоторний риніт/	22552
4	(риносинусит * або назосинусит * або озена * або пансинусит* або етмоїдит * або сфеноїдит*).tw,kw.	11984
5	синусит*.tw, kw.	23044
6	риніт*.tw,kw.	40889
7	((запалення* або мікроб*) adj5 (рино* або синус, синуси або синусний)).tw,kw.	3184
8	слизова носа?us.tw, kw.	1394
9	(*ринорея/ або ринор*ti,ot,kw.) не (si.fs. або (CSF або ((витік* або рідина*) і цереб*) або безп*).ti,ot,kw.)	893
10	хронічний риніт/	1209
11	поліп носа/	10758
12	((ніс або носовий або нос або рино* або синус* або синоназальний) adj3 (папілома* або поліп*)).tw,kw.	10773
13	(ринополіп* або CRSwNP* або CRSSNP*).tw,kw.	1222
14	(картгенер* синдром* або первинна цилиарна дискінезія*).mp. не (ХОЗЛ або грудні або легеневі захворювання або бронхоектази*).	2896
15	гіпертрофія аденоїдів/	609
16	((аденоїд* adj2 (гіпертроф* або обструкц*)) або аденоїдит*).tw,kw.	1440
17	застуда/	9118
18	((звичайна або голова) adj застуда*).tw,kw.	5178
19	нижить.tw, kw.	842
20	((гнійні виділ * або гнійний) adj3 (виділення з носа* або ринор*)).tw,kw.	421
21	((верхній adj4 (дихальний або дихальний шлях) adj2 інфекція *) або ГІВДШ або Г-І-В-Д-Ш).tw,kw.	14860
22	або/1-21 [риносинусит]	128236
23	((тварина/ або експеримент на тваринах / або ехр тваринна модель/ або не людина / або ехр тварина самка/), не людина /) або ветеринарна медицина / або тварина*. jw або (гризун*, або кролик *, або миші або миша або мишачий або щур або щури або курка* або (тварина* adj3 (експеримент* або модель*))).ti.	6618264
24	22 не 23 [риносинусит у людини]	122363
25	( ехр контрольоване клінічне випробування/ або рандомізація / або процедура подвійного сліпого / або процедура одноразового сліпого / або (рандомі?зоване чи рандомі?зація або плацебо* або рандоміз або (рандом adj5 (allocat* або контроль) або ((рандом* або контрольований) adj2 (дослідження або випробування) або ((один* або подв* або treb* або потр*) adj (засліпл*3 або маск*3))) .tw,kw. або випробуванн. ti.) не (рецензія/ або	1503658

	редакція/ або (рецензія або редакція).pt. або рецензія.ti.)	
26	24 і 25 [RCT риносинуситу]	14635

### 12.6.3. Пошуки на главу

#### 12.6.3.1. Вступ

На кожен главу наведені пошуки. Часто пошук проводився на підглаву

#### 12.6.3.2. Класифікація, визначення та термінологія

##### Контроль

Пошук у літературі проводився в Pubmed, використовуючи терміни: "хронічний риносинусит", "EPOS" та "контроль". Дата публікації була встановлена між третім оновленням EPOS у березні 2012 року та червнем 2019 року. Результат цього пошуку - 13 статей, які були додатково проаналізовані. Врешті-решт, ми виявили 3 дослідження, в яких оцінювали тягар неконтрольованого ХРС, використовуючи критерії контролю EPOS.

#### 12.6.3.3. Тягар, пов'язаний з гострим риносинуситом та хронічним риносинуситом

##### 12.6.3.3.1. Якість життя

Основна стратегія пошуку ТА (вплив або тягар або тяжкість).

##### 12.6.3.3.2. Фінансові витрати на риносинусит

Пошук, що використовувався для цих посилань, здійснювали в Pubmed з пошуковими термінами: "синусит" "витрати" "загальний" "прямий" "непрямий" "економічний".

#### 12.6.3.4. Гострий риносинусит, включаючи застудний та рецидивуючий ГРС у дорослих та дітей

##### 12.6.3.4.1. Епідеміологія гострого риносинуситу (ГРС)

База(и) даних: **Ovid MEDLINE (R)** та **Epub Ahead of Print, InProcess** та інші неіндексовані цитати та щоденно від 1946 до 15 лютого 2019 року

Стратегія пошуку: **15 лютого 2019 року**

#	Засоби пошуку	Результати
1	((Гострий риносинусит або Гострий синусит) і поширеність).mp. [mp = назва, реферат, оригінальна назва, назва суті слова, слово тематичного заголовка, слово плаваючого підзаголовка, провідне слово предметної рубрики, слово додаткового поняття організму, слово додаткового поняття протоколу, слово додаткового поняття рідкісного захворювання, унікальний ідентифікатор, синоніми]	84
2	обмеження 1 до (реферат та англійська мова та люди та уг = "2011-поточний")	34

##### 12.6.3.4.2. Патофізіологія ГРС

((((((((«Застуда» [Mesh]) АБО «Синусит» [Mesh] АБО "Інфекції дихальних шляхів" [Mesh: NoExp])) АБО (((гострий [Назва / Реферат] АБО вірусний [Назва/Реферат] АБО вірусний [Назва/Реферат]))) ТА ((риніт\* [Назва/Реферат] АБО риносинусит\* [Назва/Реферат] АБО синусит\* [Назва/Реферат] АБО параназальний синусит\* [Назва/Реферат] АБО назосинусит \* [Назва/Реферат]))) АБО ((Гостра інфекція верхніх дихальних шляхів \* [Назва/Реферат] АБО вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів \* [Назва/Реферат]

АБО респіраторна вірусна інфекція\* [Назва/Реферат] АБО респіраторна вірусна інфекція \* [Назва/Реферат]) АБО (((((риніт \* [Назва/Реферат] АБО ринол\*) \* [Назва/Реферат] АБО синусит \* [Назва/Реферат] АБО параназальний синусит\* [Назва/Реферат] АБО назосинусит \* [Назва/Реферат]))) І ((патофізіологія [Назва/Реферат] АБО патогенний [Назва/Реферат]))) => 64939 результатів. Було опубліковано багато досліджень з патофізіології гострого риносинуситу з ключовими словами, включаючи слова "застуда", "вірусна інфекція" та "інфекція дихальних шляхів". Тому наша стратегія пошуку повинна включати ці ключові слова в різні комбінації. Потім, після скринінгу рефератів, були відібрані релевантні статті.

#### 12.6.3.4.3. Діагностика та диференціальна діагностика ГРС в дорослих та дітей

Центральний пошук, див. вище.

#### 12.6.3.4.4. Медична тактика при ГРС Центральний пошук, див. вище.

#### 12.6.3.4.5. Ускладнення ГРС Пошук не передбачений.

#### 12.6.3.5. Епідеміологія та фактори, що сприяють розвитку ХРС

##### 12.6.3.5.1. АЕСРС:

((((((((хронічний [ti] АБО персист\* [ti]))) ТА ((гострий [tiab] АБО загострення\* [tiab]))) ТА (((("Синусит" [Mesh] АБО "Риніт" [Mesh] І "Хронічна хвороба" [Mesh] АБО риносинусит [tiab] АБО назосинусит [tiab] АБО синусит [tiab] АБО пансинусит [tiab] АБО етмоїдит [tiab] АБО етмоїдит [tiab] АБО сфеноїдит [tiab] АБО (картнер \* [ti] ТА синдром \* [ti]))) І "останні 10 років" [Pdat] ТА англійський [lang])) НЕ ("повідомлення про випадки" [Тип публікації] ТА "останні 10 років" [Pdat] ТА англійський [lang])) І "останні 10 років" [Pdat] І англійський [lang])) НЕ ((тварини [mh] НЕ люди [mh]))

##### 12.6.3.5.2. Генетика та епігенетика CRSsNP та CRSwNP

Історія пошуків OVID

1. ехр синусит/
2. ехр додаткові пазухи/мі або (ехр додаткові пазухи/та (інфекції дихальних шляхів/або хронічне захворювання/))
3. (синусит* або риніт* або озена* або риносинусит* або назосинусит* або пансинусит* або етмоїдит * або сфеноїдит*).tw,kf.
4. (синусит* або риносинусит * або озена * або пансинусит* або етмоїдит * або сфеноїдит*).tw,kf.
5. ((запалення* або мікроб*) adj5 (рино* або синус, синуси або синусний)) .tw, kf.
6. слизова носа?us.tw,kf.
7. або/1-6
8. носові поліпи/
9. ((ніс або носовий або нос або рино* або синус* або синоназальний) adj3 (папілома* або поліп*)).tw, kf.
10. (ринополіп * або CRSwNP*). tw, kf.
11. CRSSNP*.tw,kf.
12. ECRS.tw, kf. або (ХРС.tw, kf. і (синоназ* або назальний або назо* або рин* або ЛОР).mp.)
13. або / 8-12
14. 7 або 13
15. (патофізіол * або механізм * або біологія * або молекул * або клітина * або запалення * або еозинофіл * або цитокін * або епітелій * або патологія * або лейкоцит * або простагландин * або морфологія * або анатом * або фізіологія * або



біомедицина * або геном *, або ген *, або мРНК, або РНК, або транскрипт*, або мікромасив *, або послідовн *, або білок *, або біомарк *).mp. [mp = назва, реферат, оригінальна назва, назва суті слова, слово тематичного заголовка, слово плаваючого підзаголовка, провідне слово предметної рубрики, слово додаткового поняття організму, слово додаткового поняття протоколу, слово додаткового поняття рідкісного захворювання, унікальний ідентифікатор, синоніми]
16. 14 і 15
17. ехр тварини / не ехр люди /
18. 16 не 17
19. 16 не 17
20. обмеження 19 до (англійська мова та уг = "2012-поточний")

В результаті цього пошуку OVID отримано 9491 публікацію. Неавтоматичний аналіз проводили шляхом читання (STS та HW) всіх рефератів/назв та виключення публікацій, що не відповідають критеріям включення, таким як повідомлення про випадки, експерименти на тваринах, алергічний риніт, відсутність англійської мови, відсутність механізмів запалення, GWAS тощо. Після неавтоматичного аналізу даних пошуку остаточно кількість публікацій зменшилася до 1202. З них близько 300 були згадані у главі 5.2.2 цих настанов EPOS.

#### **12.6.3.5.3. Діагностика та диференціальна діагностика**

Стратегія пошуку

Пошук для ХРС і порушень нюху був здійснений 17 листопада 2019 року в OVID Medline. Він поєднувався з "нюховою функцією або сприйняттям запаху" з отриманням 406 співпадінь. Вони були скриновані. Критеріями виключення були: збіг ключових слів без будь-якої інформації щодо вимірювання сприйняття запаху, дослідження лише у дітей та неналежна тема.

17 червня 2019 року в системі OVID Medline був здійснений серцевинний пошук щодо ХРС для EPOS 2020. Він поєднувався з «(біль у ділянці обличчя або головний біль)» з отриманням 330 співпадінь. Щоб виключити повідомлення про випадки всі "(випадки).ti" було видалено, в результаті чого було отримано загалом 304 записи, що містять 1 повтор. Вони були скриновані. Критеріями виключення були: публікація до 1996 року (101 запис), повідомлення про випадки (57 записів), дослідження лише у дітей (12 записів) та неналежна тема, неправильна сукупність чи методологічні недоліки (73 записи). Таким чином, було включено 60 записів. З них лише 25 (42%) містили оригінальні дані.

Всі інші були рецензії, редакції, листи коментарі тощо. Після першого огляду керівною групою EPOS, представникам було запропоновано надати будь-які відсутні, але релевантні посилання. Таким чином, було включено ще сім робіт, більшість з яких не були написані переважно про біль в ділянці обличчя, але містили дані, що відповідали цій главі.

**12.6.3.6. Тактика при хронічному риносинуситі у дорослих** Центральний пошук, див. вище.

#### **12.6.3.7. ХРС у дітей**

##### **12.6.3.7.1. Епідеміологія, сприяючі фактори та супутні захворювання**

Було проведено пошук в PubMed та Scopus (EMBASE), і відповідно були вилучені значущі дані. В першому пошуку були наступні терміни: хронічний синусит у дітей або хронічний риносинусит у дітей; дитячий хронічний синусит або дитячий хронічний риносинусит. Усі ці терміни супроводжуються:

- *Епідеміологія або поширеність*

- *Анатомічні варіації придаткових пазух*
- *Вплив навколишнього середовища*
- *Професійні та екологічні фактори ризику*
- *Фактори ризику*
- *Роль забруднення, токсинів і пилу вдома*
- *Роль вірусних інфекцій у індукуванні або загостренні ХРС*
- *Роль вірусних інфекцій у виникненні ХРС у дітей*
- *Куріння*
- *Активний та пасивний вплив тютюнового диму на поширеність хронічного синуситу у дітей*
- *Алергічний риніт або алергія*
- *Астма*
- *Роль аденоїдів*
- *Зв'язок між синуситом та розміром аденоїдів у дитячій віковій групі*
- *Бактеріологія аденоїдів та синоназальна симптоматика*
- *Ідентифікація аденоїдної біоплівки*
- *Імунологічне дослідження в аденоїдних тканинах*
- *Результати аденоїдектомії*
- *Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба*
- *Гуморальний імунодефіцит*
- *Імунологічні дефекти при*
- *Недостатність імунної системи у дітей*
- *Незрілість імунної системи*
- *Кістозний фіброз*
- *Діагностика кістозного фіброзу у новонароджених*
- *Первинна циліарна дискінезія*

#### **12.6.3.7.2. Патолофізіологія хронічного риносинуситу з поліпозом носа або без нього**

##### **12.6.3.7.2.1. Генетика**

PubMed

Слова пошуку: Синусит/Діти/генетика

10-річне обмеження

Переглянуто 82 співпадінь та 14 з них вибрано для аналізу.

Видалені нерелевантні реферати та дослідження, в яких брали участь лише дорослі.

##### **12.6.3.7.2.2. Запальні механізми Pubmed**

Пошукові слова: Запалення, Риносинусит

Обмеження: попередні 10 років / Вік < 18 р / Люди Переглянуто 178 співпадінь та 56 з них вибрано для аналізу. Виключені дослідження за участі дорослих, огляди та реферати, які написані не англійською мовою.

**12.6.3.7.3. Діагностика та диференціальна діагностика** Враховуючи призначення цієї глави (диференціальна діагностика та використання діагностичних інструментів, з акцентом на проблеми, характерні для дитячого віку), систематичний пошук за серцевинним набором для ХРС був визнаний нерезультативним. Пошук статей проводили вручну. Після першої версії керівній групі EPOS було запропоновано внести інформацію про будь-які відсутні документи.

##### **12.6.3.7.4. Тактика при ХРС та супутніх захворюваннях Pubmed**

Пошукові слова: Хронічний риносинусит та антибіотики Обмеження: 10 років, Люди, Англійська, Дитина: від народження - до 18 р Переглянуто 70 співпадінь та 12 з них вибрано для аналізу.

Видалені нерелевантні реферати, огляди, дослідження, пов'язані з CF, а також дослідження, в яких брали участь тільки дорослі.

PubMed

Пошукові слова: Хронічний риносинусит та сольовий розчин Обмеження: 10 років, Люди, Англійська, Дитина: від народження - до 18 р Переглянуто 26 співпадінь та 7 з них вибрано для аналізу.

Видалені нерелевантні реферати, огляди, дослідження, пов'язані з CF, а також дослідження, в яких брали участь тільки дорослі.

PubMed

Пошукові слова: Хронічний риносинусит та кортикостероїди Обмеження: 10 років, Люди, Англійська, Дитина: від народження - до 18 р Переглянуто 31 співпадіння та 3 з них вибрано для аналізу.

Видалені нерелевантні реферати, огляди, дослідження, пов'язані з CF, а також дослідження, в яких брали участь тільки дорослі.

PubMed

Пошукові слова: Хронічний риносинусит та балонна Обмеження: 10 років, Люди, Англійська, Дитина: від народження - до 18 р Переглянуто 28 співпадінь та 12 з них вибрано для аналізу.

Видалені нерелевантні реферати, огляди, дослідження, пов'язані з CF, а також дослідження, в яких брали участь тільки дорослі.

PubMed

Пошукові слова: Хронічний риносинусит та аденоїдектомія Обмеження: 10 років, Люди, Англійська, Дитина: від народження - до 18 р Переглянуто 38 співпадінь та 15 з них вибрано для аналізу.

Видалені нерелевантні реферати, огляди, дослідження, пов'язані з CF, а також дослідження, в яких брали участь тільки дорослі.

PubMed

Пошукові слова: Хронічний риносинусит та ендоскопія пазухи

Операція

Обмеження: 10 років, Люди, Англійська, Дитина: від народження - до 18 р Переглянуто 248 співпадінь та 26 з них вибрано для аналізу.

Видалені нерелевантні реферати, огляди, дослідження, пов'язані з CF, а також дослідження, в яких брали участь тільки дорослі.

Багато вибраних статей частково дублюються.

### **12.6.3.8. Супутні захворювання у пацієнтів з хронічним риносинуситом**

#### **12.6.3.8.1. Роль алергії та хронічного риносинуситу Пошук не передбачений.**

#### **12.6.3.8.2. Імунодефіцити та їх роль при ХРС**

Стратегія пошуку

##### 1. Medline (Ovid)

- терміни: хронічний риносинусит імунодефіцит
- обмеження: 2012-поточний
- результати: 4671

##### 2. Medline (Ovid)

- терміни: первинний імунодефіцит
- обмеження: 2012-поточний

- результати: 1713
3. Medline (Ovid) - терміни: вторинний імунодефіцитний хронічний риносинусит - обмеження: 2012-поточний - результати: 2811
4. Medline (Ovid) - терміни: вторинний імунодефіцит - обмеження: 2012-поточний - результати: 120
5. Google scholar - терміни: хронічний риносинусит імунодефіцит - обмеження: 2012-поточний - результати: 4530
6. Google scholar - терміни: хронічний риносинусит вторинний імунодефіцит - обмеження: 2012-поточний - результати: 2740

### **12.6.3.8.3. Захворювання нижніх дихальних шляхів, включаючи астму стосовно ХРС Пошук Pubmed:**

Хронічний риносинусит та астма: 1489

Хронічний риносинусит та ХОЗЛ: 159 статей

Хронічний риносинусит та захворювання нижніх дихальних шляхів: 199

Критерії відбору для включення: Англійська мова, статті з новим розумінням і правильно проведеними випробуваннями і/або огляди (перевага надавалася останнім (за останні 10 років) історичним повідомленням).

### **12.6.3.8.4. Кістозний фіброз**

Стратегія пошуку

В PubMed та Embase проводили системний пошук статей, присвячених хронічному риносинуситу у хворих з кістозним фіброзом (МВ). Пошук останній раз оновлювався 21 квітня 2019 року. При літературному пошуку було отримано 1762 статті, з яких 40 були включені. Дев'ять додаткових досліджень були визначені за допомогою списків літератури. Додатково були включені 17 досліджень, в яких детально розглядаються включені дані і діагностика CF в цілому. Включені дослідження були опубліковані між 1991 та 2019 роками.

### **12.6.3.8.5. Первинна цилиарна дискінезія та її роль при ХРС Стратегія пошуку**

В PubMed та Embase проводили системний пошук статей, присвячених хронічному риносинуситу у пацієнтів з первинною цилиарною дискінезією. Пошук останній раз оновлювався 19 серпня 2019 року. Після вилучення дублікатів, в результаті літературного пошуку було сформовано 609 статей, з яких 37 було включено в аналіз. Включені дослідження були опубліковані між 1981 та 2019 роками.

### **12.6.3.8.6. Грибковий риносинусит**

Стратегія пошуку (див. ст. 460)

(Пошук за ключовими словами `грибковий.мр` АБО `грибки.мр` або `грибрк.мр` з попереднім пошуком, отримано  $n = 372$  статей. "Грибкові кулі" доповнили пошуком нижче та PRISMA, включаючи інвазивне грибкове захворювання).

Був проведений окремий аналіз PRISMA та пошук для "грибкової кулі".

#	Засоби пошуку	Результати
1.	грибкова куля.mр.	128
2.	Мицетома/	1153
3.	1 або 2	1274
4.	(риносинусит або \$ риносинусит або хрс або синус\$ або ніс або носа).mр.	219127
5.	3 і 4	228
6.	(грибок чи грибковий чи гриби).mр.	216128
7.	інвазивний.mр.	268714
8.	(інвазивний adj3 (грибок або грибковий або гриби)).	4866
9.	8 і 4	474
10.	обмеження 9 до (англійська мова та люди)	393

### 12.6.3.8.7. Васкуліт, гранулематозні захворювання та їх роль при ХРС

#### 12.6.3.8.7.2. Гранулематоз з поліангіїтом (GPA) Стратегія пошуку

У червні 2019 року в системі OVID Medline був здійснений серцевинний пошук щодо ХРС для EPOS.

Він поєднувався з «(Вегенера).ti» та «гранулематоз з поліангіїтом); отримано 421 співпадіння. Вони були скриновані. Критеріями виключення були: повідомлення про випадки (125 записів), не англійська мова (30 записів), дослідження лише у дітей (три записи) та неналежна тема (57 записів). Ще 102 незначущі публікації < 1996 були вилучені. Таким чином, було включено 104 записи. З них лише 41 (39%) містили оригінальні дані. Всі інші були рецензії, редакції, листи тощо.

#### 12.6.3.8.7.3. Еозинофільний гранулематоз при поліангіїті Пошукова стратегія

У червні 2019 року в системі OVID Medline був здійснений серцевинний пошук щодо ХРС для EPOS 2020. Він поєднувався з «(Чарга-Строса).ti "та" (поліангіїт), з отриманням 195 співпадінь. Вони були скриновані. Критеріями виключення були: повідомлення про випадки (61 запис), не англійська мова (21 запис), дослідження лише у дітей (чотири записи) та неналежна тема (5 записів). Таким чином, в огляд були включені 104 записи. З них лише 31 (29%) містили оригінальні дані. Всі інші були рецензії та редакції.

#### 12.6.3.8.7.4. Саркоїдоз

Стратегія пошуку

У червні 2019 року в системі OVID Medline був здійснений серцевинний пошук щодо ХРС для EPOS.

Він поєднувався з "(саркоїдоз).ti", з отриманням 110 співпадінь. Вони були скриновані. Критеріями виключення були: публікація до 1996 року (з двома винятками) (12 записів), повідомлення про випадки (23 записи), не англійська мова (16 записів), дослідження лише у дітей (один запис) та неналежна тема (шість записів). Таким чином, було включено 52 записи, з яких було використано 44. З них 22 (50%) містили оригінальні дані, інші - огляди.

### 12.6.3.9. Інтегровані шляхи надання медичної допомоги при ХРС та точна медицина

#### 12.6.3.9.1. Участь пацієнтів у лікуванні ХРС Пошук Pubmed:

Участь, (рино)синусит: 51 результат

Мобільне здоров'я, (рино)синусит: 20 результатів

Розширення можливостей пацієнтів, (рино)синусит: 11 результатів

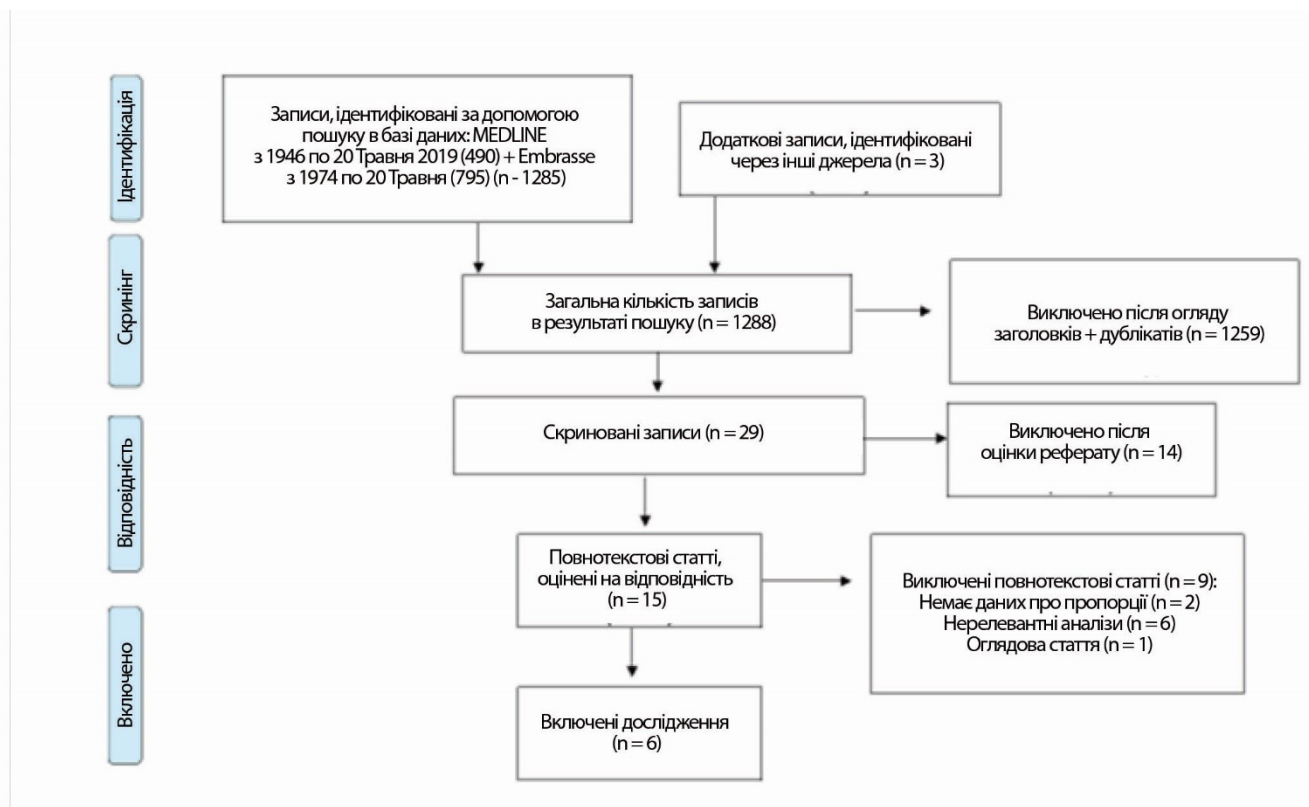
**12.6.3.9.3. та 9.4. Профілактика та прогнозування** Пошукові терміни; (запобігти\* АБО прогнозувати\* АБО ризик АБО успіх, АБО невдача АБО рецидив АБО ревізія) ТА повний набір даних пошуку - Пошук Ідентифіковано 7599 статей, 269 повнотексових рецензованих документів

**12.6.3.10. Погляд фармацевта на риносинусит**

**12.6.3.8.6. Грибковий риносинусит** Стратегія пошуку

Ovid MEDLINE (R) з 1946 по 20 травня 2019 року		
Популяція/Проблема		Прогностичний фактор/вплив
Терміни щодо "грибка"	Максилярний синусит	35. Фактор ризику/ 36. Ризик* .ti 37. Етіолог* .mp 38. Етіологія.mp 39. патогенез.mp 40. Причина/ 41.Причинність.rm 42.Причини.mp 43.Схильність.mp 44.Оригін.mp 45. Асоціації/ 46. Епідеміологія/ 47. АБО/35-46
1. Міцетома/ 2. Аспергільома/ 3. АБО/1-2 4.Грибковий.mp 5. Грибк\$.mp 6. Мікози/ 7. АБО/ 4-6	25. Максилярний/ 26. Синусит/ 27. Риносинусит.mp 28. Синусит.mp 29. АБО/ 26-28 30. 29 та 23 31. 25 АБО 30	
Терміни щодо "кулі"	Будь-який грибок	
8. Куля.mp 9. Маса.mp 10. Збір.mp 11. Зрошення.mp 12. Цист.mp 13. Або/ 8-12 14. 7 ADJ2 13 15. 3 АБО 14	32. АБО/ 1-6 (будь-який грибок)	
Максилярна пазуха	Грибкова куля максилярної пазухи	
16. Максилярна пазуха/ 17. Максилля.mp 18. Пазуха.mp 19. Пазуховий.mp 20. Гаймор.mp 21. Максилярний.mp 22. Синус.mp 23. АБО/16-22 24. 23 ТА 15	33. 31 ТА 32	
48. 34 ТА 47 49. Обмеження щодо англійської мови 50. Обмеження щодо реферату конференції 51. 49 НЕ 50 = 490	Грибковий куля або грибковий синусит верхньощелепної пазухи	
	34. 24 АБО 33	

## 12.6.3.8.6. Грибковий риносинусит Prisma



MEDLINE /Ovid, дата пошуку: 10-07-2019

#	Засоби пошуку
1.	exp аптека/
2.	(аптечка АБО схема аптечної практики* .tw
3.	послуги місцевої аптеки/
4.	аптека* послуга* громадськ.tw
5.	Фармацевти/
6.	(фармацевт* АБО клінічний провізор * АБО місцевий фармацевт*).tw
7.	аптекарі/
8.	(аптекарь* АБО фармацевт * помічник*).tw
9.	Аптеки/
10.	(аптеки АБО фармак* розповсюдження* АБО фармак* громада).tw
11.	exp Рецепти
12.	exp Упаковка ліків/
13.	(Упаковка ліків* АБО препарат* контейнер*)
14.	продаж ліків.tw
15.	exp споживання препарату/
16.	споживання препарату* .tw
17.	exp Безрецептурні лікарські засоби /
18.	(препарат* безрецептурний АБО ОТС-препарат*)
19.	exp стійкість мікроорганізму до препарату/
20.	(резистентність до антибіотиків * АБО резистентність до антибіотиків * АБО резистентність до антимікробних препаратів * АБО протимікробна стійкість*).
21.	exp Довідкова інформація про препарат
22.	Ставлення медичних працівників/

23.	ехр Міжпрофесійні відносини
24.	ехр Прихильність пацієнта/
25.	(Прихильність пацієнта * АБО прихильність пацієнта АБО співпраця з пацієнтом АБО Прихильність до лікування * АБО Прихильність до терапії * АБО відсутність прихильності пацієнта* АБО прихильність до ліків АБО прихильність до медикаментів* АБО відсутність прихильності до терапії АБО відсутність прихильності до лікування*).
26.	ехр Консультування/
27.	(консультування АБО поради).tw
28.	ехр інформація про здоров'я/
29.	Здоров'я /

Дата пошуку в Scopus: 22-10-2019

### НАБІР 1

Поле: ключові слова

1. аптека АБО "місцева аптека"
2. фармацевт АБО «аптекарь
3. призначення
4. "упаковка препарату" АБО "споживання препарату" АБО "препарат без рецепта"
5. "антибіотикорезистентність"
6. "інформація про препарат"
7. "ставлення медичного персоналу"
8. "міжособистісна комунікація" АБО "зв'язки з громадськістю"
9. "консультування пацієнта" АБО "консультація для пацієнта"
10. «медична освіта» АБО «освіта пацієнтів»
11. "медична інформація" АБО "інформація про здоров'я споживачів"

Поле: реферат

12. аптека АБО "схема аптечної практики"
13. "фармацевт \* послуга \* громада" АБО фармацевт\* АБО "клінічний фармацевт\*" АБО "місцевий фармацевт"
14. "аптекарь\*" АБО "фармацевт \* помічник" АБО аптеки АБО "фармацевт\* розподіл \* "АБО "фармацевт\* громада"
15. "Упаковка препарату\*" АБО "препарат\* контейнер\*"
16. "Відпуск препарату" АБО "споживання препарату\*" АБО "препарат\* без рецепта" АБО "ОТС-препарат"
17. "резистентність до антибіотиків\*" АБО "антибіотикорезистентність\*" АБО "резистентність до антимікробних препаратів\*" АБО "антимікробна резистентність"
18. "прихильність пацієнта\*" АБО "прихильність у пацієнта" АБО "співпраця пацієнта" АБО "прихильність до лікуванню\*" АБО "прихильність до терапії\*" АБО "відсутність прихильності пацієнта\*" АБО "відсутність прихильності у пацієнта"
19. "прихильність до ліків" АБО "прихильність до лікування\*" АБО "відсутність прихильності до лікування" АБО
20. «відсутність прихильності до терапії»
21. консультування АБО поради
22. АБО/1-21
23. тварина ТА НЕ людина (ключові слова)



24. 22 ТА НЕ 23

НАБІР 2

Поле: ключові слова

1. синусит АБО «придаткова пазуха»
2. "придаткова пазуха" та ("інфекція дихальних шляхів" або "хронічне захворювання")
3. "застуда" АБО "носові поліпи" АБО "поліп носа" АБО "гіпертрофія аденоїдів" АБО аденоїд
- Поле: реферат
4. риніт або "атрофічний риніт" або "вазомоторний риніт"
5. (синусит\* або риніт\* або озена\* або риносинусит\* або назосинусит\* або пансинусит\* або етмоїдит\* або сфеноїдит\*
6. "запалення\* рино\*" або "запалення\* синус" або "запалення\* пазухи" або "запалення\* пазуха
7. "мікроб\* рино" або "мікроб\* синус" або "мікроб\* пазухи" або "мікроб\* синус" або ринор\* або "гнійний ринор" АБО "слизова носа?us
8. "застуда" або "застудний нежить" або нежить або "інфекція верхніх респіраторних шляхів\*" або "інфекція верхніх дихальних шляхів\*" або ГІВДШ або "інфекція верхньої частини дихального тракту
9. ГРС і (синоназ\* або назальний або назо\* або рин\* або ЛОР)
10. "папілома носа\*" або "назальна папілома\*" або "папілома нос\*" або "рино папілома\*" або "папілома синуса\*" або "синусоназальна папілома\*"
11. ринополіп\* або CRSwNP \* або CRSSNP \* або ECRS
12. "поліп носа\*" або "назальний поліп\*" або "поліп в носі\*" або "рино поліп\*" або "поліп синуса\*" або "синоназальний поліп\*"
13. ГРС і (синоназ\* або назальний або назо\* або рин\* або ЛОР)
14. (картгенер\* синдром\* або первинна цилиарна дискінезія\*) та не (ХОЗЛ або грудні або легеневі захворювання або бронхоектази\*).
15. аденоїд \* гіпертроф \* або аденоїд \* перешкоджати \* або аденоїдит \* 16. АБО/1-15
17. тварина ТА НЕ людина (ключові слова)

### Список літератури:

1. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. Rhinology 2005;18.
2. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol Suppl 2007;20:1-136.
3. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2007;45:97-101.
4. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. Rhinology 2019;57:162-8.
5. The AGREE II Instrument [Electronic version]. 2017. <http://www.agreetrust.org>.
6. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, and Green S (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
7. Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, Wells GA. Chapter 13: Including nonrandomized studies. In: Higgins JPT, and Green S (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
8. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. West J Med 1999;170:348-51.