

DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.64
УДК 616-08-035:616.211-006.5

ДИНАМІКА КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ ПІД ВПЛИВОМ ЕНДОТИП-ОРІЄНТОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ З НАЗАЛЬНИМ ПОЛІПОЗОМ

І.В. Кошель, Я.Р. Максименко

*Івано-Франківський національний медичний університет,
кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови і шиї,
м. Івано-Франківськ, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-5466-4537, e-mail: ivannakoshel@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0003-3948-8405, e-mail: maksimenko.yaroslav.md@gmail.com*

Резюме. Хронічний риносинусит (ХРС) з назальним поліпозом (НП) є найтяжчим фенотипом ХРС, пов'язаним із резистентністю до лікування і частим рецидивуванням. Перспективною є фармакотерапія, основана на ендотипуванні з використанням амінокапронової кислоти (АКК), яка може впливати на патофізіологічні механізми поліпозного росту.

Мета. Оцінка клінічної ефективності додаткового призначення АКК у порівнянні з пацієнтами, які отримують стандартну терапію ХРСзНП згідно з клінічними рекомендаціями.

Матеріали і методи. У дослідження включено 120 амбулаторних пацієнтів, розділених на дві групи: основну (n - 60) і контрольну (n - 60). Пацієнтам призначалось базове лікування, а в основній групі додатково – амінокапронова кислота (АКК). Оцінка ефективності лікування ґрунтувалася на аналізі динаміки клінічних симптомів, а також наявності показів до хірургічного лікування.

Результати. Використання АКК сприяє достовірному зменшенню виразності симптомів ХРСзНП порівняно із пацієнтами контрольної групи. Це забезпечило достовірну різницю в зменшенні прооперованих пацієнтів на 25 %: 56,7 % в основній проти 81,7 % у контрольній ($p < 0,05$). Після вибуття прооперованих пацієнтів групи значимо не відрізнялись за динамікою регресії симптомів. Відмінності в результатах лікування відбуваються завдяки клінічним ефектам АКК, оскільки групові характеристики пацієнтів були співставимі.

Висновки:

- використання АКК у пацієнтів з ХРСзНП сприяє достовірному зменшенню виразності основних клінічних симптомів у перші 10 днів лікування порівняно із пацієнтами контрольної групи;
- позитивна динаміка клінічних симптомів корелює із достовірним, на 25 %, зменшенням кількості оперативних втручань.

Ключові слова: дихальні шляхи, риносинусит, поліпи, терапія.

Вступ. Згідно з положеннями ЕРЗОС 2020 ХРС є клінічним синдромом, що включає кілька варіантів з відмінностями патофізіології, яка лежить у їх основі. Тому згідно з оновленими критеріями визначення ендотипів ХРС ґрунтується на конкретному патофізіологічному механізмі [1]. Індивідуалізація конкретного патофізіологічного механізму дозволить досягти індивідуалізації терапії. Вона може бути направлена на конкретні патофізіологічні процеси ендотипу пацієнта, з можливістю більш ефективного лікування та кращих його результатів [2, 3]. Первинний ХРС поділяється за домінуючим ендотипом на тип 2 або не тип 2. Клінічні дифузні (не локальні) фенотипи представлені еозинофільними – (еХРС, еCRS) та не еозинофільними (не-еХРС, не-еCRS) формами [4, 5]. У поняття еозинофільний ХРС входить основний і найбільш розповсюджений фенотип – хронічний риносинусит із назальним поліпозом (ХРСзНП (CRSwNP) [6]. Серед пацієнтів із ХРСзНП до 96 % мають рентгенологічні зміни, що демонструють ураження приносних пазух і свідчать про дифузне ураження. Пацієнти із аспіриновою тріадою (АТ), що включає назальні поліпи, астму та гіперчутливість до аспірину, частота виникнення поліпозу складає від 36 до 96 %, збільшується після 40 років і є найважчим

субфенотипом ХРСзНП [7]. Пацієнти, як правило, піддаються більшій кількості операцій через стійкий характер їхнього захворювання і часте рецидивування поліпозу [8, 9]. Непереносимість аспірину, як і інших інгібіторів ЦОГ, має унікальні наслідки для лікування. Десенситизація аспірином може забезпечити незначну клінічну користь тільки через покращення перебігу супутньої БА, оскільки на регресію поліпів не впливає [10, 11]. Дифузний еозинофільний ХРСзНП характеризується запаленням типу 2 і значним підвищенням IL-5, IL-6, IL-13, IFN- γ та тканинною еозинофілією [12, 13]. Збільшення синтезу анафілатоксинів C3a та C5a сприяє посиленню активності еозинофільного запалення [14]. Зокрема, C3a та C5a рекрутують ефекторні імуніцити у вогнище алергічного запалення та активують дегрануляцію гранулоцитів, що призводить до вивільнення гістаміну, лейкотрієнів, триптази, IL-1 β , IL-6 та інших прозапальних медіаторів [15, 16].

Характерною ознакою є гіперпродукція цистеїніллейкотрієнів і PGD 2 через активацію 15-ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти (АК), який вважається дуже важливим для формування ХРС і поліпозу [17, 18, 19]. Порушення метаболізму АК обумовлює наявність широкого спектру коморбідної патології, у першу чергу в органах-мішенях:

БА, відхилення функціональної активності тромбоцитів [20]. Проблема кровоточивості, яка пов'язана з порушенням функціональної активності тромбоцитів, навіть знайшла своє відображення у так званій тромбоцитарній теорії розвитку поліпозу та астми. Дослідження переконливо свідчать про те, що активність тромбоцитів унікально пов'язана з патофізіологією АТ [21]. Зміни гемостазу в пацієнтів з поліпозом проявляються і в інших його ланках. Дослідження показують визначну роль плазміногену в патогенезі поліпозу [22].

Обґрунтування дослідження. Ідентифікація патофізіологічних особливостей первинного дифузного еозинофільного ХРСзНП робить можливим призначати лікування на основі ендотипування. Одним із перспективних препаратів для цього могла би бути амінокапронова кислота (АКК). АКК конкурентно пригнічує активацію плазміногену і знижує утворення плазміну [23]. Крім того, відомо, що АКК є інгібітором серинових протеаз, попереджає утворення С3а і С5а, що індукують ремоделювання тканин і є патофізіологічними механізмами поліпозного росту [24, 25].

Здатність АКК пригнічувати активацію плазміногену, серинових протеаз відображена в інструкції до медичного використання АКК [26]. Таким

чином, АКК може впливати на ряд патофізіологічних процесів, властивих для вказаного ендотипу ХРСзНП.

Мета дослідження: оцінка клінічної ефективності додаткового призначення амінокапронової кислоти в порівнянні з пацієнтами, які отримують стандартну терапію ХРСзНП згідно з клінічними рекомендаціями.

Матеріали і методи. У дослідження включено 120 амбулаторних пацієнтів, у яких був діагностований ХРСзНП. Усі пацієнти розділені на дві групи: основну (n - 60) і контрольну (n - 60). До основної групи (n - 60) включено 35 (58,3 %) чоловіків і 25 (41,7 %) жінок, у контрольну групу (n - 60) включено 32 (53,3 %) чоловіків і 28 (46,7 %) жінок. Середній вік пацієнтів основної групи склав 45,8 років, контрольної – 47,0 років.

Діагностичні й диференційно-діагностичні критерії ХРСзНП оцінювались відповідно до рекомендацій, представлених у клінічних керівництвах [1]. Клінічний діагноз визначався при наявності відповідних симптомів тривалістю понад 12 тижнів. Пацієнти двох груп були порівняні за основними клінічними і прогностичними ознаками.

Всі дані пацієнтів оцінювались на початку дослідження, через 5, 10, 20 та 30 днів спостереження (табл. 1)

Таблиця 1

Розклад візитів									
V (візит)	V1		V2		V3		V4		V5
день	0	1-4	5	6-9	10	11-19	20	21-29	30
Основна	Базове лікування + АКК								
Контрольна	Базове лікування								

Примітки: V1 день 0 Включення в дослідження, призначення лікування; V2 день 5±1 Оцінка стану; V3 день 10±1 Оцінка ефективності лікування, показів до операції; V4 день 20±1 Оцінка стану, ефективності лікування; V5 день 30 ±1 Оцінка стану, ефективності лікування.

Усі пацієнти відповідно до клінічних рекомендацій отримували базове лікування назального поліпозу: іригаційну терапію фізіологічним розчином морської води 4 рази на день і топічний кортикостероїдний препарат (мометазону фураат) у дозі 200 мг. (по 2 інстиляції в кожен ніздрю двічі на день) [1].

Пацієнтам основної групи з першого дня лікування додатково призначали амінокапронову кислоту. Введення препарату здійснювалось перорально, по 1 г (1 пакетик) 3 рази на добу, запиваючи водою протягом 10 діб [26]. Після оцінки ефективності лікування та показів до оперативного втручання, пацієнти, які не підлягали хірургічному лікуванню, продовжували прийом препарату до 30 днів.

Затвердженими показаннями до застосування є профілактика кровотеч при хірургічних втручаннях.

У рамках дослідження після встановлення діагнозу і призначення лікування на першому візиті (V1) проводились контрольні візити пацієнтів (табл. 1). Під час кожного візиту оцінювалась регресія основних симптомів ХРС згідно з шкалою SNOT 22 (від 0 до 5 балів для кожного симптому): виділення з носа (ринорея), закладеність носа, стікання слизу по задній

стілці глотки, зниження нюху. На візиті 3 (10±1 день) лікарем спільно з пацієнтом приймалось рішення про необхідність виконання хірургічного втручання.

Головним критерієм ефективності було зменшення вираженості симптомів захворювання, оцінених за бальною шкалою відповідно до шкали SNOT 22, на кожному візиті в порівнянні з 1-м візитом. Дані, отримані в процесі дослідження, аналізувались за допомогою статистичних методів, з використанням пакету програм «SPSS 23». Статистично значущими вважались відмінності при $p < 0,05$ (95 %-й рівень значущості).

Результати дослідження. Типовими основними клінічними симптомами ХРС є виділення з носа (ринорея та/або постназальне затікання), закладеність носа, зниження нюху.

У таблиці 2 представлена динаміка регресії вираженості симптомів, які оцінюються лікарем за шкалою SNOT 22 у пацієнтів з хронічним риносинуситом. Визначалась ступінь регресії вираженості симптомів на V2, V3, V4 та V5 порівняно із першим візитом (V1).

Таблиця 2

Вираженість симптомів у балах у пацієнтів з ХРС у процесі лікування

Показник	Візит (V)	Основна група			Контрольна група		
		n	Сер. арифм	Станд. відхилення	n	Сер. арифм	Станд. відхилення
Виділення з носа	V 1	60	3,33	0,88	60	2,80	0,90
	V 2	60	3,07	0,86	60	2,90	0,84
	V 3	60	2,62	0,80	60	2,90	0,95
	V 4	26	2,27	0,92	11	1,91	0,94
	V 5	26	1,69	0,88	11	1,55	0,69
Закладеність носа	V 1	60	3,86	0,66	60	3,58	0,86
	V 2	60	3,68	0,71	60	3,76	0,80
	V 3	60	3,36	0,89	60	3,80	0,85
	V 4	26	2,76	0,78	11	2,55	0,69
	V 5	26	2,08	0,66	11	1,91	0,54
Постназальне затікання	V 1	60	3,12	0,92	60	2,43	0,98
	V 2	60	2,93	0,88	60	2,60	0,96
	V 3	60	2,57	0,87	60	2,67	0,95
	V 4	26	2,00	0,89	11	1,45	0,93
	V 5	26	1,58	0,95	11	1,18	0,75
Зниження нюху	V 1	60	3,77	0,79	60	3,08	1,33
	V 2	60	3,53	0,89	60	3,33	1,16
	V 3	60	3,33	0,99	60	3,33	1,07
	V 4	26	2,96	0,92	11	2,64	0,92
	V 5	26	2,50	1,07	11	2,18	0,75

При оцінці симптому виділення з носа (ринорея) обидві групи продемонстрували порівнянні за виразністю показники на V1: 3,33 бала в основній групі і 2,80 у контрольній. У процесі лікування відзначається регресія ринореї у пацієнтів з 3,33 до 3,07 бала на V2 до 2,62 на V3 до 2,27 на V4 і до 1,69 на V5 в основній групі. У процесі спостереження і лікування у пацієнтів контрольної групи відмічається відсутність регресії ринореї: 2,90 бала на V2, до 2,90 на V3, слабка регресія до 1,91 на V4 і вже доволі виразна – до 1,55 на V5.

На V1 виразність закладеності носа була порівнянною в групах: 3,86 в основній і 3,58 у контрольній. Відзначається регресія виразності закладеності носа у пацієнтів основної групи з 3,86 до 3,68 бала на V2, до 3,36 на V3, до 2,76 на V4 і до 2,08 на V5. У пацієнтів контрольної групи відмічається відсутність динаміки закладеності: на V2 – 3,76 бала, на V3 – 3,80, з подальшою регресією до 2,55 на V4 і до 1,91 на V5.

Постназальне затікання в основній групі на V1 оцінювалось у 3,12, на V2 відзначалася регресія до

2,93, на V3 до 2,57, до 2,00 на V4 і до 1,58 на V5. У контрольній групі з 2,43 на V1, відзначалось аналогічне по виразності значення симптому – 2,60 на V2, 2,67 на V3 і зниження до 1,45 на V4 і до 1,18 на V5.

Такий симптом як зниження нюху відображає не тільки ураження основних функцій носової порожнини, а й порушення якості життя пацієнтів. Ступінь зниження нюху на V1 у пацієнтів основної групи оцінювався в 3,77 бала, контрольної – у 3,08. У процесі спостереження і лікування на V2 в основній групі відмічалась незначна регресія до 3,53, у контрольній – відсутність динаміки: 3,33 бала. Починаючи з V3, в основній групі відзначається регресія симптому відповідно до 3,33, 2,96 та 2,50 на V5. У контрольній групі – 3,33 на V3, 2,64 на V4 та 2,18 на V5.

Згідно з дизайном дослідження, після оцінки ефективності лікування на V3, пацієнтам визначались покази до оперативного втручання. Нами проведено порівняння груп за кількістю пацієнтів, яким було призначено оперативне втручання (табл. 3).

Таблиця 3

Кількість пацієнтів, яким було призначено оперативне втручання

Група	Проведена операція		Операція не про- водилась		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Основна	34	56,7	26	43,3	60	100,0
Контрольна	49	81,7	11	18,3	60	100,0
$\chi^2=7,659; p=0,0056$						

Необхідність призначення хірургічного втручання в основній групі була у 43 пацієнтів із 60, що склало 56,7 %. У контрольній групі операція призначена 49 пацієнтам з 60, що склало 81,7 %. Консервативне лікування продовжили 43,3 % пацієнтів основної та 18,3 % контрольної групи. Порівняння даних по кількості оперованих пацієнтів за допомогою критерію χ^2 показало достовірну різницю між пацієнтами основної та контрольної групи ($p < 0,05$).

Пацієнти, які не підлягали хірургічному лікуванню, продовжували прийом препарату до 30 днів. У зв'язку з цим нами проведений аналіз динаміки клінічної симптоматики в обох групах пацієнтів до та після вибування пацієнтів, яким проводилось хірургічне

лікування. У таблицях 3 і 4 представлені дані порівняльного аналізу динаміки показників симптомів між групами у всіх пацієнтів до операції і серед пацієнтів, які залишилися після вибуття оперованих. Показники були обчислені як індивідуальні різниці для кожного пацієнта по кожному параметру в порівнянні з першим візитом: $dT2 = \text{Візит 2} - \text{Візит 1}$, $dT3 = \text{Візит 3} - \text{Візит 1}$, а також на Візит 4 і Візит 5. Порівняння між групами за цими показниками (dTi) виконувалося за допомогою критерію Манна-Уїтні.

У таблиці 4 представлено порівняння між групами динаміки регресії виразності симптомів до вибуття оперованих пацієнтів.

Таблиця 4

Порівняння динаміки регресії симптомів до вибуття оперованих пацієнтів

Показник	dTi	U Мана - Уїтні	W Вілкоксона	Z-статистика	p-знач.*
Виділення з носа	V 2 – V 1	1245,000	3075,000	-3,552	0,000*
	V 3 – V 1	849,000	2679,000	-5,253	0,000*
Закладеність носа	V 2 – V 1	1244,500	3074,500	-3,554	0,000*
	V 3 – V 1	940,500	2770,500	-4,831	0,000*
Постназальне затікання	V 2 – V 1	1276,500	3106,500	-3,319	0,001*
	V 3 – V 1	836,000	2666,000	-5,337	0,000*
Зниження нюху	V 2 – V 1	1098,000	2928,000	-4,419	0,000*
	V 3 – V 1	1005,000	2835,000	-4,503	0,000*
Рівень значимості 0,05. *Спостерігаються статистично значимі відмінності між групами					

Як видно з наведених даних, у більшості точок спостереження групи статистично значимо відрізняються за динамікою зниження виразності основних клінічних симптомів ХРС ($p < 0,05$).

У таблиці 5 представлено порівняння між групами динаміки регресії виразності симптомів ХРС після вибуття оперованих пацієнтів.

Таблиця 5

Порівняння динаміки регресії симптомів після вибуття оперованих пацієнтів

Показник	Візит	U Мана - Уїтні	W Вілкоксона	Z-статистика	p-знач.*
Виділення з носа	V 4	115,500	181,500	-0,977	0,329
	V 5	134,500	200,500	-0,313	0,754
Закладеність носа	V 4	111,500	177,500	-1,159	0,246
	V 5	119,500	185,500	-0,903	0,367
Постназальне затікання	V 4	100,000	166,000	-1,521	0,128
	V 5	110,500	176,500	-1,153	0,249
Зниження нюху	V 4	117,500	183,500	-0,912	0,362
	V 5	121,500	187,500	-0,775	0,439
Рівень значимості 0,05. *Спостерігаються статистично значимі відмінності між групами					

Як видно з наведених даних, групи значимо не відрізнялись за динамікою виразності основних показників ХРС після вибуття пацієнтів, яким було призначено операцію ($p > 0,05$).

Обговорення результатів. Як відомо, дифузний еозинофільний ХРСзНП є найтяжчим фенотипом ХРС, що пов'язано із резистентністю до лікування, тому пацієнти часто лікуються оперативно [27].

Безумовно, хірургічне видалення поліпів усуває тільки прояви хвороби, але не причину, і є по своїй суті симптоматичним методом лікування. Пацієнти переносять велику кількість операцій через стійкий характер захворювання і часте рецидивування поліпозу [8, 9]. Тому важливим клінічним завданням є підвищення ефективності фармакотерапії. Разом з тим, можливість ефективного патогенетично обґрунтованого лікування

на основі ендотипування залишається недостатньо вивченою.

Показано, що застосування АКК на додаток до базової терапії ХРСзНП має доведений клінічний ефект. Пацієнти в основній групі продемонстрували клінічно значиме зменшення виразності основних симптомів (виділення з носа, закладеність носа, постназальне затікання, зниження нюху), починаючи з V2 на V3, V4 і на V5. У пацієнтів контрольної групи виразні динамічні зміни основних симптомів відмічались пізніше – на V4 і на V5. Це забезпечило значну, статистично достовірну різницю в кількості прооперованих пацієнтів: 56,7 % в основній проти 81,7 % у контрольній ($p < 0,05$). Консервативне лікування продовжили 43,3 % пацієнтів основної та 18,3 % контрольної групи ($p < 0,05$).

Таку відмінність в динаміці регресії симптоматики можна пояснити особливостями біологічної дії АКК, яка здатна впливати на патофізіологічні особливості, які характеризують ендотип дифузного еозинофільного ХРСзНП. Препарат конкурентно пригнічує активацію плазміногену і знижує утворення плазміну [23]. Крім того, АКК, являючись інгібітором серинових протеаз, попереджає утворення C3a і C5a, що індукують посилення активності еозинофільного запалення, ремоделювання тканин, забезпечуючи патофізіологічні механізми поліпозного росту [24, 25]. Саме цей аспект обґрунтовує можливість призначення лікування на основі ендотипування.

Пацієнти, включені в дослідження, не потребували негайного хірургічного лікування, а АКК призначалась як компонент передопераційної підготовки. У зв'язку з цим нами проведений аналіз динаміки клінічної симптоматики в обох групах пацієнтів до та після вибування оперованих пацієнтів.

Показано, що додаткове призначення АКК забезпечило статистично значиму відмінність по динаміці регресії таких симптомів, як виділення з носа, закладеність носа, постназальне затікання і зниження нюху на V2 і V3 порівняно з V1 ($p < 0,05$). Разом з тим, після вибуття прооперованих пацієнтів групи значимо не відрізнялись за динамікою регресії основних клінічних симптомів ХРС ($p > 0,05$). Найбільш вірогідно це пов'язано з тим, що на V2 і V3 сформувалась група пацієнтів із «резистентністю» до базового лікування, яка характерна для досліджуваних пацієнтів, які були прооперовані [8, 9]. Додаткове призначення АКК збільшило його ефективність, що дозволило продовжити консервативне лікування у 43,3 % пацієнтів основної групи. Пацієнтів, які показали «чутливість» до стандартного лікування (контрольна група) було тільки 18,3 %. Саме вони й продовжили консервативну терапію.

Таким чином, призначення АКК пацієнтам, хворим на ХРСзНП забезпечило «терапевтичний виграш» додатково у 25 % пацієнтів ($p < 0,05$). Це дозволило оцінити динаміку захворювання як «достовірно позитивну» у перші 10 днів лікування.

Дизайн передбачав порівняльне дослідження, що не дало можливості провести «плацебо» контроль. Однак порівняння проводилось з лікуванням ХРСзНП відповідно до рекомендацій, які передбачають використання іригаційної терапії і топічного

кортикостероїда. Вплив зазначеного лікування можна вважати однаковим у групах. У зв'язку з цим відмінності в результатах лікування відбуваються завдяки клінічним ефектам АКК, оскільки групові характеристики були співставимі.

Висновки. Використання АКК додатково до базової терапії пацієнтам, хворим на ХРСзНП сприяє достовірному зменшенню виразності основних клінічних симптомів у перші 10 днів лікування порівняно із пацієнтами контрольної групи.

Достовірна позитивна динаміка клінічних симптомів корелює із достовірним зменшенням кількості оперативних втручань на 25 %.

References:

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 29:1-464. doi:org/10.4193/Rhin20.600
2. Kato A, Peters AT, Stevens WW, Schleimer RP, Tan BK, Kern RC. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. *Allergy*. 2022 Mar; 77(3):812-826. doi: 10.1111/all.15074. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34473358; PMCID: PMC9148187.
3. Platt MP, Brook CD. Choosing the Right Patient for Biologic Therapy in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis: Endotypes, Patient Characteristics, and Defining Failures of Standard Therapy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021 Aug; 54(4):701-708. doi: 10.1016/j.otc.2021.04.008. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34116843.
4. Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, Ninomiya T, Tokunaga T, Tsutsumiuchi T, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019 Oct; 68(4):403-412. doi: 10.1016/j.alit.2019.07.002. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31402319.
5. Suzuki M, Nakazono A, Morita S, Fukuda A, Honma A, Suzuki T, et al. Comparison of clinical characteristics of the nasal manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS). *Allergol Int*. 2021 Jan; 70(1):143-144. doi: 10.1016/j.alit.2020.05.009. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32636058.
6. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, Buchwald CV. Systemic Immune Profile in Patients With CRSwNP. *Ear Nose Throat J*. 2021 Sep; 100(5_suppl):554S-561S. doi: 10.1177/0145561319893163. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31801366.
7. Chowdhury FN. Chronic Rhinosinusitis, Nasal Polyps and Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. In *Textbook of Allergy for the Clinician*. 2021 January 22. (pp. 89-98). CRC Press.
8. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul-Aug; 5(4):1061-1070.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.027. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28286156; PMCID: PMC5503772.

9. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13; 379(11):1060-1070. doi: 10.1056/NEJMra1712125. PMID: 30207919.
10. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Jan; 74(1):28-39. doi: 10.1111/all.13599. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30216468.
11. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, Borish L, Bosso JV, Buchheit KM, et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar; 147(3):827-844. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.043. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33307116; PMCID: PMC7980229.
12. Scott WC, Cahill KN, Milne GL, Li P, Sheng Q, Huang LC, et al. Inflammatory heterogeneity in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr; 147(4):1318-1328.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.001. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33189729; PMCID: PMC8035132.
13. Cho SW, Kim DW, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Classification of chronic rhinosinusitis according to a nasal polyp and tissue eosinophilia: limitation of current classification system for Asian population. *Asia Pac Allergy*. 2017 Jul; 7(3):121-130. doi: 10.5415/apallergy.2017.7.3.121. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28765816; PMCID: PMC5537076.
14. Laumonier Y, Karsten CM, Köhl J. Novel insights into the expression pattern of anaphylatoxin receptors in mice and men. *Mol Immunol*. 2017 Sep; 89:44-58. doi: 10.1016/j.molimm.2017.05.019. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28600003.
15. Wills-Karp M, Koehl J. New insights into the role of the complement pathway in allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005 Sep; 5(5):362-9. doi: 10.1007/s11882-005-0007-y. PMID: 16091207.
16. Khan MA, Assiri AM, Broering DC. Complement mediators: key regulators of airway tissue remodeling in asthma. *J Transl Med*. 2015 Aug 20; 13:272. doi: 10.1186/s12967-015-0565-2. PMID: 26289385; PMCID: PMC4544802.
17. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease-New Prime Suspects. *N Engl J Med*. 2016 Feb 4; 374(5):484-8. doi: 10.1056/NEJMcibr1514013. PMID: 26840139.
18. Stevens WW, Staudacher AG, Hulse KE, Carter RG, Winter DR, Abdala-Valencia H, et al. Activation of the 15-lipoxygenase pathway in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb; 147(2):600-612. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.031. Epub 2020 May 1. PMID: 32371071; PMCID: PMC7606335.
19. Kristjansson RP, Benonisdottir S, Davidsson OB, Oddsson A, Tragante V, Sigurdsson JK, et al. A loss-of-function variant in ALOX15 protects against nasal polyps and chronic rhinosinusitis. *Nat Genet*. 2019 Feb; 51(2):267-276. doi: 10.1038/s41588-018-0314-6. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30643255.
20. Erdogan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma [Text]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Sep-Oct; 43(5):442-8. doi: 10.1016/j.aller.2014.07.008. Epub 2014 Dec 26.
21. Laidlaw TM, Boyce JA. Platelets in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Jun; 135(6):1407-14; quiz 1415. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.02.005. PMID: 26051947; PMCID: PMC4559084.
22. Chen CL, Zhao JF, Guo CL, Pan L, Ma J, Wang YT, et al. Nasal secretion tissue plasminogen activator: A novel effective predictor of nasal polyp recurrence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Aug; 10(8):2191-2194.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.031. Epub 2022 May 5. PMID: 35526775.
23. National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 564, Aminocaproic acid. Retrieved September 9, 2022. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aminocaproic-acid>
24. Prandota J, Pankow-Prandota L, Kotecki L. Impaired activation of the fibrinolytic system in children with Henoch-Schönlein purpura: beneficial effect of hydrocortisone plus Sigma-aminocaproic acid therapy on disappearance rate of cutaneous vasculitis and fibrinolysis. *Am J Ther*. 2001 Jan-Feb; 8(1):11-9. doi: 10.1097/00045391-200101000-00004. PMID: 11304653.
25. Sim RB, Tsiftoglou SA. Proteases of the complement system. *Biochem Soc Trans*. 2004 Feb; 32(Pt 1):21-7. doi: 10.1042/bst0320021. PMID: 14748705.
26. Aminocaproic acid. Instruction of the Ministry of Health. Available from: <https://compendium.com.ua/dec/266957/>
27. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017 Mar; 127(3):550-555. doi: 10.1002/lary.26391. Epub 2016 Nov 12. PMID: 27859303; PMCID: PMC5321782

UDC 616-08-035:616.211-006.5

DYNAMICS OF CLINICAL SYMPTOMS UNDER THE INFLUENCE OF ENDOTYPE-ORIENTED PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPOSIS

I.V. Koshel, Ya.R. Maksymenko

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Otorhinolaryngology with the course of
Head and Neck Surgery, Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0002-5466-4537,
e-mail: ivannakoshel@gmail.com;
ORCID ID: 0000-0003-3948-8405,
e-mail: maksimenko.yaroslav.md@gmail.com*

Abstract. Chronic rhinosinusitis (CRS) is a clinical syndrome including several clinical phenotypes and endotypes with differences in pathophysiology. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (NP) is the most severe

CRS phenotype associated with treatment resistance and frequent recurrence after surgery. Among patients with CRS with NP, up to 96% have radiological changes that demonstrate damage to the paranasal sinuses and indicate a diffuse lesion. Pharmacotherapy based on endotyping using aminocaproic acid (ACA) competitively inhibits plasminogen and plasmin formation, inhibits C3a and C5a, which can affect the pathophysiological mechanisms of polypus growth, is promising.

The aim of the study: to evaluate the clinical effectiveness of the additional appointment of ACA in comparison with patients receiving standard therapy of CRS with NP according to clinical recommendations.

Material and methods. The study included 120 outpatients, divided into two groups: the main (n=60) and the control (n=60) ones. The main group (n=60) included 35 (58.3%) men and 25 (41.7%) women, the control group (n=60) included 32 (53.3%) men and 28 (46.7%) of women. The average age of the main group was 45.8 years; the control group was 47.0 years. Patients were prescribed basic treatment, but patients in the main group were additionally prescribed aminocaproic acid (ACA). The evaluation of the treatment effectiveness was based on the analysis of the dynamics of clinical symptoms: rhinorrhea, postnasal drip, nasal congestion, reduced sense of smell according to the SNOT 22 scale (from 0 to 5 points for each symptom) at V2 (5 ± 1), V3 (10 ± 1), V4 (20 ± 1) and V5 (30 ± 1) compared to V0, as well as the presence of indications for surgical treatment were determined at V3.

Results. The use of aminocaproic acid in CRS with NP contributes to a reliable reduction in the severity

of the main clinical symptoms (rhinorrhea, postnasal drip, nasal congestion, reduced sense of smell) at V2 and V3 in comparison with patients of the control group. This provided a statistically significant difference at 25% in the reduction of operated patients: 56.7% in the main group versus 81.7% in the control group ($p<0.05$). Conservative treatment was continued for 43.3% of patients in the main group and for 18.3% of patients in the control group ($p<0.05$). Such a difference in the dynamic of symptoms regression can be explained by the peculiarities of the biological action of ACA, which can influence the pathophysiological features that characterize the endotype of diffuse eosinophilic CRS with NP. After the removal of the operated patients, the groups did not differ significantly in the dynamics of the regression of rhinorrhea, postnasal drip, nasal congestion, decreased sense of smell at V4 and V5 ($p>0.05$). Differences in the results of treatment are attributed to the clinical effects of ACA, since the group characteristics of the patients were commensurable.

Conclusions:

- the use of ACA in addition to the basic therapy in patients suffering from CRS with NP contributes to a significant reduction in the severity of the main clinical symptoms in the first 10 days of treatment compared to patients in the control group;
- the positive dynamics of clinical symptoms correlates with a reliable, at 25%, reduction in the number of surgical interventions.

Keywords: airways, rhinosinusitis, polyps, therapy.

Стаття надійшла в редакцію 16.09.2022 р.

Стаття прийнята до друку 27.09.2022 р.