

Сучасні аспекти патофізіології, діагностики та лікування алергічного грибкового риносинуситу (Огляд літератури)

І. Р. Цвірінко¹, Д. Д. Заболотна¹, О. С. Комісарова²

¹ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Алергічний грибковий риносинусит (АГРС) класифікується як первинний, локалізований, Th2-залежний риносинусит. Захворювання характеризується наявністю поліпів, продукцією характерного густого еозинофільного муцину та розвитком експансивних змін уражених приносних пазух. Діагноз встановлюють за критеріями, визначеними Дж. П. Бентом (John P. Bent) і Ф. А. Куном (Frederich A. Kuhn), яким відповідають від 5 до 10% усіх випадків хронічного риносинуситу. АГРС частіше діагностується у чоловіків і зазвичай проявляється у віці 21–33 років.

АГРС є неінвазивною формою грибкового риносинуситу й уражує переважно осіб з atopією та гіперчутливістю I типу до грибкових алергенів. До 24% пацієнтів мають супутню бронхіальну астму. Муцин має густу, липку консистенцію, яку часто описують як «схожу на арахісове масло». Уражені приносні пазухи часто зазнають експансивних змін, що призводить до ерозії кісткових структур.

Пацієнти з АГРС не здатні ефективно видаляти грибкові спори, що потрапляють із навколишнього середовища. Це призводить до дисфункції бар'єра епітеліальних клітин і вивільнення цитокінів інтерлейкіну (IL)-25, IL-33 і лімфопоетину стромы тимуса. Унаслідок цього активується імунна відповідь 2-го типу з подальшим запальним каскадом, що зумовлює еозинофілію, поліпоз носа та утворення еозинофільного муцину.

Основним методом лікування АГРС є хірургічне втручання. Це перший і найважливіший етап у лікуванні захворювання. Метою хірургічного втручання є очищення пазух від еозинофільного муцину, що містить гриби, які спричиняють і підтримують запалення пазух носа, видалення поліпів носа, а також широке відкриття порожнин пазух для забезпечення їхнього ефективного післяопераційного промивання та місцевої терапії. Біологічні препарати є перспективним напрямом лікування хронічного риносинуситу, особливо за наявності супутньої патології, зокрема бронхіальної астми.

Високий ризик рецидивування зумовлює необхідність подальших досліджень нових методів лікування та розроблення протоколу надання медичної допомоги пацієнтам у майбутньому.

Ключові слова: алергічний грибковий риносинусит, спори грибів, хронічний риносинусит, поліпи, II тип запальної відповіді, бронхіальна астма.

Modern aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic fungal rhinosinusitis (Literature review)

I. R. Tsvirinko, D. D. Zabolotna, O. S. Komissarova

Allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) is classified as a primary, localized, with Th2-inflammatory response rhinosinusitis. It is characterized by the presence of nasal polyps, production of typical thick eosinophilic mucin, and expansive changes in the affected paranasal sinuses. The diagnosis is based on the diagnostic criteria which were established by John P. Bent, and Frederich A. Kuhn, which are met by 5 to 10% of all cases of chronic rhinosinusitis. AFRS is more common in men and presents at a mean age range of 21–33 years.

AFRS is a non-invasive form of fungal rhinosinusitis and usually affects individuals with atopy and type I hypersensitivity to fungi. Up to 24% of patients also have bronchial asthma. The mucin has a thick, sticky consistency, which is often described as “peanut butter-like”. Affected sinuses frequently undergo expansive changes that lead to erosion of bony structures.

Patients with AFRS are unable to effectively clear fungal spores from the environment. This leads to the epithelial barrier dysfunction and the release of cytokines such as Interleukin (IL)-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin. This triggers a type 2 immune response and initiates an inflammatory cascade that leads to eosinophilia, nasal polyposis, and the formation of eosinophilic mucin.

Surgical intervention is the primary and most essential step in the treatment of AFRS. The goals of surgery include removal of eosinophilic mucin, which contains fungi that provoke and sustain sinus inflammation, excision of nasal polyps, and wide opening of the sinus cavities to facilitate postoperative sinus irrigation and local therapy. Biological medications represent a promising direction for the treatment of chronic rhinosinusitis, especially in patients with comorbid pathology such as asthma. The high risk of recurrence highlights the need for further research into new treatment methods and the development of standardized care protocols for future patient management.

Keywords: allergic fungal rhinosinusitis, fungal spores, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, type 2 inflammatory response, bronchial asthma.

Алергічний грибковий риносинусит (АГРС) – це риносинусит, який характеризується наявністю еозинофільного муцину в уражених пазухах та імуноглобулін Е (IgE)-опосередкованої гіперчутливості I типу до грибкових елементів (*Bipolaris*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Fusarium* тощо). Це захворювання є підтипом хронічного синуситу з поліпами та виникає внаслідок локалізованої алергічної реакції на неінвазивний ріст грибка в зонах порушеного дренажу слизу.

Відповідно до EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 – Європейський консенсус із риносинуситу та носових поліпів 2020 р.), хронічний риносинусит (ХРС) характеризується закладеністю носа та/або виділеннями з носа, пов'язаними з болем у ділянці обличчя та/або порушеннями нюху.

Як відомо, ХРС може бути первинним і вторинним. Первинні синусити включають локалізовані або дифузні форми Th2-запалення (запальний процес, в якому беруть участь Т-хелпери 2-го типу (Th2), опосередкований інтерлейкіном (IL)-4, IL-5 та IL-13, що виділяються з лімфоцитів, базофілів та тучних клітин), або не-Th2-запалення, залежно від ендотипу (рис. 1) [1].

Враховуючи зазначені дані, АГРС класифікується як первинний, локалізований, Th2-залежний риносинусит [2], який характеризується наявністю поліпів, продукцією характерного густого еозинофільного муцину та експансивними змінами уражених приносних пазух [3].

Згідно з історичними відомостями, вперше в 1976 р. Р. Сафірштайн (R. Safirstein) помітив у деяких пацієнтів поєднання поліпозу носа, утворення кірок та висіювання з приносних синусів грибів роду *Aspergillus*, і саме він описав клінічну подібність цієї сукупності знахідок з алергічним бронхолегеневим аспергільозом (АБЛА) [4].

Згодом, у 1981 р. Miller et al. визнали патофізіологічну подібність між кількома випадками ХРС, пов'язаними із запаленням слизової оболонки пазух носа у пацієнтів з АБЛА [5]. А у 1983 р. Katzenstein et al.

не лише повідомили про 7 випадків «алергічного синуситу, спричиненого аспергільозом», а й ввели термін «алергічний муцин» та поєднали ключові клініко-патологічні особливості АГРС, виділивши його як унікальну клінічну одиницю [6].

Аналізуючи пошукову базу PubMed за ключовими словами «алергічний грибковий риносинусит», спостерігалось динамічне зростання кількості наукових статей, присвячених цьому захворюванню, що свідчить про збільшення кількості його випадків серед населення, покращення діагностичних можливостей та підвищення інтересу до цього виду ХРС.

Якщо до 1994 р. було опубліковано лише 48 статей із цієї тематики, то у 1995–2004 рр. – 219 наукових статей, у 2005–2014 рр. – 336, а за останні 10 років – вже 413 результатів.

АГРС є первинним, Th2-опосередкованим ХРС, який становить 5–10% усіх випадків ХРС. Він визначається як інтенсивне, локалізоване алергічне/еозинофільне запальне захворювання приносних синусів, що призводить до накопичення еозинофільного (алергічного) муцину, зазвичай густого, тягучого еозинофільного секрету, який містить грибкові гіфи. Пацієнти можуть мати ознаки алергії до одного або кількох грибів.

Одним із діагностичних критеріїв, що свідчить про системність захворювання та дозволяє відрізнити АГРС від еозинофільного грибкового риносинуситу, є наявність специфічних IgE-антитіл проти грибкових алергенів (включно з *Bipolaris*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Aspergillus* та *Fusarium*) [3, 7].

АГРС частіше трапляється у чоловіків і зазвичай проявляється у віці 21–33 років. Деякі дослідження виявили, що пацієнти з нижчим соціально-економічним статусом більш схильні до прогресуючої форми захворювання [7]. АГРС становить частку 6–9% від усіх видів грибкових риносинуситів і найчастіше уражує решітчасті (71–92%), клиноподібні (58–86%), лобні (29–65%) та верхньощелепні пазухи (7–76%) [8, 9]. Він частіше фіксується серед пацієнтів, які проживають у посушливих і тропічних регіонах світу [2, 9].

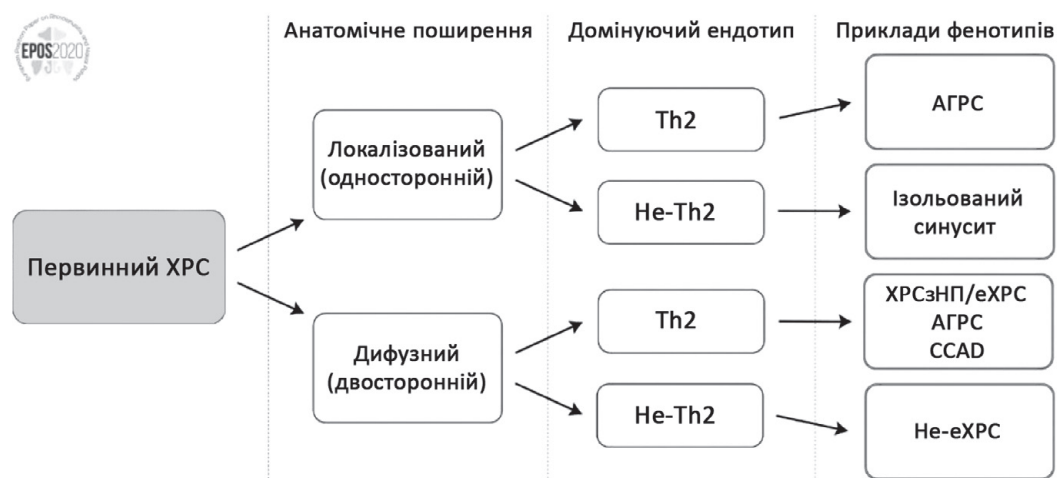


Рис. 1. Класифікація первинного ХРС згідно з EPOS 2020

Примітки: ХРС – хронічний риносинусит; Th2 – Т-хелпери 2-го типу; АГРС – алергічний грибковий риносинусит; CCAD – алергічне захворювання центральних компартментів; ХРСзНП – хронічний риносинусит із назальними поліпами; еХРС – еозинофільний ХРС.

Клінічна картина зумовлена особливостями перебігу, оскільки АГРС – це неінвазивна форма грибкового риносинуситу, яка зазвичай уражує людей з atopією та гіперчутливістю I типу до грибів.

До 24% пацієнтів з АГРС мають бронхіальну астму, що є значним показником, але набагато меншим, ніж при інших формах ХРС з носовими поліпами (ХРСЗНП), при яких астма наявна у 50% пацієнтів [3, 10]. Запальні зміни зумовлені імунною відповіддю 2-го типу, що призводить до утворення надзвичайно густого еозинофільного муцину. Його густа й липка консистенція часто описується в літературі як «схожа на арахісове масло», із забарвленням від зеленого до чорного кольору [3, 11]. Уражені приносні пазухи часто піддаються експансивним змінам, що призводить до ерозії кісткових структур, особливо медіальної орбітальної стінки й основи черепа [12]. У деяких пацієнтів це може бути настільки вираженим, що виникають деформації обличчя та орбіти. Попри це, пацієнти мають диспропорційно мало симптомів, а основними скаргами є: закладеність носа, виділення з носа (постназальне затікання), зниження нюху та рідко – тиск у ділянці обличчя. Ця особлива розбіжність між об'єктивною картиною та симптомами у пацієнтів підтверджує повільний прогрес захворювання протягом багатьох років і спричиняє пізні звернення до лікаря.

Діагностичні критерії Bent & Kuhn, описані Дж. П. Бентом (John P. Bent) і Ф. А. Куном (Friedrich A. Kuhn) у 1994 р., і до сьогодні використовуються для діагностики АГРС [13]. Для підтвердження діагнозу АГРС необхідна наявність у пацієнта всіх великих (основних) критеріїв, тоді як малі (другорядні) критерії не обов'язкові (таблиця).

Для підтвердження діагностичних критеріїв пацієнтам слід проводити комп'ютерну томографію (КТ), яка часто демонструє затемнені, розширені пазухи з характерною ознакою «подвійної щільності», що виникає через дуже ослаблений вміст пазух, що знаходиться поруч із гіподенсною запаленою слизовою оболонкою. Крім того, КТ дозволяє виявити ерозії та стоншення кістки (ураження сусідніх ділянок), а також критичні ділянки для проведення хірургічного втручання [14].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) проводиться при деструкції кісток та поширенні патологічного процесу за межі приносних синусів. На Т2-зображеннях МРТ зазвичай візуалізує набряк слизової оболонки з гіпоінтенсивним вмістом у пазухах через наявність еозинофільного муцину, що містить високий рівень білка та низький вміст води [15].

Діагностичні критерії Bent & Kuhn широко використовуються і добре зарекомендували себе для точної діагностики класичного АГРС. Однак, нещодавно було виявлено кілька обмежень їх застосування як у клінічних, так і в дослідницьких умовах. Наприклад, Montone et al. досліджували імуногістологію хірургічних зразків щодо неінвазивних грибкових елементів і виявили, що у 25% пацієнтів із критеріями Bent & Kuhn не ідентифіковано грибкових елементів. Водночас у близько 97,5% пацієнтів із ХРС без ознак АГРС зафіксовано ріст грибкових культур і наявність грибкових елементів у мазках [16].

Основним критерієм Bent & Kuhn є гіперчутливість I типу до грибів, однак підвищений рівень гриб-

Діагностичні критерії Bent & Kuhn

Великі (основні)	Малі (другорядні)
Гіперчутливість I типу до грибів, підтверджена анамнезом, шкірними пробами або серологією	Радіологічно підтверджена ерозія кістки
Назальний поліпоз	Позитивна грибкова культура
Характерні рентгенологічні ознаки	Одностороннє ураження
Еозинофільний муцин, без ознак інвазії в тканину синусів	Кристали Шарко – Лейдена
Наявність гіфів грибів у вмісті уражених синусів	Периферична еозинофілія

ково-специфічного IgE був виявлений також у пацієнтів з алергічним ринітом та грибковою сенсibiлізацією. Якщо у такого пацієнта також був ХРСЗНП (не-АГРС) із запаленням 2-го типу, клінічну картину можна сплутати з АГРС. Хоча при АГРС ступінь та кількість різних підвищених грибково-специфічних IgE зазвичай вищі, ніж в інших пацієнтів із ХРС, чинному критерію бракує специфічних порогових значень [17].

В EPOS 2020 визнано ці неточності, тому було ухвалено рішення, що діагноз АГРС слід встановлювати лише за умови виконання всіх 5 критеріїв, що дозволяє математично пом'якшити відсутність специфічності окремого критерію [1].

Сучасні погляди на патофізіологію

АГРС є підтипом ширшої категорії ХРСЗНП і має деякі спільні патофізіологічні шляхи з іншими формами ХРС. Існує складна взаємодія між факторами навколишнього середовища, патогенними факторами та патологічною місцевою імунною відповіддю з подальшим продовженням запалення.

Дослідження на мишах показали, що гриби indukують запальну відповідь 2-го типу [18]. *Staphylococcus (S.) aureus* часто колонізує приносні синуси й добре співіснує з грибами в еозинофільному муцині у пацієнтів. Завдяки експресії суперантигенів *S. aureus* може посилювати індуковану грибом активацію Th2, що призводить до аномально високих рівнів загального IgE в сироватці крові, характерного для АГРС [2, 19].

Останнім часом поглиблене розуміння молекулярних деталей імунної відповіді 2-го типу призвело до переоцінки патофізіології АГРС. Одним із важливих досягнень було усвідомлення активної ролі респіраторних епітеліальних клітин у регулюванні запального каскаду 2-го типу через продукцію цитокінів інтерлейкіну (IL)-25, IL-33, що походять з епітеліальних клітин, та тимічного стромального лімфопоетину.

IL-33 та IL-25 є сигналізуючими молекулами, що вивільняються, коли епітеліальні клітини дихальних шляхів пошкоджені або піддаються стресу через чинники навколишнього середовища, зокрема алергени.

Підвищені рівні IL-33 і його рецептора ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2) пов'язані з ХРСЗНП та агресивним перебігом [2, 20]. Dietz et al. показали, що епітеліальні клітини носових пазух у пацієнтів із ХРСЗНП та АГРС посилюють експресію та вивільнення IL-33 у відповідь на зараження *Aspergillus fumigatus*

(поширеним грибом, пов'язаним з АГРС) [21]. Окрім IL-33, вивільнення IL-25 може стимулюватися поодинокими хемосенсорними клітинами, що реагують на наявність продуктів життєдіяльності гриба.

Поодинокі хемосенсорні клітини є рідкісним підвидом епітеліальних клітин у респіраторному епітеліальному бар'єрі [22]. Ці дослідження підкреслюють роль грибів у запуску запальної відповіді 2-го типу в епітеліальних клітинах приносних пазух.

Також слід зазначити, що експресія гістатину (анти-мкробного пептиду (АМП), що характеризується проти-грибковою активністю) виявилася значно зниженою в слизовій оболонці пацієнтів з АГРС порівняно зі зразками інших пацієнтів із ХРСзНП [2, 23]. Хоча етіологія зниженої експресії гістатину при АГРС залишається нез'ясованою, відомо, що експресія АМП регулюється цитокінами 3-го типу IL-17 та IL-22 [2].

Загалом ці дані підтверджують гіпотезу, згідно з якою пацієнти з АГРС мають попередній дефіцит імунної відповіді 3-го типу і, як наслідок, нездатність їхньої вродженої імунної відповіді через АМП, зокрема гістатин, виводити спори грибів. Під впливом навколишнього середовища спори грибів потрапляють у порожнини пазух носа, а пацієнти з АГРС не здатні виводити спори, які, своєю чергою, проростають в імуногенні гіфи грибів, що призводить до дисфункції епітеліально-клітинного бар'єра та вивільнення цитокинів IL-25, IL-33 та лімфопоетину стромы тимуса. Це спричиняє надмірну компенсаторну стимуляцію імунної відповіді 2-го типу з подальшим запальним каскадом, еозинофілією, поліпозом носа й надмірною секрецією муцину (рис. 2).

Пацієнти з АГРС не здатні очищати грибкові спори, що потрапляють із навколишнього середовища, і, як наслідок, це призводить до дисфункції бар'єра епітеліальних клітин і вивільнення цитокинів IL-25, IL-33 та лімфопоетину стромы тимуса. Ці механізми стимулюють імунну відповідь 2-го типу, запускаючи запальний каскад, який спричиняє еозинофілію, поліпоз носа та утворення еозинофільного муцину. Набряк слизової оболонки та муцин зумовлюють накопичення додаткового грибкового матеріалу, який слугує постійним стимулятором, клінічно проявляючись як АГРС.

Запропонована гіпотеза щодо дефіциту IL-17 при АГРС також може пояснити зниження поширеності астми у пацієнтів з АГРС порівняно з ХРСзНП, враховуючи роль IL-17 у розвитку тяжкої астми [24].

Сучасні підходи до лікування

Основним методом лікування АГРС залишається хірургічне втручання, яке у більшості випадків є першим і найважливішим кроком терапії. Метою хірургічного втручання є очищення пазух від еозинофільного муцину, що містить гриби, які спричиняють і підтримують запалення пазух носа, а також видалення поліпів носа й широке відкриття порожнин пазух, роблячи їх доступними для промивання та місцевої терапії. Реалізація цієї хірургічної мети залишається складною, оскільки уражені ділянки можуть розширюватися за межі досяжності типових інструментів для хірургії пазух носа та через надзвичайно в'язку консистенцію самого слизу [25].

За даними літератури, рівень рецидиву поліпів носа після медикаментозного або хірургічного лікування

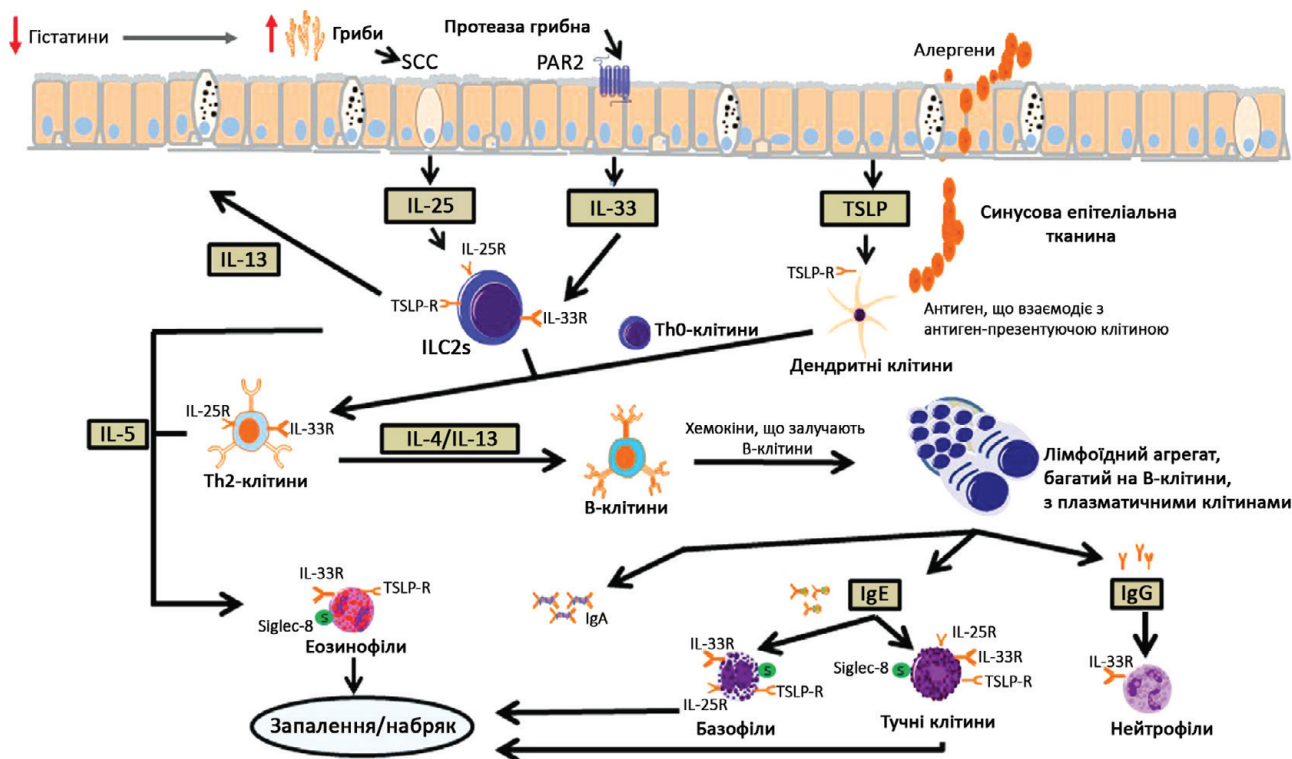


Рис. 2. Схематичне зображення запуску каскаду імунної запальної відповіді 2-го типу [2]

Примітки: IL – інтерлейкін; Ig – імуноглобулін; PAR2 – протеазо-активовані рецептор 2-го типу; SCC – розчинний клітинний компонент; TSLP – тимусний стромальний лімфопоетин; TSLP-R – рецептор TSLP; ILC2s – вроджені лімфоїдні клітини 2-го типу; Siglec-8 – сіалоадгезин-8.

сягає 60% [26]. Інші дані свідчать, що пацієнти з АГРС мають вищі показники повторного хірургічного втручання (28,7%) порівняно з пацієнтами з ХРСзНП (18,6%) [27].

Передопераційна підготовка

Актуальним є питання доцільності передопераційного прийому пероральних кортикостероїдів у пацієнтів з АГРС. Застосування пероральних кортикостероїдів продемонструвало зниження запалення, радіологічних та ендоскопічних показників у хворих на АГРС порівняно з пацієнтами з ХРСзНП. Крім того, метааналіз Khosla за участю 1148 пацієнтів показав, що передопераційний прийом пероральних кортикостероїдів зменшує внутрішньоопераційну крововтрату й покращує візуалізацію операційного поля [28]. Однак слід враховувати, що застосування цих препаратів у передопераційний період може впливати на загальний стан пацієнта та ускладнити оцінку результатів біопсії [14].

Протигрибкові препарати

Рандомізоване контрольоване дослідження за участю пацієнтів з АГРС, які отримували ітраконазол до операції протягом 4 тиж. в одній групі, порівняно з іншою без його застосування, показало зниження клінічних (SNOT-20 – Sinonasal Outcome Test-20), радіологічних (Lund-Mackay) та ендоскопічних (Kupferberg) балів [29]. Інше дослідження, проведене Verma, що порівнювало ефективність перорального ітраконазолу (у дозі 200 мг двічі на добу протягом 2 днів, а згодом – 100 мг двічі на добу протягом 26 днів) у до- та післяопераційний період, показало кращий контроль захворювання та меншу ймовірність рецидиву при його застосуванні до хірургічного втручання [30].

Хірургічне лікування

Хірургічне втручання зазвичай включає повну фронтосфеноетмоїдектомію з накладанням широкої антростоми верхньощелепної пазухи. Особливої уваги потребують пацієнти зі значно пневматизованими пазухами. Їхні глибокі закутки створюють ділянки потенційної затримки грибкових гіфів і муцину. Слід бути обережними, щоб уникнути будь-якого випадкового пошкодження таких критично важливих структур, як зоровий нерв, сонна артерія, тверда мозкова оболонка тощо, які можуть бути легко пошкоджені внаслідок резорбції кістки. Згідно з даними літератури, хворі з АГРС у 12 разів частіше мають кісткові дегісценції, ніж пацієнти без АГРС [14, 31].

Нормальна анатомія може бути дуже зміненою через ремоделювання кістки, особливо часто це спостерігається в ділянці передньої основи черепа та орбіти [14]. Слід уникати надмірно травматичного хірургічного втручання, щоб зберегти слизову оболонку, а також уникнути сухості та розвитку синдрому «пустого носа».

Післяопераційне лікування

Топічні стероїди

Післяопераційне зрошення прооперованих пазух є одним з основних способів очищення та адекватного контролю грибкових спор, які пацієнт вдихає протягом післяопераційного періоду, а також зниження накопичення муцину в порожнинах пазух. Рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали застосування назального будесоніду у дозі 1 мг через

небулайзер із місцевими назальними спреями (n = 15), показало, що у пацієнтів, які отримували будесонід, не було рецидиву захворювання, тоді як у 26,67% пацієнтів іншої групи зафіксовано рецидив протягом середнього періоду спостереження 18,5 місяців [32].

Пероральні кортикостероїди

Пероральні кортикостероїди з усіма супутніми побічними ефектами слід резервувати лише для пацієнтів із високими балами за шкалою SNOT-22 поєднано з погіршенням стану легень під час загострень у післяопераційний період. За відсутності тяжкого загострення уражені пазухи можна промити та очистити в клініці. Потім 1 ампулу (1,0 мг/2 мл) будесоніду застосовують, місцево зрошуючи уражені пазухи, під ендоскопічним контролем. Якщо стероїди стають абсолютно необхідними, Medikeri et al. надають перевагу поступовому курсу преднізолону, починаючи з дози 40 мг на добу, зменшуючи її на 10 мг протягом 5-денних інтервалів, а згодом припиняючи його застосування з одночасним продовженням місцевого лікування будесонідом. Слід документувати кількість разів, коли пацієнт приймає системні кортикостероїди для того, щоб запобігти пригніченню функції надниркових залоз [14].

Пероральні протигрибкові препарати

У невеликій групі опублікованих досліджень повідомляється, що пероральні протигрибкові препарати суттєво не покращують симптоми або радіологічну картину, але їх можна рекомендувати застосовувати в деяких резистентних випадках як додаткову терапію у комбінації з місцевими стероїдами.

Однак існує окрема когорта пацієнтів, в яких відмічається значно виражена відповідь порівняно з іншими хворими, що вказує на те, що подальше ендотипування та профілювання цитокінів може допомогти ідентифікувати цю унікальну групу пацієнтів, які реагують на протигрибкове лікування. Наразі докази обмежені кількома дослідженнями з невеликими вибірками. Слід бути обережним щодо моніторингу таких побічних ефектів, як шкірні висипання, підвищення рівня печінкових ферментів, серцеві побічні ефекти тощо [14, 33].

Місцеві протигрибкові препарати

На початку 2000-х років було проведено багато досліджень, присвячених місцевим протигрибковим засобам порівняно з пероральними протигрибковими препаратами [34]. У більшості цих досліджень повідомлялося про місцеве застосування амфотерицину В для лікування АГРС. Ці дослідження у підсумку показали, що застосування інтраназального амфотерицину В як у формі полоскання, так і у формі назального спрею не продемонструвало жодної користі. Інтраназальний амфотерицин В зрештою був відхилений як засіб для лікування АГРС через його неефективність та побічні ефекти [35].

Біологічні препарати

Застосування біологічних препаратів є перспективним напрямом лікування ХРС, особливо за наявності супутніх захворювань, зокрема астми. Біопрепарати уповільнюють і нівелюють запальний процес, зменшуючи залежність від стероїдів та протигрибкових препаратів. Хоча було проведено багато досліджень із різними біологічними препаратами для лікування

ХРС, для лікування АГРС вивчено лише 1 препарат – омалізумаб. АГРС переважно є IgE-опосередкованим захворюванням, тому омалізумаб, моноклональний анти-тіло проти IgE, теоретично може бути найкращим варіантом для застосування при цьому захворюванні. Омалізумаб зв'язується зі своїм Fc-рецептором, блокуючи запальний шлях, опосередкований IgE [36].

З 2003 р. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration – FDA) схвалило використання омалізумабу у пацієнтів віком 12 років і старше з алергічною астмою середнього та важкого ступеня, яка не контролюється комбінацією інгаляційних кортикостероїдів та бронходилататорів тривалої дії [37].

Дупілумаб був схвалений для застосування у пацієнтів із ХРСЗНП. У декількох дослідженнях продемонстровано, що дупілумаб значно покращив стан пацієнтів із рефрактерним АГРС, а особливо – результати об'єктивних методів, як-от КТ-візуалізацію, та функцію легенів у тривалій перспективі [38, 39].

Імунотерапія

Одним із недоліків імунотерапії є те, що вона працює поєднано з хірургічним втручанням та іншими методами лікування. Вона може бути неефективною за наявності грибового антигенного навантаження, яке не

було усунено хірургічним шляхом, тому здатна потенційно погіршити перебіг захворювання. Зазвичай імунотерапія застосовується після хірургічного втручання. Крім того, вона втрачає свою ефективність після тривалого припинення дії антигенів [40, 41].

Останнім часом досліджується можливість місцевого застосування і вплив на пацієнтів з АГРС бетадіну [42], меду мануки [43] та інших засобів.

ВИСНОВКИ

Діагностика АГРС є проблематичною через складнощі зі встановленням відповідності з усіма критеріями Bent & Kuhn. Необхідна розробка нових критеріїв із більшою специфічністю до АГРС, але менш громіздких у використанні й водночас більш гнучких, які б враховували ймовірність того, що АГРС може проявлятися в широкому спектрі залежно від різних факторів навколишнього середовища та організму.

Залучення в процес цитокінів 2-го і 3-го типу запалення (у пацієнтів з АГРС відмічається попередній дефіцит імунної відповіді 3-го типу) ускладнює перебіг захворювання та спричиняє експансивне ураження пазух носа.

Високий ризик рецидивування підкреслює необхідність розробки нових методів лікування та протоколів надання медичної допомоги пацієнтам у майбутньому.

Відомості про авторів

Цвірінько Ірина Романівна – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», м. Київ; тел.: (099) 797-20-45. E-mail: tsira31@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2186-1312

Заболотна Діана Дмитрівна – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 506-80-04. E-mail: dianazab@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7807-8148

Комісарова Ольга Сергіївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 213-17-15. E-mail: o.komis@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7513-2217

Information about the authors

Tsvirinko Iryna R. – SI “O. S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (099) 797-20-45. E-mail: tsira31@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2186-1312

Zabolotna Diana D. – SI “O. S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (050) 506-80-04. E-mail: dianazab@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7807-8148

Komissarova Olha S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 213-17-15. E-mail: o.komis@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7513-2217

ПОСИЛАННЯ

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;58(29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
2. Kokoszka M, Stryjewska-Makuch G, Kantczak A, Górny D, Glück J. Allergic fungal rhinosinusitis in Europe: Literature review and own experience. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(9):856-65. doi: 10.1159/000531017.
3. Chua AJ, Jafar A, Luong AU. Update on allergic fungal rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(3):300-06. doi: 10.1016/j.anai.2023.02.018.
4. Safirstein BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest*. 1976;70(6):788-90. doi: 10.1378/chest.70.6.788.
5. Millar JN, Johnston A, Lamb D. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. *Thorax*. 1981;36:710.
6. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: A newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72(1):89-93. doi: 10.1016/0091-6749(83)90057-x.
7. Tyler MA, Luong AU. Current concepts in the management of allergic fungal rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(2):345-59. doi: 10.1016/j.jac.2019.12.001.
8. Barac A, Stevanovic G, Pekmezovic M, Rakocevic Z, Stosovic R, Erovic B, et al. Study toward resolving the controversy over the definition of allergic fungal rhinosinusitis. *Med Mycol*. 2018;56(2):162-71. doi: 10.1093/mmy/myx032.
9. Kim J, Makary CA, Roland LT, Kuruvilla M, Lam K, Smith KA, et al. What is allergic fungal sinusitis: A call to action. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(2):141-6. doi: 10.1002/alr.22911.
10. Promsopa C, Kansara S, Citaristi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(4):373-7. doi: 10.1002/alr.21674.
11. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: A review of clinical manifestations and current treatment strategies. *Med Mycol*. 2006;44(1):S277-84. doi: 10.1080/13693780600778650.
12. Ghegan MD, Lee FS, Schlosser RJ. Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(4):592-5. doi: 10.1016/j.otohns.2005.11.025.
13. Bent JP 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(5):580-8. doi: 10.1177/019459989411100508.
14. Medikeri G, Javer A. Optimal management of allergic fungal rhinosinusitis. *J Asthma Allergy*. 2020;13:323-32. doi: 10.2147/JAA.S217658.

15. Ni Mhurchu E, Ospina J, Janjua AS, Shewchuk JR, Vertinsky AT. Fungal rhinosinusitis: A radiological review with intraoperative correlation. *Can Assoc Radiol J*. 2017;68(2):178-86. doi: 10.1016/j.carj.2016.12.009.
16. Cameron BH, Luong AU. New developments in allergic fungal rhinosinusitis pathophysiology and treatment. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37(2):214-20. doi: 10.1177/19458924231152983.
17. Hutcheson PS, Schubert MS, Slavin RG. Distinctions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(6):405-8. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3533.
18. Sun H, Damania A, Mair ML, Otukoya E, Li YD, Polsky K, et al. STAT6 blockade abrogates aspergillus-induced eosinophilic chronic rhinosinusitis and asthma, a model of unified airway disease. *Front Immunol*. 2022;13:818017. doi: 10.3389/fimmu.2022.818017.
19. Dutre T, Al Dousary S, Zhang N, Bachert C. Allergic fungal rhinosinusitis-more than a fungal disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):487-9.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.040.
20. Shaw JL, Fakhri A, Citardi MJ, Porter PC, Corry DB, Kheradmand F, et al. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):432-9. doi: 10.1164/rccm.201212-2227OC.
21. Dietz CJ, Sun H, Yao WC, Citardi MJ, Corry DB, Luong AU. Aspergillus fumigatus induction of IL-33 expression in chronic rhinosinusitis is PAR2-dependent. *Laryngoscope*. 2019;129(10):2230-35. doi: 10.1002/lary.28000.
22. Patel NN, Triantafyllou V, Maina IW, Workman AD, Tong CCL, Kuan EC, et al. Fungal extracts stimulate solitary chemosensory cell expansion in noninvasive fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(7):730-7. doi: 10.1002/alr.22334.
23. Tyler MA, Padro Dietz CJ, Russell CB, Citardi MJ, Assassi S, Ying J, et al. Distinguishing molecular features of allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159(1):185-93. doi: 10.1177/0194599818764349.
24. Xie Y, Abel PW, Casale TB, Tu Y. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):467-79. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.769.
25. Loftus PA, Wise SK. Allergic fungal rhinosinusitis: The latest in diagnosis and management. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:13-20. doi: 10.1159/000444958.
26. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: Pathophysiology, diagnosis and management. *Med Mycol*. 2009;47(1):S324-30. doi: 10.1080/13693780802314809.
27. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato VM, Yoo F, Nguyen SA, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(2):199-207. doi: 10.1002/alr.22487.
28. Khosla AJ, Pernas FG, Maeso PA. Meta-analysis and literature review of techniques to achieve hemostasis in endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(6):482-7. doi: 10.1002/alr.21126.
29. Patro SK, Verma RK, Panda NK, Chakrabarti A, Singh P. Efficacy of preoperative itraconazole in allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29:299-304. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4187.
30. Verma RK, Patro SK, Francis AA, Panda NK, Chakrabarti A, Singh P. Role of preoperative versus postoperative itraconazole in allergic fungal rhinosinusitis. *Med Mycol*. 2017;55(6):614-23. doi: 10.1093/mmy/myw125.
31. Bitner BF, St John MA, Kennedy DW, Kuan EC. What is appropriate management for the contralateral uninvolved side in unilateral allergic fungal rhinosinusitis? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;31(1):53-6. doi: 10.1097/MOO.0000000000000859.
32. Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(3):321-4. doi: 10.1016/j.amjoto.2017.01.034.
33. Ryan MW, Clark CM. Allergic fungal rhinosinusitis and the unified airway: the role of antifungal therapy in AFRS. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(12):75. doi: 10.1007/s11882-015-0573-6.
34. Accentia-Biopharmaceuticals. Amphotericin B Suspension in Refractory Chronic Sinusitis. *ClinicalTrials.gov* ID: NCT00425620 [Internet]. 2007. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00425620.
35. Sacks P-L, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: A meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(2):141-7. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3710.
36. Novartis Pharmaceuticals Canada. Product monograph: PrXOLAIR® (omalizumab) [Internet]. San Francisco: Novartis Pharmaceuticals Canada; 2024. 86 p. Available from: https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/xolair_scrip_e.pdf.
37. Genentech, Inc. XOLAIR (Omalizumab) Prescribing Information. South San Francisco: Genentech, Inc.; 2010. 5 p.
38. Bulkhi AA, Mirza AA, Aburiziza AJ, Marghani OA. Dupilumab: An emerging therapy in allergic fungal rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2022;15(3):100638. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100638.
39. Alkhaldi A, AlRajhi B, Alghamdi B, Al Mahdi MJ. Dupilumab as an emerging treatment for refractory allergic fungal rhinosinusitis: a case series and literature review. *Rhinol Online*. 2024;7:75-81. doi: 10.4193/RHINOL/24.009.
40. Greenhaw B, deShazo RD, Arnold J, Wright L. Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(5):432-6. doi: 10.1016/j.anai.2011.05.021.
41. Patadia MO, Welch KC. Role of immunotherapy in allergic fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;23(1):21-8. doi: 10.1097/MOO.0000000000000120.
42. Mullings W, Panchmatia R, Samoy K, Habib AR, Thamboo A, Al-Salman R, et al. Topical Povidone-Iodine as an adjunctive treatment for recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Eur J Rhinol Allergy*. 2019;2(2):45-50. doi: 10.5152/ejra.2019.166.
43. Yabes JM, White BK, Murray CK, Sanchez CJ, Mende K, Beckius ML, et al. In Vitro activity of Manuka Honey and polyhexamethylene biguanide on filamentous fungi and toxicity to human cell lines. *Med Mycol*. 2017;55(3):334-43. doi: 10.1093/mmy/myw070.

Стаття надійшла до редакції 09.06.2025. – Дата першого рішення 13.06.2025. – Стаття подана до друку 24.07.2025