

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЮ З ВМІСТОМ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ ТА ГІПЕРТОНІЧНОГО РОЗЧИНУ НАТРІЮ ХЛОРИДУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РИНОСИНУСИТІ

І. В. Гогунська^{*,A,E,F}, Д. Д. Заболотна^{C,D}, Т. В. Смагіна^B, В. І. Нестерчук^B, Н. В. Терехова^B

Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Мета роботи: оцінити ефективність та переносимість назального гіпертонічного сольового розчину з N-ацетилцистеїном в лікуванні пацієнтів з хронічним риносинуситом (ХРС).

Матеріали та методи. Дослідження виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації 1975 р. та її перегляду 2000 р. Протокол дослідження ухвалений локальним Комітетом з біоетики та деонтології. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. В дослідженні приймали участь 30 хворих з частково контрольованим або неконтрольованим ХРС без наявності назальних поліпів. Пацієнти отримували спрей назальний «ФЛУ-АЦИЛ рино» по три вприскування в кожну ніздрю три рази на день у вигляді монотерапії. Ефективність лікування оцінювали на підставі аналізу суб'єктивних та об'єктивних ознак ХРС, впливу ХРС на якість життя пацієнтів за шкалою ВАШ та риноцитограм пацієнтів до та після лікування.

Результати та їх обговорення. У дослідженні продемонстровано регрес об'єктивних і суб'єктивних клінічних проявів ХРС. Поступове зменшення відчуття закладеності носа та об'єктивна ознака «набряк слизової оболонки носа» корелювали під час дослідження. Оцінка в балах симптому «ринорея/постназальне затікання» була достовірно нижчою вже на 5-ту добу, що підтверджувалось на 10-й день. Такий результат лікування можна пояснити муколітичними властивостями ацетилцистеїну, вміст якого у досліджуваному спреї становить 6 %. Середня оцінка якості життя в балах ВАШ на десяту добу була достовірно вищою у порівнянні з вихідними даними. Після лікування спостерігався певний зсув риноцитологічної картини, зокрема співвідношення війчастих і келихоподібних клітин, у бік характеристик, притаманних нормальній слизовій оболонці носа. Наприкінці лікування мікрофлора (бактерії, грибові спори та гіфи) мала нижчу чисельність, ніж базова. На 10-й день спостереження бактеріальні біоплівки були відсутні у двох з 6 пацієнтів, у яких вони були виявлені до лікування. Зареєстровані в КД очікувані випадки побічної дії та позитивна характеристика пацієнтами переносимості досліджуваного засобу свідчить про сприятливий профіль безпеки назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино».

Висновки. Застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» сприяє зменшенню вираженості суб'єктивних та об'єктивних ознак ХРС та покращенню якості життя пацієнтів з ХРС. Зменшення ознак запалення слизової оболонки носа хворих на ХРС підтверджено даними напівкількісної характеристики назальних цитограм отриманих до та після лікування. Переносимість застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» хворими на ХРС відповідає сприятливому профілю безпеки. Отже, застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» в комплексній терапії хворих на ХРС можна вважати раціональним вибором. Отримані обнадійливі клінічні та риноцитологічні результати застосування назального спрею з вмістом ацетилцистеїну мають бути доведені у подальших дослідженнях.

Ключові слова: хронічний риносинусит, N-ацетилцистеїн, гіпертонічний розчин хлориду натрію, риноцитограма.

Хронічний риносинусит (ХРС) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань у всьому світі, що уражає всі вікові групи [1]. Захворюваність на ХРС становить 12,3 % у США та 10,9 % у Європі [2-4]. ХРС є станом, що призводить до значного зниження якості життя хворих [5]. У дослідженнях було продемонстровано, що ХРС

має більший вплив на соціальну функцію пацієнта, ніж ішемічна хвороба серця або хронічна серцева недостатність [6]. Крім того, ХРС являє собою суттєвий економічний тягар для суспільства. Зокрема у США прямі витрати, пов'язані з ХРС, становлять приблизно 10–13 мільярдів доларів США на рік [7].

Розрізняють хронічний риносинусит з наявністю поліпів (ХРСзП) та хронічний риносинусит без назальних поліпів (ХРСБП). ХРС у дорослих визначається як наявність двох або більше симптомів, що тривають протягом ≥ 12 тижнів, одним з яких є або закладеність носа/обструкція/застійні явища, або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки); крім того можлива наявність болю/тиску у ділянці обличчя; зниження або втрата нюху [8, 9].

Основною метою будь-якого лікування при хронічних захворюваннях, зокрема ХРС, є досягнення та збереження клінічного контролю, що може визначатися як стадія захворювання, коли пацієнт не має симптомів, або симптоми не впливають на якість життя [8, 9]. Стан клінічного контролю ХРС оцінюється як «контрольований», «частково контрольований» та «неконтрольований», відповідно до документу EPOS 2020 (табл. 1) [9].

Алгоритм лікування пацієнтів з ХРС відповідно до сучасних міжнародних та вітчизняних керівництв наведено на рис. 1 [8, 9].

Відповідно до наведеного вище алгоритму, медикаментозна терапія є основним методом лікування дорослих і дітей з ХРС. Наявність у пацієнта підтвердженого діагнозу ХРС також може бути показанням до планової функціональної ендоскопічної синус-хірургії (ФЕСХ) для покращення якості життя пацієнта та контролю перебігу захворювання [8].

Сольові розчини тривалий час застосовуються в ринології як ефективні засоби для полегшення симп-

томів риніту і риносинуситу та входять до переліку рекомендацій щодо лікування пацієнтів з запальною та алергічною патологією носа та навколососових синусів [8, 9]. Промивання носа розчином натрію хлориду вважається важливим аспектом лікування ХРС, що сприяє покращенню функції слизової оболонки носа завдяки кільком фізіологічним ефектам, зокрема механічному видаленню слизу та кірок, посиленню активності війок миготливого епітелію, збільшенню гідратації навколососового шару, покращенню мукоциліарного кліренсу (МЦК), видаленню антигенів, біоплівки та медіаторів запалення [8–10]. Буферний гіпертонічний розчин фізіологічно стимулює поверхневий шар гелю, збільшує гідратацію шару золю, сприяє збільшенню товщини шару слизу та зменшенню його в'язкості, результатом чого є покращення МЦК [11]. Таким чином, сольові розчини здатні підвищити ефективність лікування хворих на риніт та синусит, патогенетичною ланкою яких є порушення функції війчастого епітелію [12, 13]. В систематичному огляді та мета-аналізі продемонстровано, що промивання носа гіпертонічним розчином порівняно з ізотонічним розчином мало помірні побічні ефекти та було значно ефективнішим у покращенні назальних симптомів та руху війок [14].

Однією з головних переваг використання N-ацетилцистеїну (АЦ) при риносинуситі є його здатність розріджувати густий слиз. У в'язкому слизу можуть накопичуватись бактерії, віруси та інші подразники, що призводить до пролонгації запаль-

Таблиця 1. Оцінка поточного клінічного контролю ХРС (за останній місяць)

Характеристика	Контрольований (всі з наступних)	Частково контрольований (присутній щонайменше один)	Неконтрольований
Закладеність носа ¹	Відсутня або така, що не завдає значних проблем ²	Має місце переважну кількість днів впродовж тижня ³	Присутній більшість днів на тижні ³
Ринорея/ постназальне затікання ¹	Незначні та слизового характеру ²	Слизисто-гнійні переважну кількість днів впродовж тижня ³	Слизисто-гнійні переважну кількість днів впродовж тижня ³
Біль в ділянці обличчя/ головний біль ¹	Відсутній або такий, що не завдає значних проблем ²	Присутній переважну кількість днів впродовж тижня ³	Присутній переважну кількість днів впродовж тижня ³
Нюх ¹	Нормальний або злегка порушений ²	Порушений ³	Порушений ³
Порушення сну та стомлюваність ¹	Відсутні ²	Має місце ³	Має місце ³
Ендоскопія порожнини носа (за наявності)	Здорова чи майже здорова слизова оболонка	Слизова оболонка з ознаками хвороби ⁴	Слизова оболонка з ознаками хвороби ⁴
Рятівне лікування (за останні 6 місяців)	Не потрібне	Потреба в одному курсі лікування	Симптоми (описані вище) присутні незважаючи на рятівне лікування

Примітки: 1 — симптоми ХРС; 2 — вираженість ознаки за шкалою ВАШ < 5 ; 3 — вираженість ознаки за шкалою ВАШ > 5 ; 4 — наявні назальні поліпи, слизово-гнійні виділення та слизова оболонка з ознаками запалення.

ного процесу. АЦ сприяє елімінації шкідливого вмісту з порожнин носа та навколоносових синусів, що прискорює санацію останніх та зменшує ризик ускладнень [15]. Додатковими перевагами застосування АЦ при риносинуситі є пригнічення продукції

прозапальних молекул, таких як цитокіни (протизапальний і імуномодулюючий ефекти) та антиоксидантна дія [16, 17].

Утворення біоплівки вважається одним із найважливіших етіопатологічних механізмів, що лежать в осно-

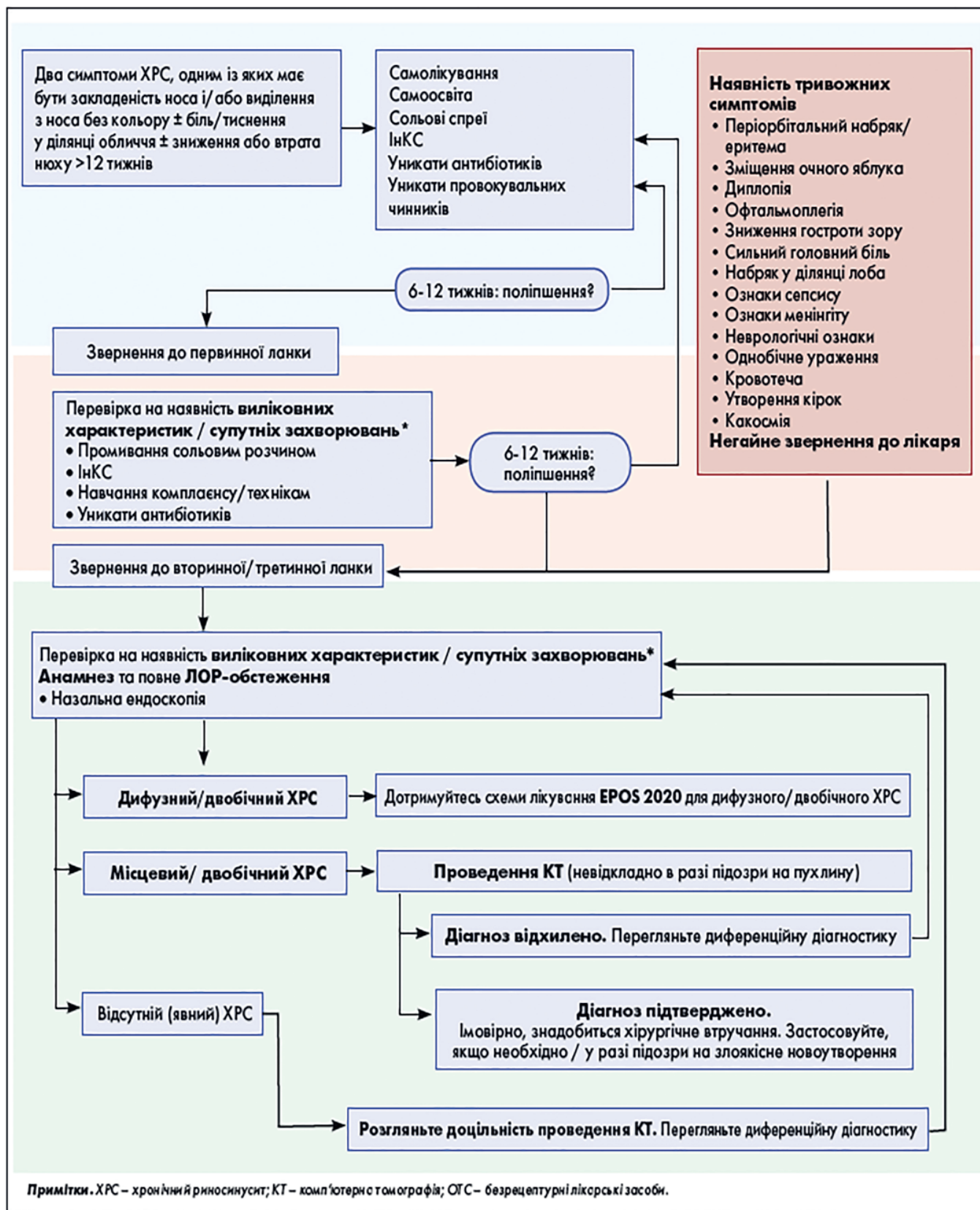


Рис. 1. Алгоритм діагностики та лікування ХРС.

ві ХРС. Біоплівки, які є мікробними спільнотами, що складаються з бактерій, здатних до саморозмноження на біологічних поверхнях, призводять до стійкого запалення і спостерігаються у багатьох пацієнтів із ХРС, що негативно впливає на результати лікування [18–20]. Дані досліджень *in vitro* свідчать, що АЦ демонструє певні антибактеріальні властивості, здатність перешкоджати утворенню біоплівки та сприяти її відшаровуванню та руйнуванню [21–29]. У досліджах підтверджено, що АЦ пригнічує адгезію бактерій та зменшує виробництво позаклітинного полісахаридного матриксу [24]. Зокрема, опубліковані дослідження стосовно ефективного впливу АЦ на біоплівки, до складу яких входять одні з найбільш розповсюджених патогенів при ХРС, а саме *S. pneumoniae* та *H. influenza* [26], *S. epidermidis* [22, 27], *P. Aeruginosa* [28, 29], *S. aureus* [29], *E. faecalis* [23]. За результатами власних досліджень *in vitro* Zhao T. робить висновок, що застосування АЦ може бути новою стратегією лікування хронічних респіраторних інфекцій, спричинених *P. aeruginosa* та пов'язаних із біоплівкою, хоча для підтвердження цього було б доцільно провести клінічні дослідження [24].

Використання назального спрею з вмістом гіпертонічного розчину натрію хлориду та N-ацетилцистеїну було ефективним в лікуванні хворих на хронічний синусит [17, 29–31], вірусний риносинусит [32] та неалергічний риніт з метаплазією келихоподібних клітин [33]. При ендоназальному застосуванні спрею, який містить гіпертонічний розчин натрію хлориду та N-ацетилцистеїну, у ринологічних хворих в післяопераційному періоді спостерігалось сприяння фізіологічній зміні альтерації та ексудації процесами проліферації, нормалізація роботи МЦК та скорочення періоду відновлення пацієнтів [17].

За даними Gelardi M et al. (2021, 2023) та інших дослідників, назальна цитологія (НЦ) стала невід'ємною частиною діагностики пацієнтів із сино-назальними захворюваннями, оскільки це простий у застосуванні, відтворюваний та неінвазивний діагностичний інструмент, який дозволяє оцінити запальні зміни у слизовій оболонці носа, зокрема наявність біоплівок на її поверхні [34–37].

Таким чином, очікувалось, що застосування спрею назального «ФЛУ-АЦИЛ рино» (медичного виробу на основі 3 % гіпертонічного соляного розчину та 6 % N-ацетилцистеїну) в лікуванні пацієнтів з ХРС може сприяти полегшенню симптомів та поліпшенню якості життя пацієнтів. Було заплановано додатково оцінити ефективність застосування

назального спрею з вмістом АЦ за результатами назальної цитології.

Характеристика дослідження

Метою постмаркетингового клінічного дослідження (КД) була оцінка ефективності та безпеки застосування назального гіпертонічного соляного розчину з N-ацетилцистеїном «ФЛУ-АЦИЛ рино» в лікуванні хворих на хронічний риносинусит.

В дослідженні приймали участь 30 хворих на хронічний риносинусит без наявності назальних поліпів з частковим контролем ХРС або неконтрольованим ХРС, які готувались до хірургічного лікування з приводу ХРС. Пацієнти були залучені до КД відповідно до запланованих критеріїв включення/виключення.

Критерії включення:

1. Письмова поінформована згода, пацієнта, що отримується перед виконанням будь-яких процедур, пов'язаних із дослідженням.
2. Особи чоловічої та жіночої статі у віці від 18 до 60 років.
3. Хворі на ХРС з вираженістю загального впливу симптомів ХРС на якість життя більше за 5 балів за шкалою ВАШ.
4. Наявність клінічних симптомів ХРС (закладеність носа, ринорея/постназальне затікання, біль/дискомфорт в ділянці обличчя, погіршення нюху), причому вираженість симптомів «закладеність носа» та «ринорея/постназальне затікання» не менше 5 балів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), що відповідає частково контрольованому або неконтрольованому перебігу ХРС.
5. Негативний тест на вагітність у жінок дітородного періоду
6. Здатність пацієнта до адекватної співпраці у процесі дослідження.

Критерії виключення:

1. Відома з анамнезу індивідуальна чутливість до компонентів препарату;
2. Будь-які захворювання або стан порожнини носа та глотки, які можуть перешкоджати оцінці ефективності або безпеки (наприклад, викривлення носової перегородки та/або гіпертрофія носових раковин з порушенням носового дихання);
3. Будь-які клінічно значущі хронічні захворювання, які, на думку дослідника, можуть заважати оцінці в рамках дослідження або безпеки пацієнта;
4. Необхідність у призначенні нерекомендованих методів лікування під час проведення дослідження (антибактеріальні засоби, системні глюкокортикостероїди, назальні деконгестанти);

5. Вагітність, лактація;
6. Ділові або особистісні відносини з персоналом, який виконує клінічне дослідження, або спонсором клінічного дослідження;
7. Участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

Матеріали та методи

Відповідно до протоколу КД, залучені до дослідження пацієнти отримувати спрей назальний «ФЛУ-АЦИЛ рино» по три вприскування в кожен ніздрю три рази на день у вигляді монотерапії. Курс лікування для кожного пацієнта становив 10 діб.

Методи обстеження:

- оцінка суб'єктивних проявів ХРС в балах за шкалою ВАШ;
- оцінка об'єктивних проявів ХРС (риноскопія) в балах за шкалою назальних симптомів;
- оцінка ступеню загального впливу симптомів ХРС на якість життя за шкалою ВАШ;
- оцінка даних риноцитологічного дослідження до лікування та через 10 днів лікування;
- оцінка безпеки лікування через фіксацію небажаних явищ за період дослідження;
- оцінка переносимості лікування пацієнтом (надається в кінці лікування);
- тест на вагітність під час скринінгу для жінок репродуктивного віку.

Об'єктивні клінічні ознаки ХРС, які оцінюються лікарем після виконання риноскопії:

- Набряк слизової носа;
- Кількість секрету в порожнині носа; (ступінь вираженості ознаки визначається в балах за шкалою: 0 — відсутність ознаки, 1 — слабкий ступінь вираженості, 2 — помірний ступінь вираженості, 3 — значний ступінь вираженості).
- Характеристика вмісту в носових ходах (водянистий прозорий, прозорий слиз, мутний слиз, слизово-гнійний, гнійний).

Суб'єктивні клінічні ознаки ХРС, які оцінюються пацієнтом:

- Закладеність носа;
- Ринорея/постназальне затікання ринорея;
- Біль в ділянці обличчя/головний біль;
- Погіршення нюху.

Для контролю наведених вище чотирьох основних симптомів ХРС (EPOS 2020) використовували шкалу ВАШ (до КД залучались пацієнти, вираженість симптомів «закладеність носа» та

«ринорея/постназальне затікання» у яких складала не менше 5 балів за шкалою ВАШ, що відповідає частково контролюваному або неконтрольованому перебігу ХРС) [9].

Оцінка кожного симптому за шкалою ВАШ виконувалась самим пацієнтом, який відмічав відповідь на питання «Наскільки певний симптом пов'язаний з риносинуситом турбує Вас сьогодні?» на відрізок у 10 сантиметрів, де один сантиметр відповідає одному балу (рис. 2).

При цьому варіант відповіді «не турбує взагалі» приймається за 0 балів, а відповідь «дуже сильно турбує», приймається за 10 балів, як це рекомендовано у EPOS2020 та останній вітчизняній настанові «Риносинусити» [8, 9].

Оцінка ступеня загального впливу симптомів ХРС на якість життя

Оцінка ступеня загального впливу симптомів ХРС на якість життя пацієнтів в дослідженні також оцінювалась за шкалою ВАШ. Оцінка якості життя, що пов'язана з симптомами ХРС, за шкалою ВАШ виконувалась самим пацієнтом, який відмічав відповідь на питання «Наскільки симптоми ХРС впливають на вашу якість життя?» на відрізок у 10 сантиметрів, де один сантиметр відповідає одному балу (рис. 2).

Риноцитологічне дослідження

Зразок для риноцитологічного дослідження отримували за допомогою стерильної цитологічної цервікальної щітки (JS Medical Materials, Україна). Цитологічний матеріал збирали, рухаючи щітку вздовж середньої частини нижньої носової раковини, де знаходиться значна кількість клітин та спостерігається нормальне співвідношення війчастих та келихоподібних епітеліоцитів [38]. Щітку в процесі руху обертали з помірним тиском на поверхню слизової оболонки, щоб зібрати максимум клітинного матеріалу, що утворює назальний епітелій, та запальні клітини, які присутні у великій кількості при патологічних станах.

Щітку з матеріалом поміщали в мікропробірку типу Eppendorf із стерильним фізіологічним розчином натрію хлориду з наступним центрифугуванням при 500 об/хв протягом 5 хвилин, щоб отримати моношар клітин на предметному склі. Цитоцентрифування

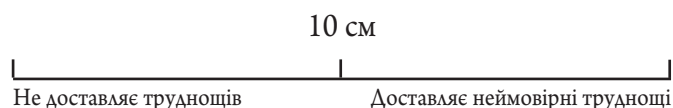


Рис. 2. Візуально-аналогова шкала для оцінки симптомів ХРС.

дозволяє отримати кращий розподіл клітин та якість слайдів, тим самим спрощуючи процедуру оцінювання і зменшуючи витрачений час [39]. Центрифугат наносили тонким, по можливості максимально рівномірним шаром на знежирене предметне скло, уникаючи повторного нанесення матеріалу на те саме місце. Отримані мазки фарбували за методом May-Grünwald-Giemsa (MGG). Фарбування MGG є найбільш широко використовуваним методом діагностичної назальної цитології, тому що епітеліоцити, запальні клітини (нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити), бактерії, спори і гіфи грибів та слиз легко забарвлюються [40].

Підготовлені скельця із пофарбованими зразками цитологічного матеріалу переглядали (щонайменше 30 полів при 40-кратному збільшенні) за допомогою світлового мікроскопа Primo Star, Carl Zeiss, Німеччина. Всі слайди переглядали під мікроскопом при 100, 400 та 1000 збільшеннях, підраховували запальні клітини, окремі епітеліоцити (зокрема, келихоподібні клітини), наявність мікрофлори та бактеріальних плівок. Згідно з рекомендаціями Meltzer E.O. et al (1988) та M. Gelardi et al. (2016) для оцінювання риноцитогам використовували критерії напівкількісної оцінки риноцитологічних зразків [41, 42].

Оцінка безпеки та переносимості застосування спрею назального «ФЛУ-АЦІЛ рино»

Оцінка безпеки лікування виконувалась шляхом фіксації побічних явищ (ПЯ) за період дослідження. Виявлення ПЯ проводилась на підставі скарг пацієнта та даних об'єктивного огляду.

Оцінка пацієнтом переносимості застосування спрею назального «ФЛУ-АЦІЛ рино» виконувалась пацієнтами в кінці лікування за наступною шкалою:

- Дуже хороша;
- Хороша;
- Погана;
- Дуже погана.

Для порівняння результатів до та після лікування за кількісними параметрами використано критерій Стюдента для залежних вибірок.

Результати та їх обговорення

Відповідно до запланованого до дослідження було залучено 17 жінок та 13 чоловіків з діагнозом «хронічний риносинусит» без наявності назальних поліпів у віці від 18 до 67 років, які мали частково контрольований або неконтрольований перебіг ХРС та готувались до хірургічного лікування. Усі

пацієнти закінчили повний курс призначеного 10-денного лікування і були залучені до аналізу ефективності та безпеки застосування назального спрею «ФЛУ-АЦІЛ рино».

Оцінка даних риноскопії (об'єктивних ознак ХРС) в динаміці дослідження

Після аналізу отриманих даних риноскопії в динаміці лікування виявлено поступове зниження вираженості об'єктивних ознак ХРС (набряк слизової носа та кількість секрету в порожнині носа) у залучених до дослідження пацієнтів (табл. 2).

На момент візиту «День 5» середній бал об'єктивних ознак ХРС зменшився статистично недостовірно у порівнянні з початковими даними. При підрахунку вираженості в балах об'єктивних ознак ХРС на 10-й день лікування виявлено статистично достовірно зменшення обох оцінених при риноскопії симптомів відносно показників до початку лікування. Така позитивна динаміка обумовлена відомою протинабряковою дією гіпертонічного розчину натрію хлориду та муколітичними властивостями спрею «ФЛУ-АЦІЛ рино», що корелює з відповідними літературними даними [12–15].

На початку дослідження характер ексудату в порожнині носа у більшості хворих на ХРС характеризувався як слизово-гнійний (40 %) та гнійний (33,3 %) (табл. 3).

Після 10-денного курсу застосування назального спрею «ФЛУ-АЦІЛ рино» спостерігалась позитивна динаміка, а саме у 36,7 % хворих ексудат вже виглядав як мутний слиз, а відсоток пацієнтів з вмістом гнійного та слизово-гнійного ексудату зменшився до 26,7 та 36,7 % відповідно (табл. 3). Такі позитивні зміни риноскопичних ознак ХРС що корелюють з відповідними літературними даними [12–15], можна пояснити відомою протинабряковою дією гіпертонічного розчину натрію хлориду та муколітичними властивостями N-ацетилцистеїну за рахунок деполімеризації мукопротеїнових комплексів і нуклеїнових кислот, які надають в'язкості ексудату.

Оцінка ефективності лікування в групах дослідження за результатами шкали назальних симптомів

Аналіз суб'єктивних симптомів виконувався на основі динаміки вираженості середнього балу окремих симптомів, оцінюваних за шкалою ВАШ (табл. 4). Серед оцінюваних суб'єктивних ознак ХРС (скарги пацієнтів) найбільше турбували пацієнтів такі симптоми як закладеність носа, ринорея та відчуття затікання слизу в носоглотку. Суттєво менший дискомфорт був пов'язаний з двома іншими

Таблиця 2. Об'єктивні ознаки ХРС в динаміці лікування

Об'єктивні ознаки ХРС	Середнє значення вираженості ознаки в балах			Рівень значущості (p)
	День 1-й	День 5-й	День 10-й	
Набряк слизової оболонки носа	2,233 ± 0,43*	2,033 ± 0,556	1,933 ± 0,583*	0,027*
Кількість секрету в порожнині носа	2,267 ± 0,521*	2,1 ± 0,548	1,933 ± 0,521*	0,016*

Примітка: * - $p < 0,05$ - порівняння даних День 1 та День 10.

Таблиця 3. Характер ексудату в порожнині носа в динаміці лікування

Характер ексудату в порожнині носа	Кількість пацієнтів (%)		
	1-й день	5-й день	10-й день
водянистий прозорий	0	0	0
прозорий слиз	0	0	0
мутний слиз	8 (26,7 %)	9 (30 %)	11 (36,7 %)
слизово-гнійний	12 (40 %)	11 (36,7 %)	11 (36,7 %)
гнійний	10 (33,3 %)	10 (33,3 %)	8 (26,7 %)

оцінюваними суб'єктивними ознаками (головний біль і відчуття болю або дискомфорту в ділянках обличчя, які відповідають проекції навколососових синусів та зниження нюху).

Відповідно до даних табл. 4, статистично достовірну відмінність має значення суб'єктивної ознаки «закладеність носа» у порівнянні середнього балу оцінки симптомів на початку лікування та на 10-добу лікування. Динаміка зменшення закладеності носа та об'єктивна ознака «набряк слизової порожнини носа» корелювали в процесі спостереження та слугували клінічним підтвердженням осмотичної протинабрякової дії гіпертонічного розчину натрію хлориду у складі назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино».

Позитивна динаміка також спостерігалась стосовно симптому «ринорея/постназальне затікання», причому різниця була статистично достовірною вже на 5-ту добу та підтверджувалась на 10-й день лікування. Кореляція з об'єктивною ознакою «кількість секрету в порожнині носа» була підтверджена між показниками на першу та десяту добу спостереження. Такий ефект лікування

можна пояснити муколітичними властивостями ацетилцистеїну, вміст якого у досліджуваному спреї становить 6 %.

Загалом в ході дослідження відмічено тенденцію до зменшення таких симптомів як «біль в ділянці обличчя/ головний біль» та «гіпосмія», однак статистичної достовірності під час оцінки на п'яту та десяту добу дослідження виявлено не було.

Оцінка ступеню загального впливу симптомів ХРС на якість життя пацієнтів за шкалою ВАШ

На 5-й та 10-й день лікування спостерігалась позитивна динаміка впливу симптомів ХРС на якість життя пацієнтів за оцінкою в балах ВАШ (табл. 5).

Однак статистичної достовірності різниця в балах ВАШ досягала тільки на десяту добу спостереження у порівнянні з оцінкою на момент візиту День 1. Таким чином, застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» протягом 10 днів сприяє суттєвому покращенню якості життя хворих на ХРС.

Результати риноцитологічного дослідження

На риноцитограмах хворих на ХРС на початку дослідження виявлені цитологічні ознаки інфекцій-

Таблиця 4. Суб'єктивні ознаки ХРС в динаміці лікування

Суб'єктивні ознаки ХРС	Середнє значення вираженості ознаки в балах			Рівень значущості (p)
	День 1	День 5	День 10	
Закладеність носа	6,43 ± 0,935**	6,07 ± 1,048	5,633 ± 0,999**	** $p < 0,01$ (0,002)
Ринорея/пост-назальне затікання	6,57 ± 0,935*,**	6,0 ± 1,05*	5,5 ± 1,106**	* $p < 0,05$ (0,031) ** $p < 0,001$ (0)
Біль в ділянці обличчя/ головний біль	3,37 ± 1,351	3,23 ± 1,331	3,27 ± 1,285	$p > 0,05$
Гіпосмія	2,53 ± 1,634	2,47 ± 1,432	2,37 ± 1,351	$p > 0,05$

Примітка: * — порівняння даних «День 1» та «День 5»; ** — порівняння даних «День 1» та «День 10».

Таблиця 5. Динаміка оцінки якості життя, пов'язаної з ХРС в динаміці спостереження (в балах ВАШ)

День дослідження	Середнє значення
День 1-й	6,1 ± 1,094*
День 5-й	5,633 ± 1,189
День 10-й	5,4 ± 1,102*

Примітка: * $p < 0,05$ (0.016) при порівнянні даних «День 1» та «День 10».

ного запального процесу різного ступеня вираженості, а саме збільшення вмісту нейтрофілів (від 2+ до 4+ відповідно до напівкількісної оцінки риноцитогам), присутність бактерій та/або спорів мікроміцетів, біоплівки (табл. 6, рис. 3) [41–42].

Виявлено порушення співвідношення війчастих епітеліоцитів та келихоподібних клітин до 2–1:1. Більшість клітин війчастого епітелію мали ознаки дегенеративних змін, що сприяє погіршенню мукоциліарного кліренсу та подальшому прогресуванню запального процесу.

У 6 пацієнтів на момент початку дослідження виявлено бактеріальні плівки (екзополісахаридні матриці, які є своєрідними оболонками, що гаранту-

ють патогенам більшу стійкість до лікарських засобів), які містили бактерії (5 риноцитогам) та/або спори грибів (табл. 6, рис. 6, рис. 7).

Після лікування відбувалось певне зміщення риноцитологічної картини у бік її нормальних характеристик, які властиві для нормального стану слизової оболонки порожнини носа. Зокрема, нами виявлено збільшення кількості війчастих епітеліоцитів та, відповідно, зменшення кількості келихоподібних клітин (табл. 6). Таким чином, співвідношення війчастих та келихоподібних клітин зміщалося до 2–3:1 (в нормі — 4–5:1) при вихідному співвідношенні 2–1:1 і, навіть, 1:2. Такі зміни корелювали із клінічними даними, а саме зі зменшенням кількості ексудату в порожнині носа та, відповідно, ринореї і постназального затікання. На рис. 8 на прикладі риноцитогам пацієнта С. після лікування продемонстровано цитологічну картину більш характерну для слизової оболонки носа у стані відновлення та наближення до нормального.

На риноцитограмах хворих на ХРС перед початком лікування спостерігалось суттєве підвищення відсоткового вмісту нейтрофілів, що, зокрема, характерно для бактеріального запалення.

Таблиця 6. Напівкількісна характеристика результатів риноцитологічного дослідження у хворих на ХРС в динаміці спостереження

Тип клітин/клас	Кількість пацієнтів (1-й день)	Кількість пацієнтів (10-й день)
Нейтрофіли*		
0 (немає)	0	0
+1/2 (поодинокі клітини)	0	0
+ 1 кілька розкиданих клітин або невеликих скупчень)	0	1 (3,3 %)
+2 помірна кількість клітин і більші скупчення	6 (20 %)	12 (40 %)
+3 Більші скупчення клітин, які, однак, не покривають всього поля зору	15 (50 %)	12 (40 %)
+4 Великі скупчення клітин, які, покривають все поле зору	9 (30 %)	5 (16,7 %)
Келихоподібні клітини**		
0-24% (немає, іноді до кількох клітин)	1 (3,33 %)	6 (20 %)
25-49% (помірна кількість)	14 (46,7 %)	16 (53,3 %)
50-74% (багато, легко помітні)	10 (33,3 %)	7 (23,3 %)
75-100% (велика кількість, можуть покривати все поле зору)	5 (16,7 %)	1 (3,33 %)
Спори бактерій і грибів		
0 (не видно)	0	0
1+ клас (окремі групи)	6 (20 %)	7 (23,3 %)
2+ (середня кількість)	11 (36,7 %)	13 (43,3 %)
3+ (добре видно)	9 (30 %)	8 (26,7 %)
4+ (багато, покривають усе поле зору)	4 (13,3 %)	2 (6,67 %)
Бактеріальні плівки		
+ присутні	6 (20 %)	4 (13,3 %)
– відсутні	24 (80 %)	26 (86,7 %)

Примітка: * — середнє значення клітин на 10 великих полів зору (HPF -high-power field, $\times 1000$); ** — співвідношення келихоподібних клітин до епітеліальних клітин, виражене у відсотках.

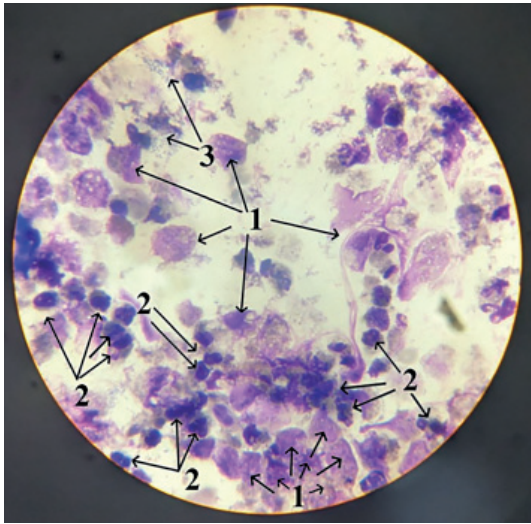


Рис. 3. 1 — залишки зруйнованих клітин, 2 — сегментоядерні лейкоцити (+3), 3 — кокова мікрофлора (+3).

Таблиця 7. Відсотковий вміст нейтрофілів в риноцитограмі хворих на ХРС в динаміці спостереження

Дні спостереження	Нейтрофільні гранулоцити (%) $M \pm m$
До лікування (День 1-й)	$68,333 \pm 10,739^*$ (55 – 94)
Після лікування (День 10-й)	$65,567 \pm 9,758^*$ (52 – 86)

Примітка: * — достовірність відмінностей для залежних вибірок (до та після лікування) — $p < 0,001$.

На момент візиту «День 10» виявлено статистично достовірне зниження відсотку нейтрофільних гранулоцитів у мазках-відбитках, що відповідає зниженню інтенсивності бактеріального запалення у порівнянні з результатами вихідних риноцитограм (табл. 6, 7).

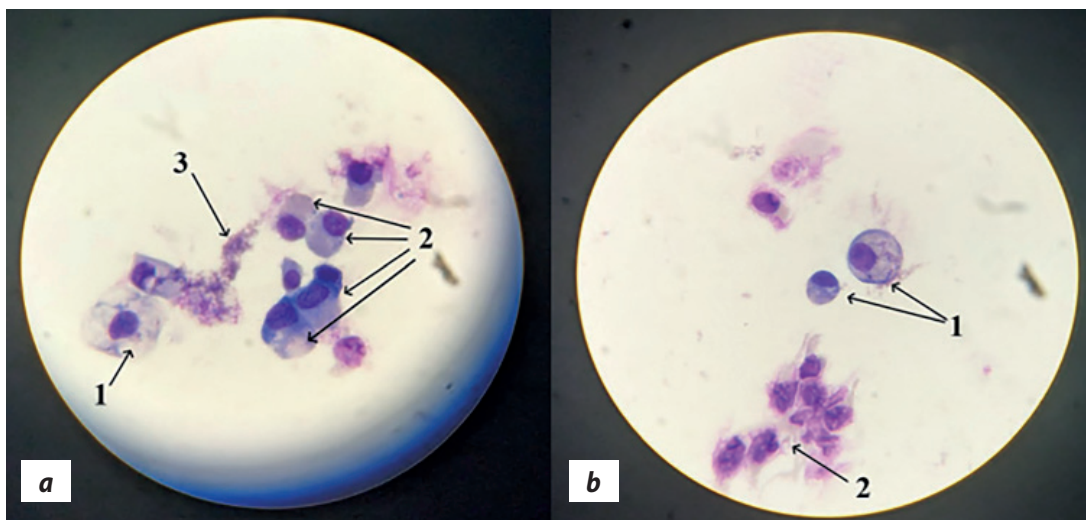


Рис. 4. а: 1 — клітина плоского епітелію, 2 — келихоподібні клітини, 3 — колонія кокової мікрофлори. б: 1 — келихоподібні клітини на різних стадіях дозрівання, 2 — клітини циліндричного епітелію в стадії цитолізу.

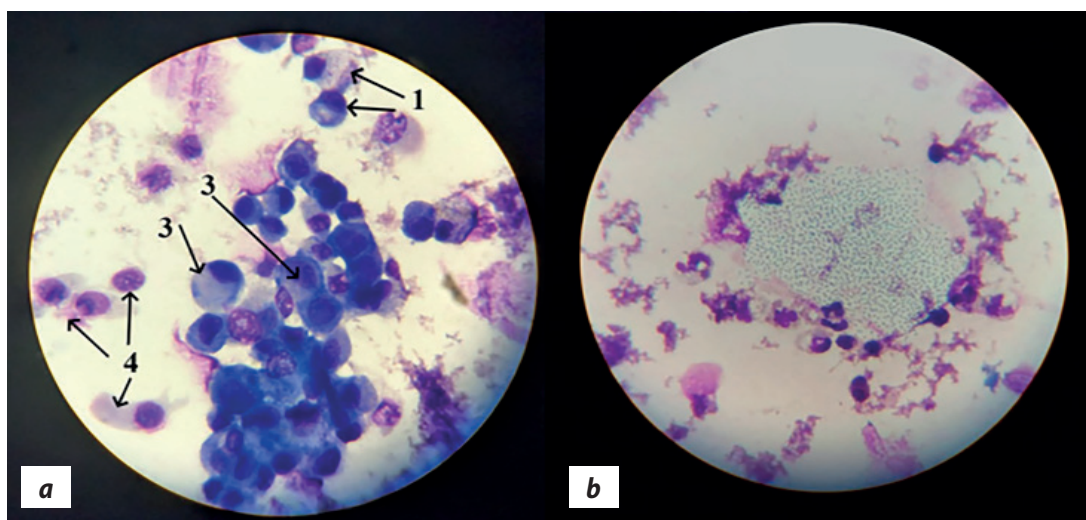


Рис. 5. а: 1 — молода келихоподібна клітина, 2 — келихоподібна клітина, з якої вийшов муцин, 3 — келихоподібні клітини, 4 — окремі клітини зрілого циліндричного епітелію. б: колонія кокової мікрофлори.

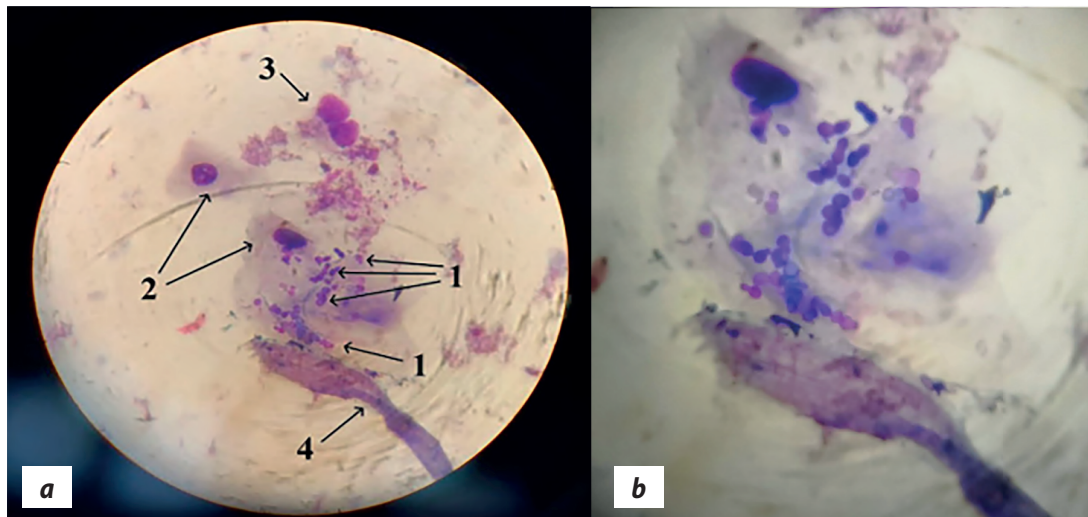


Рис. 6. а та б: 1 — спори дріжджеподібного гриба, 2 — клітини плоского епітелію з реактивними змінами, 3 — клітини циліндричного епітелію з реактивними змінами, 4 — біоплівка з коковою мікрофлорою.

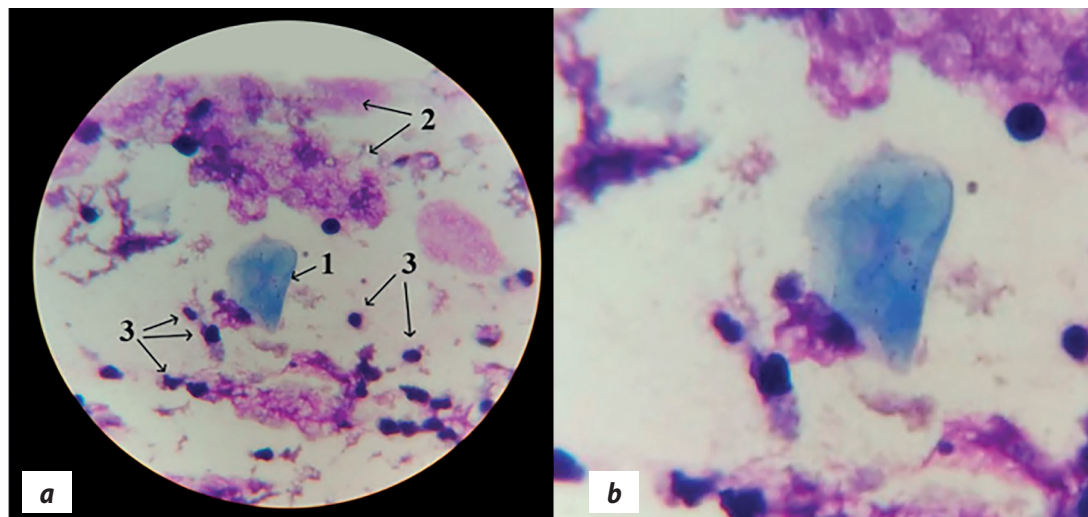


Рис. 7. а та б: 1 — біоплівка з коковою мікрофлорою, 2 — велика кількість слизу з залишками зруйнованих клітин епітелію, 3 — лейкоцити в значній кількості.

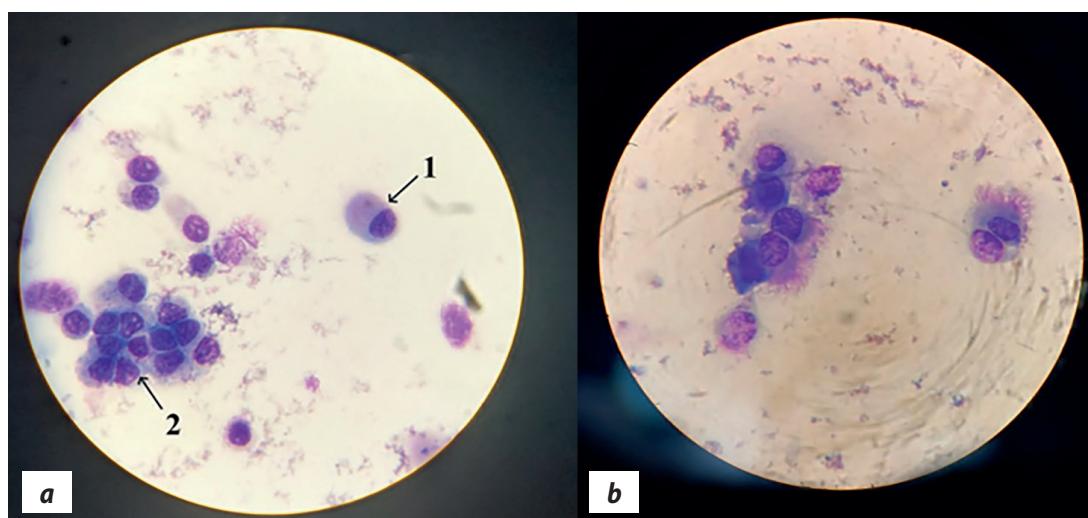


Рис. 8. а: 1 — шар нормального циліндричного епітелію, 2 — поодинокі келихоподібні клітини. б: клітини віїчастого епітелію.

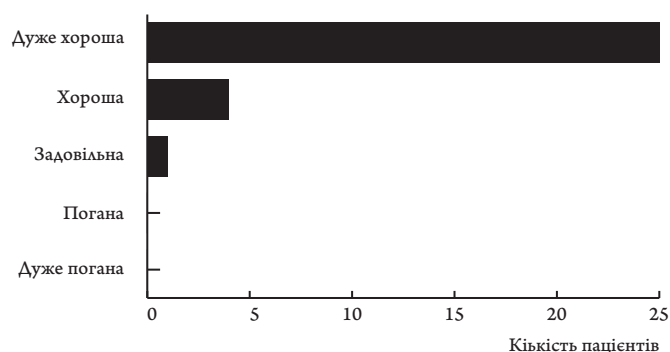


Рис. 9. Оцінка переносимості лікування в групах дослідження.

Покращення риноцитологічної картини на 10-й день спостереження пацієнтів у дослідженні також відображалось у зменшенні кількості патологічної мікрофлори (бактерій, грибкових спорів та гіфів), що відповідали класу 1+ (23,3 %) та 2+ (43,3 %) (Табл. 6).

За даними Gelardi M. et al. (2011), бактеріальні плівки, або так звані «інфекційні плями», при риноцитологічному дослідженні були знайдені у 7,6 % хворих на інфекційний риніт [40]. В нашому дослідженні перед початком застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» бактеріальні плівки було виявлено у 6 пацієнтів з ХРС (20 %) (рис. 6, 7; табл. 6). В риноцитограмах на 10-й день спостереження бактеріальні плівки були відсутні у двох з 6 пацієнтів, у яких вони були виявлені до лікування. Не було зареєстровано появи бактеріальних плівок в риноцитограмах пацієнтів, у яких вони були відсутні на початку спостереження. В опублікованих матеріалах експериментальних досліджень підтверджено, що АЦ ефективно впливає на біоплівки, до складу яких входять різні мікроорганізми, а також здатний перешкоджати утворенню біоплівки та сприяти її відшаровуванню та руйнуванню [24–29]. Однак, вплив застосування назального спрею з вмістом АЦ на бактеріальні плівки потребує подальшого вивчення на більшому клінічному матеріалі.

Оцінка безпеки застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» та його переносимості пацієнтами

Серед 30 хворих на ХРС, які були залучені до КД, зареєстровано 4 випадки, які розцінені як ПЯ. Четверо хворих повідомляли про дискомфорт у вигляді відчуття печіння у порожнині носа одразу після застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино». Відчуття печіння проходило самостійно протягом 2–7 хвилин і не потребувало додаткового

лікування. Така побічна дія спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» є відомою та передбачуваною і обумовлюється дією гіпертонічного розчину натрію хлориду на слизову оболонку порожнини носа. Всі чотири описані вище випадки побічної дії були розцінені пацієнтами як легкого ступеня важкості та не спонукали хворих до відмови від подальшого застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» до кінця курсу лікування. При риноскопії не було виявлено об'єктивних ознак, які могли би бути розцінені як випадок побічної дії у жодного пацієнта в дослідження.

На візиті «День 10» пацієнти оцінили переносимість лікування за критеріями описаними вище (рис. 9).

Таким чином, 83,3 % пацієнтів з ХРС при застосуванні назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» протягом 10 днів оцінили його переносимість як «дуже хорошу». Як задовільну оцінив переносимість спрею один пацієнт, у якого спостерігалась передбачувана побічна дія у вигляді печіння у порожнині носа легкого ступеню вираженості. Троє інших пацієнтів, яких також турбувало печіння у порожнині носа після застосування спрею, оцінили переносимість як «хорошу». Отже, зареєстровані в КД очікувані випадки побічної дії та позитивна характеристика пацієнтами переносимості досліджуваного засобу свідчить на користь підтвердження сприятливого профілю безпеки назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино».

Висновки

Застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» сприяє зменшенню вираженості суб'єктивних та об'єктивних ознак ХРС, при чому зниження вираженості ринореї та постназального затікання на 5-й та 10-й дні застосування спрею було статистично достовірним у порівнянні оцінкою до початку дослідження, а закладеність носа зменшувалась достовірно на 10-й день лікування. Кількість ексудату в порожнині носа зменшувалась достовірно наприкінці 10-денного курсу назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино». Також підтверджено покращення якості життя пацієнтів з ХРС, яке було статистично достовірним у порівнянні стану хворих до та після лікування за шкалою ВАШ.

За результатами риноцитологічного дослідження виявлено зменшення ознак запалення слизової оболонки носа хворих на ХРС, що підтверджено даними аналізу напівкількісної характеристики отриманих до та після лікування даних назальних цито-

грам. Так, спостерігалось зміщення співвідношення війчастих епітеліоцитів та келихоподібних клітин у бік нормальних показників, зменшення присутності мікрофлори та бактеріальних плівок. Після 10-денного застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» виявлено статистично достовірне зниження відсотку нейтрофільних гранулоцитів у назоцитограмах, що відповідає зниженню інтенсивності бактеріального запалення у порівнянні з вихідними даними назальної цитології.

Таким чином, завдяки кільком фізіологічним ефектам назального спрею, який містить гіпертонічний розчин натрію хлориду та N-ацетилцистеїну, а саме сприяння механічному видаленню патологічного ексудату та мікрофлори, протинабрякової осмотичної дії та покращенню мукоциліарного кліренсу, створюються умови для відновлення функцій слизової оболонки носа. Отже, ефективність та доцільність застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино», в комплексному лікуванні хворих на ХРС підтверджується за результа-

тами позитивної динаміки суб'єктивних та об'єктивних симптомів захворювання та риноцитологічного дослідження.

Переносимість застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино», яку 83,3 % пацієнтів з ХРС характеризували як «дуже хорошу», низька частота та легкий ступінь вираженості випадків побічної дії медичного виробу дозволяють характеризувати назальний спрей «ФЛУ-АЦИЛ рино» як засіб із сприятливим профілем безпеки.

Отже, застосування назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» в комплексній терапії хворих на ХРС може бути раціональним вибором, який сприяє зменшенню вираженості симптомів захворювання та покращенню якості життя хворих. Отримані обнадійливі клінічні та риноцитологічні результати застосування назального спрею з вмістом ацетилцистеїну, особливо стосовно впливу на бактеріальні біоплівки, мають бути вивчені у подальших дослідженнях на більшому клінічному матеріалі.

EFFICACY AND SAFETY ASSESSMENT OF NASAL SPRAY CONTAINING N-ACETYLCYSTEINE AND HYPERTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION IN CHRONIC RHINOSINUSITIS

I. V. Gogunska, D. D. Zabolotna, T. V. Smagina, V. I. Nesterchuk, N. V. Terekhova

State Institution «O. S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. The aim: to assess the efficacy and safety of nasal hypertonic saline solution with N-acetylcysteine in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis (CRS).

Methods. The study was conducted in accordance with the principles of the 1975 Declaration of Helsinki and its revision in 2000. The study protocol was approved by the local Committee on Bioethics and Deontology. The authors declare that there is no conflict of interest. The study involved 30 patients with partially controlled or uncontrolled CRS without the presence of nasal polyps. Patients were prescribed the nasal spray “FLU-ACYL Rino” three sprays in each nostril three times a day as monotherapy. The efficacy of treatment was assessed based on the analysis of subjective and objective signs of CRS, impact of CRS on the quality of patients' life using the VAS scale and nasal cytology results before and after treatment.

Results. The study demonstrated regression of objective and subjective clinical signs of CRS. The dynamics of the reducing in the feeling of nasal congestion and the objective sign of “swelling of the nasal mucosa” correlated during the study. The score of the symptom “rhinorrhea/postnasal drip” was significantly lower on the 5th day, which was confirmed on the 10th day of treatment. This effect of treatment can be explained by the mucolytic properties of acetylcysteine, the content of which in the studied spray is 6 %. The average VAS quality of life score on the 10th day was significant higher compared to baseline.

After treatment, there was a certain changes in the rhinocytological picture, in particular, the ratio of ciliated and goblet cells, towards the characteristics inherent in the normal nasal mucosa. At the end of treatment microflora (bacteria, fungal spores and hyphae) had a lower abundance then baseline. Bacterial biofilms were not revealed on 10th day in two of the 6 patients in whom it was detected before treatment.

Conclusions. The nasal spray “FLU-ACYL rhino” use contributes to the decreasing of subjective and objective CRS signs score and improving the quality of patients' life. The reduction in nasal mucosal inflammation was confirmed by semi-quantitative characteristics of nasal cytograms obtained before and after treatment. The tolerability of the nasal spray “FLU-ACYL rhino” in patients with CRS corresponds to a favorable safety profile. Therefore, “FLU-ACYL rhino” can be considered a rational choice for the treatment of patients with CRS. The encouraging clinical and rhinocytological results obtained with the nasal spray containing acetylcysteine should be confirmed in further studies.

Key words: chronic rhinosinusitis, N-acetylcysteine, hypertonic sodium chloride solution, nasal cytology.

REFERENCES

- Albu S. Chronic Rhinosinusitis – An Update on Epidemiology, Pathogenesis and Management. *J Clin Med*. 2020;9(7):2285. doi: 10.3390/jcm9072285.
- Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – An underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*. 2011;66:1216-1223. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x.
- 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. doi: 10.2500/aap.2019.40.4182.
- Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Greene JS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017;72:274-281. doi: 10.1111/all.13042.
- Schlosser RJ, Gage SE, Kohli P, Soler ZM. Burden of illness: A systematic review of depression in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30:250-256. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4343.
- Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113:104-109. doi: 10.1016/S0194-5998(95)70152-4.
- Rudmik L. Economics of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17:20. doi: 10.1007/s11882-017-0690-5.
- Dubrov S, Bezshapochnyy S, Dyeyeva YU. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi ta spetsializovanyy medychnoyi dopomohy. *Khronichnyy rynosynusyt* (Unified clinical protocol for primary and specialized medical care. Chronic rhinosinusitis). Available from: https://moz.gov.ua/uploads/10/50496-dn_1793_13102023_dod_2.pdf (last accessed 08.01.2025).
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Scadding G, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011995. doi: 10.1002/14651858.CD011995.pub2.
- Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution Laryngoscope. 1997;107(4):500-3. doi: 10.1097/00005537-199704000-00013.
- Lansley AB, Sanderson MJ, Dirksen ER. Control of the beat cycle of respiratory tract cilia by Ca²⁺ and cAMP. *Am J Physiol*. 1992;263(2 Pt 1):232-42. doi: 10.1152/ajplung.1992.263.2.L232.
- Casale M, Moffa A, Cassano M, Carinci F, Lopez MA, Trecca EMC, et al. Saline nasal irrigations for chronic rhinosinusitis: From everyday practice to evidence-based medicine. An update. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;32:2058738418802676. doi: 10.1177/2058738418802676.
- KeojampaBK, Nguyen MH, Ryan MW. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(5):679-82. doi: 10.1016/j.otohns.2004.05.026.
- Murugesan S, Sai V, Nithya. The Effects of N-Acetyl Cysteine on Nasal Mucociliary Clearance in Healthy Volunteers. *J Pharm Sci & Res*. 2015;7(10):885-887. doi: 10.4172/2161-119X.1000182.
- Lane CJ, Redding D, Gonzalez KA, Cardenas V, Boldogh I, Sur S. Topical N-acetyl cysteine (NAC) reduces late phase nasal symptoms following ragweed challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2):53. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.170.
- Dieeva J. The effect of “FLU-ACIL RINO” nasal spray on the course of the inflammatory process and recovery of patients after FESS. *Otorhinolaryngology*. 2021;6(4):43-50.
- Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol*. 2008;22:1-6. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3119.
- Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:169-174. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3462.
- Foreman A, Psaltis AJ, Tan LW, Wormald PJ. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:556-561. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3413.
- Blasi F, Page C, Rossolini GM, Pallecchi L, Matera MG, Rogliani P, et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2016;117:190-7. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
- Pérez-Giraldo C, Rodríguez-Benito A, Morán FJ, Hurtado C, Blanco MT, Gómez-García AC. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39:643-646.
- Quah SY, Wu S, Lui JN, Sum CP, Tan KS. N-acetylcysteine inhibits growth and eradicates biofilm of *Enterococcus faecalis*. *J Endod*. 2012;38:81-85. doi: 10.1016/j.joen.2011.10.004.
- Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol*. 2010;10:140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140.
- Olofsson AC, Hermansson M, Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69:4814-4822. doi: 10.1128/AEM.69.8.4814-4822.2003.
- Domenech M, García E. N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(2):e01992-16. doi: 10.1128/AAC.01992-16.
- Leite B, Gomes F, Teixeira P, Souza C, Pizzolitto E, Oliveira R. *Staphylococcus epidermidis* biofilms control by N-acetylcysteine and rifampicin. *Am J Ther*. 2013;20(4):322-8. doi: 10.1097/MJT.0b013e318209e17b.
- Lea J, Conlin AE, Sekirov I, Restelli V, et al. In vitro efficacy of N-acetylcysteine on bacteria associated with chronic suppurative otitis media. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43(1):20. doi: 10.1186/1916-0216-43-20.
- Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:991-996. doi: 10.1016/j.otohns.2006.03.001.
- Zanetti L, Valetti L, Bettoni L, Agostini S. Efficacy of a nasal spray containing N-acetylcysteine in hypertonic saline solution in the treatment of chronic rhinosinusitis, with early recurrence after Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Farmac*. 2019;18(3). doi: 10.23812/20-411.
- Wee JH, Park JH, Park MW, Choi YS, Jung HJ. Sinus Irrigation with N-Acetylcysteine after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Preliminary Report of a Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Diagnostics*. 2024;14:1678. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14151678>.
- Bezshapochnyy SB, Loburets VV, Loburets AV, et al. Peculiarities of nasal irrigation in acute viral rhinosinusitis. *World -med Biol*. 2020;16:007. doi: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-7-12.
- Maffezzoni E, Notargiacomo M, Agostini S, Gelardi M. Efficacy of a nasal spray containing N-acetylcysteine in hypertonic solution in the treatment of nonallergic chronic rhinitis with goblet cell metaplasia. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2020;34(6):2345-2352. doi: 10.23812/20-411-L.
- Gelardi M, Ciprandi G, Cassano M. Nasal cytology detects biofilms. *Med Pharm Rep*. 2021;94(2):267-268. doi: 10.15386/MPR-1990.
- Gelardi M, Giancaspro R, Cassano M. Biofilm in sino-nasal infectious diseases: the role nasal cytology in the diagnostic work up and therapeutic implications. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(4):1523-1528. doi: 10.1007/s00405-022-07748-2.
- Heffler E, Landi M, Caruso C, et al. Nasal cytology: Methodology with application to clinical practice and research. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(9):1092-1106. doi: 10.1111/cea.13207.
- Ciprandi G, Silvestri M. Standardization of nasal cytologic testing in the workup of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):213-216. doi: 10.1016/j.anai.2019.05.006.
- Gelardi M, Fiorella ML, Leo G, Incorvaia C. Cytology in the diagnosis of rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:50-52. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00634.x.
- Bartoli ML, Cristofani-Mencacci L, Scarano M, Nacci A, Latorre M, Bacci E, et al. Nasal Cytology: A Comparative Study of Two Different Techniques of Processing-Smeared versus Cytocentrifuged Slides. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:1640180. doi: 10.1155/2018/1640180.
- Gelardi M, Passalacqua G, Fiorella ML, Mosca A, Quaranta N. Nasal cytology: the “infectious spot”, an expression of a morphological-chromatic biofilm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(9):1105-9. doi: 10.1007/s10096-011-1198-x.
- Meltzer EO, Jalowsky AA. Nasal cytology in clinical practice. *Am J Rhinol*. 1988;2:47-54.
- Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, Landi M, Passalacqua G. Nasal cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clinical and Experimental Allergy*. 2016;46(6):785-792. doi: 10.1111/cea.12730.

Декларація етики. Під час збору, аналізу та оприлюднення даних забезпечено конфіденційність пацієнтів, які надали добровільну письмову згоду на використання їх даних у науковій публікації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ethics Declaration. During the collection, analysis, and publication of data, the confidentiality of patients who provided voluntary written consent to the use of their data in a scientific publication was ensured.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Цитування: Гогунська ІВ, Заболотна ДД, Смагіна ТВ, Нестерчук ВІ, Терехова НВ. Оцінка ефективності та безпеки застосування назального спрею з вмістом N-ацетилацysteїну та гіпертонічного розчину натрію хлориду при хронічному риносинуситі. Астма та алергія. 2025;24(2):20–33. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-2-20-33.

Cited: Gogunska IV, Zabolotna DD, Smagina TV, Nesterchuk VI, Terekhova NV. Efficacy and safety assessment of nasal spray containing N-acetylcysteine and hypertonic sodium chloride solution in chronic rhinosinusitis. Asthma and allergy (Ukraine). 2025;24(2):20–33. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-2-20-33. Ukrainian.

Відомості про авторів

І. В. Гогунська*

доктор мед.наук, професор
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломийченка НАМНУ»,
Лабораторія патофізіології та імунології, провідний науковий співробітник,
3, вул. Зоологічна, м. Київ, 03057, Україна.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6952-5057>.

Д. Д. Заболотна

доктор мед. наук,
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломийченка НАМНУ»,
відділ ринології та алергології з групою рентгенології,
3, вул. Зоологічна, м. Київ, 03057, Україна.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7807-8148>.

Т. В. Смагіна

кандидат мед.наук,
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф.О.С. Коломийченка НАМНУ»,
відділ ринології та алергології з групою рентгенології,
3, вул. Зоологічна, м. Київ, 03057, Україна.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8349-8275>.

В. І. Нестерчук

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломийченка НАМНУ»,
відділ ринології та алергології з групою рентгенології,
3, вул. Зоологічна, м. Київ, 03057, Україна.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9094-933X>.

Н. В. Терехова

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломийченка НАМНУ»,
лабораторія мікробіології,
3, вул. Зоологічна, м. Київ, 03057, Україна.
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3700-7584>.

Information about authors

I. V. Gogunska

Professor, Dr. Med. Sci, Professor
SI "Institute of Otolaryngology named after prof. O.S. Kolomyichenko NAMS of
Ukraine", Laboratory of Pathophysiology and Immunology,
3, Zoologichna str., Kyiv, 03057, Ukraine

D. D. Zabolotna

Dr. Med. Sci
SI "Institute of Otolaryngology named after prof. O.S. Kolomyichenko NAMS of
Ukraine", Rhinology and Allergology Department with Radiology Group,
3, Zoologichna str., Kyiv, 03057, Ukraine

T. V. Smagina

Ph. D.
SI "Institute of Otolaryngology named after prof. O.S. Kolomyichenko NAMS of
Ukraine" Rhinology and Allergology Department with Radiology Group,
3, Zoologichna str., Kyiv, 03057, Ukraine

V. I. Nesterchuk

Ph. D.
SI "Institute of Otolaryngology named after prof. O.S. Kolomyichenko NAMS of
Ukraine" Rhinology and Allergology Department with Radiology Group,
3, Zoologichna str., Kyiv, 03057, Ukraine

N. V. Terekhova

SI "Institute of Otolaryngology named after prof. O.S. Kolomyichenko NAMS of
Ukraine", laboratory of microbiology
3, Zoologichna str., Kyiv, 03057, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 17.04.2025 р.

Після доопрацювання / Revised: 31.04.2025 р.

Прийнято до друку / Accepted: 20.05.2025 р.