

### **РОЛЬ МІКРОБІОМУ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ТА МЕТААНАЛІЗ**

*Каф. оториноларингології (зав. – проф. Ю.В. Деєва)  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
(ректор – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.Л. Кучин)*

Хронічний риносинусит (ХРС) є одним із найпоширеніших захворювань верхніх дихальних шляхів, що вражає від 5 до 15% населення Європи та Сполучених Штатів Америки, а в азіатських країнах – приблизно 5,5-10% населення [1-3]. Це захворювання характеризується хронічним запаленням слизової оболонки порожнини носа та приносних пазух, що триває понад 12 тижнів, супроводжується такими симптомами як закладеність носа, виділення з порожнини носа, порушення нюху та відчуття тиску чи болю в ділянці обличчя [4]. ХРС не лише значно погіршує якість життя пацієнтів, але й створює суттєве економічне навантаження на систему охорони здоров'я, оскільки значна кількість хворих потребує хірургічного втручання, а майже половина з них – повторних операцій [5, 6].

Незважаючи на десятиліття досліджень, точний патогенез ХРС залишається предметом дискусій. Традиційно вважалося, що бактеріальна інфекція відіграє центральну роль у розвитку цього захворювання, проте сучасна парадигма пропонує багатфакторну етіологію [3, 6, 7]. На сьогоднішній день велику увагу привертає вивчення мікробіому носової порожнини та приносних пазух, як потенційного фактору, що впливає на розвиток та прогресування ХРС [8, 9].

З появою молекулярних методів дослідження, які дозволяють ідентифікувати

некультивовані мікроорганізми, наше розуміння мікробного пейзажу синопнального тракту істотно змінилося. Колись вважалося, що здорові приносні пазухи є стерильними, проте зараз ми знаємо, що вони населені різноманітними бактеріальними спільнотами [10, 11]. Культуронезалежні методи, засновані на секвенуванні 16S рРНК, виявляють набагато більше бактеріальних таксонів, ніж стандартні культуральні методи [12, 13]. У той час як культуральні методи зазвичай виявляють від 1 до 3 видів бактерій, молекулярні методи здатні виявити десятки й сотні видів у одному зразку [14].

Низка досліджень показала, що мікробіом пацієнтів з ХРС відрізняється від мікробіому здорових осіб, при цьому спостерігається зменшення бактеріального різноманіття та зміни у відносній чисельності певних видів бактерій [15-17, 40]. Зокрема, Abreu і співавтори продемонстрували, що зменшення різноманіття мікробіому та збагачення *Corynebacterium tuberculoearicum* може опосередковувати розвиток риносинуситу [18]. Інші дослідження вказують на потенційну роль *Staphylococcus aureus*, особливо його суперантигенів, у патогенезі ХРС з назальними поліпами [19, 20].

Особливий інтерес викликає концепція дисбіозу – порушення рівноваги мікробіому, що може призводити до переважання умовно-патогенних мікроорганізмів над комменсальними [21]. Однак, досі не встано-

влено, чи є дизбіоз первинною причиною ХРС, чи він розвивається вторинно внаслідок змін у місцевому середовищі, викликаних запаленням [22, 43].

Розуміння ролі мікробіому у розвитку ХРС має важливе значення для розробки нових підходів до діагностики та лікування. Традиційно ХРС лікують кортикостероїдами, іноді антибіотиками, а при неефективності медикаментозної терапії проводять хірургічне втручання [23]. Проте ефективність антибіотикотерапії при ХРС залишається сумнівною, а хірургічне лікування не завжди призводить до стійкої ремісії захворювання [24, 25, 48].

Цікаво, що дослідження мікробіому до та після ендоскопічної хірургії пазух показали, що, незважаючи на покращення симптомів, склад мікробіому може повертатися до передопераційного стану протягом кількох тижнів після операції [26]. Це свідчить про те, що мікробіом може бути стабільною характеристикою, притаманною конкретному індивіду, і його зміна потребує більш складних підходів, ніж просто усунення механічної обструкції або призначення антибіотиків.

Нещодавні дослідження також ідентифікували різні фенотипи ХРС на основі мікробного складу, що може мати важливе значення для персоналізованого підходу до лікування [27]. Зокрема, було виявлено, що певні патерни бактеріальної колонізації корелюють з імунологічними шляхами та клінічними проявами захворювання [28].

Таким чином, комплексне розуміння мікробіому при ХРС та його взаємодії з імунною системою може відкрити нові перспективи для розробки таргетної терапії, заснованої на модуляції мікробіому, а не на простому знищенні бактерій. Однак для досягнення цієї мети необхідно систематизувати наявні дані та визначити ключові характеристики мікробіому, що асоціюються з різними фенотипами ХРС.

Саме тому проведення систематичного огляду та метааналізу, спрямованих на визначення ролі мікробіому носової порожнини у патогенезі хронічного риносинуситу, є надзвичайно актуальним у контексті сучасних підходів до розуміння та лікування цього поширеного захворювання.

**Мета** – проаналізувати, систематизувати сучасні дані (2018-2025 рр.) щодо ролі мікробіому носової порожнини та приносних пазух у патогенезі хронічного риносинуситу та провести їх метааналіз.

### **Матеріали та методи**

Наше дослідження буде проведено згідно з рекомендаціями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Ми ретельно проаналізували сучасну наукову літературу щодо взаємозв'язку між мікробіомом носової порожнини та патогенезом хронічного риносинуситу, з особливим акцентом на окремі бактеріальні види.

### **Критерії включення та виключення**

#### **Критерії включення:**

- оригінальні дослідження, опубліковані з січня 2018 р. до березня 2025 р.;
- дослідження, що вивчають мікробіом носової порожнини у пацієнтів з ХРС;
- роботи, що аналізують кількісний та якісний склад мікробіоти носової порожнини;
- дослідження, що ідентифікують окремі патогенні види бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* та ін.);
- англomовні та україномовні публікації;
- дослідження на людях.

#### **Критерії виключення:**

- огляди, листи редактора, тези конференцій, описи клінічних випадків;
- дослідження на тваринних моделях;
- дослідження, що не містять даних про конкретні види бактерій;
- дослідження, що оцінюють тільки вірусну або грибову мікрофлору.

### **Стратегія пошуку**

Ми провели систематичний пошук за допомогою електронних баз даних: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Google Scholar.

Пошукові запити були адаптовані для кожної бази даних та задокументовані для забезпечення відтворюваності.

Так, для Академії Гугл запит виглядав таким чином:

"microbiome" "chronic rhinosinusitis" "pathogenesis" ("Staphylococcus aureus" OR "Streptococcus pneumoniae" OR "Haemophilus influenzae") -review -animal -mice -mouse -rat -rats

Для PubMed:

((microbiome[Title/Abstract] OR microbiota[Title/Abstract] OR "bacterial flora"[Title/Abstract] OR dysbiosis[Title/Abstract] OR bacteria[Title/Abstract]) AND ("chronic rhinosinusitis"[Title/Abstract] OR CRS[Title/Abstract] OR "chronic sinusitis"[Title/Abstract] OR rhinosinusitis[Title/Abstract]) AND (pathogenesis[Title/Abstract] OR etiology[Title/Abstract] OR pathophysiology[Title/Abstract] OR pathobiology[Title/Abstract] OR mechanism[Title/Abstract]) AND ("nasal cavity"[Title/Abstract] OR "nasal mucosa"[Title/Abstract] OR sinus[Title/Abstract] OR sinuses[Title/Abstract] OR sinonasal[Title/Abstract] OR nasal[Title/Abstract]) AND ("Staphylococcus aureus"[Title/Abstract] OR "Streptococcus pneumoniae"[Title/Abstract] OR "Haemophilus influenzae"[Title/Abstract] OR "Pseudomonas aeruginosa"[Title/Abstract] OR "Corynebacterium"[Title/Abstract] OR "Moraxella catarrhalis"[Title/Abstract] OR pathogens[Title/Abstract] OR bacterial[MeSH Terms]) AND ("2018/01/01"[Date - Publication] : "2025/03/16"[Date - Publication]) AND (English[Language] OR Ukrainian [Language]) NOT (review[Publication Type] OR "systematic review"[Publication Type] OR "meta-analysis"[Publication Type] OR "case report"[Publication Type] OR editorial [Publication Type] OR comment[Publication Type] OR letter[Publication Type]).

### **Відбір досліджень**

Два незалежні дослідники провели скринінг отриманих публікацій у два етапи:

- 1) перегляд назв та анотацій для виявлення потенційно релевантних досліджень;
- 2) детальний аналіз повних текстів статей, відібраних на першому етапі.

У випадку розбіжностей у рішеннях щодо включення дослідження, було залучено третього дослідника для досягнення консенсусу. Процес відбору буде візуалізовано

за допомогою діаграми PRISMA, яку зображено на рис. 1.

### **Оцінка якості досліджень**

Для оцінки методологічної якості включених досліджень було використано такі інструменти: Шкала Newcastle-Ottawa (NOS) для обсерваційних досліджень; Інструмент Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) для рандомізованих контрольованих досліджень

Оцінку якості проведено двома незалежними дослідниками, а розбіжності були вирішені шляхом обговорення з третім дослідником.

### **Екстракція даних**

З кожного включеного дослідження екстраговано таку інформацію:

- характеристики дослідження (автори, рік публікації, країна, дизайн);
- характеристики учасників (кількість, вік, стать, тип ХРС, супутні захворювання);
- методи дослідження мікробіому (культуральні методи, молекулярне секвенування, інші);
- дані про загальний склад мікробіому;
- дані про поширеність та кількісні показники конкретних патогенів: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium spp.*, *Moraxella catarrhalis*, Інші клінічно значущі патогени;
- взаємозв'язок між виявленими мікроорганізмами та клінічними особливостями ХРС;
- дані про антибіотикорезистентність виявлених патогенів (якщо доступно).

### **Статистичний аналіз**

Спочатку було проведено наративний синтез даних з усіх включених досліджень, систематизуючи інформацію про склад мікробіому при ХРС та роль окремих патогенів.

Для метааналізу використано такий підхід.

1. Розраховано узагальнені показники поширеності ключових патогенів при ХРС з відповідними 95% довірчими інтервалами (ДІ).

2. Проведено порівняння відносної частоти виявлення окремих бактеріальних видів між пацієнтами з ХРС та контрольною групою, розраховуючи відношення шансів (OR) з 95% ДІ.

3. Проведено аналіз підгруп для різних фенотипів ХРС (з поліпами та без поліпів).

4. Оцінено гетерогенність між дослідженнями за допомогою статистики  $I^2$  та Q-тесту. При значній гетерогенності ( $I^2 > 50\%$ ) використано модель випадкових ефектів.

Усі статистичні аналізи проведені за допомогою програмного забезпечення R-CharM CE, в оточенні Python з використанням пакетів pandas, numpy, matplotlib.pyplot, seaborn, scipy та math. Рівень статистичної значущості встановлено на  $p < 0,05$ .

### Оцінка якості доказів

Якість доказів для кожного основного результату була оцінена за допомогою системи GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations), яка класифікує якість доказів як високу, середню, низьку або дуже низьку, базуючись на: Ризику систематичної помилки; Непослідовності результатів; Опосередкованості доказів; Неточності; Публікаційній упередженості.

### Етичні аспекти

Оскільки наше дослідження є систематичним оглядом та метааналізом опублікованих даних, етичне схвалення не потрібне. Проте ми дотримувались всіх принципів академічної доброчесності при проведенні аналізу та підготовці рукопису.

### Результати

Систематичний пошук літератури відповідно до розробленої методології виявив 75 потенційно релевантних записів у електронних базах даних (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library та Google Scholar) за період з січня 2018 по березень 2025 р. Отримані результати були піддані багатоетапному процесу відбору згідно з рекомендаціями PRISMA, що відображено на рис. 1.

На першому етапі відбору, після оцінки заголовків публікацій, було виключено

40 досліджень як нерелевантних тематиці мікробіому носової порожнини при хронічному риносинуситі. Таким чином, для подальшого аналізу залишилось 35 потенційно підходящих робіт, що відповідали попередньо встановленим критеріям включення.

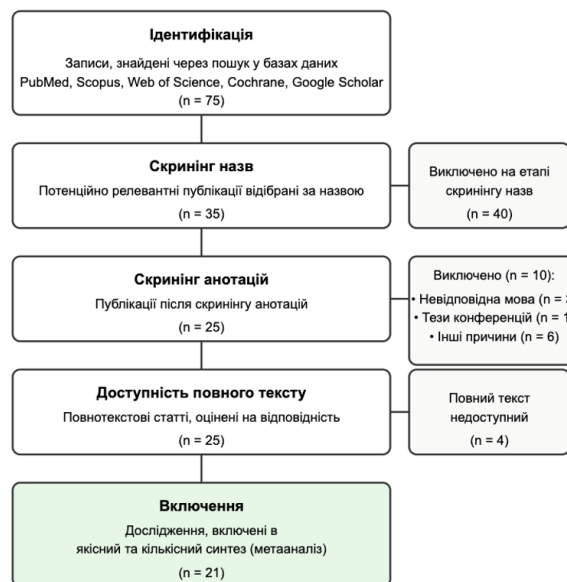


Рис. 1. Діаграма PRISMA.

Скринінг анотацій призвів до виключення ще 10 публікацій, з яких 3 не відповідали за критерієм мови (не були опубліковані англійською або українською мовами), 1 являла собою тези конференції, а 6 були виключені з інших причин, включаючи невідповідність методологічним вимогам та обмеженість даних щодо видового складу бактеріальної мікрофлори. Варто зазначити, що саме на цьому етапі здійснювалася ретельна оцінка дотримання включеними дослідженнями суворо встановлених параметрів методології.

Після перевірки доступності повнотекстових версій було виявлено, що 4 статті недоступні для детального аналізу, незважаючи на численні спроби отримати доступ через університетську бібліотеку та звернення до авторів. Отже, на фінальному етапі відбору для якісного та кількісного синтезу даних (метааналізу) було включено 21 дослідження, що повністю відповідали всім критеріям включення.

Таким чином, із початкової вибірки 75 публікацій тільки 28% ( $n=21$ ) статей виявились релевантними та методологічно при-

йнятними для подальшого аналізу. Відносно висока частка виключених досліджень (72%) свідчить про специфічність тематики та необхідність дотримання суворих критеріїв відбору для забезпечення надійності результатів метааналізу.

Відібрані 21 дослідження становлять основу для подальшого аналізу ролі мікробіому носової порожнини у патогенезі ХРС та дозволять оцінити поширеність ключових патогенів, їх взаємозв'язок із клінічними особливостями захворювання, а також потенційні механізми патогенезу, опосередковані мікробіотою.

### **Оцінка якості досліджень та екстракція даних**

При аналізі оцінки якості досліджень за шкалою Newcastle-Ottawa було виявлено 19 обсерваційних досліджень, зведені дані якості яких наведено в табл. 1.

Аналіз оцінок демонструє загалом високу методологічну якість більшості включених досліджень. Із 19 оцінених робіт, 12 досліджень (63,2%) отримали 8 балів із максимальних 9, що вказує на низький ризик систематичної помилки. Ще 6 досліджень (31,6%) отримали 7 балів, що також свідчить про достатньо високу їх якість. Лише одне дослідження (Vaughn et al., 2019) мало відносно низьку оцінку – 4 бали, що свідчить про наявність суттєвих методологічних обмежень [36].

Варто зазначити, що всі дослідження отримали максимальну оцінку за критерієм репрезентативності вибірки пацієнтів з хронічним риносинуситом, що підвищує зовнішню валідність отриманих даних. Майже всі дослідження (18 із 19) продемонстрували належний підхід до вибору контрольної групи, що є важливим аспектом для порівняльних аналізів у контексті вивчення мікробіому носової порожнини.

При цьому спостерігались певні обмеження у критерії "Адекватність подальшого спостереження", де 7 досліджень (36,8%) не отримали максимальної оцінки. Це може вказувати на відсутність достатньо тривалого періоду спостереження або значний відсоток втрачених для подальшого спостереження пацієнтів, що потенційно може впливати на оцінку довгострокових

аспектів зв'язку між мікробіомом носової порожнини та перебігом хронічного риносинуситу.

Загалом, висока методологічна якість більшості включених досліджень (94,7% досліджень мають оцінку 7 балів і вище) дозволяє з достатньою впевненістю інтерпретувати результати проведеного метааналізу щодо ролі мікробіому носової порожнини у патогенезі хронічного риносинуситу.

Варто зауважити, що окрім обсерваційних досліджень до даного систематичного огляду та метааналізу також було включено 2 РКД, які було оцінено з допомогою Cochrane Risk of Bias 2. Узагальнені дані наведені в табл. 2. Отримані дані свідчать про суттєві відмінності у методологічній якості між двома оціненими дослідженнями – РКД. Дослідження Dobretsov et al. (2021) [49] демонструє загалом прийнятну якість із загальною оцінкою "Деякі занепокоєння". Це дослідження має низький ризик систематичної помилки за більшістю доменів, включаючи процес рандомізації, відсутність даних про результати, вимірювання результатів та вибір звітних результатів. Єдиною областю, що викликає певні занепокоєння, є відхилення від запланованих втручань, що могло потенційно вплинути на отримані результати.

Натомість, дослідження de Bonnecaze et al. (2018) [48] характеризується значно вищим ризиком систематичної помилки із загальною оцінкою "Високий ризик". Ключовою проблемою цього дослідження є високий ризик упередженості у процесі рандомізації, що є фундаментальним компонентом методологічної якості РКД.

Важливо відзначити, що обидва дослідження продемонстрували низький ризик щодо відсутності даних про результати та вимірювання результатів, що є позитивним аспектом їхньої методології. Це свідчить про належний підхід до збору та аналізу даних, незважаючи на інші методологічні обмеження.

Щодо загального опису відібраних досліджень, то ці дані наведено в табл. 3. Представлена таблиця містить детальний опис 21 дослідження, включеного до метааналізу, що дозволяє оцінити їх різноманітність та методологічні особливості у ви-

вченні мікробіому носової порожнини при ХРС.

Часовий діапазон досліджень охоплює період з 2018 по 2024 р., що відображає сучасний стан наукових знань у цій галузі. Географічний розподіл досліджень досить широкий, включаючи роботи з Азії (Китай, Південна Корея, Японія), Європи (Франція, Німеччина, Бельгія, Сербія, Туреччина), Північної Америки (США, Канада) та Океанії (Австралія, Нова Зеландія), що забезпечує гарну репрезентативність даних з огляду на можливі регіональні відмінності у структурі мікробіому.

З точки зору дизайну досліджень, більшість робіт представлена обсерваційними дослідженнями: перехресними (крос-секційними), проспективними та ретроспективними. У метааналіз також включено два рандомізованих контрольованих дослідження (РКД) – Renteria et al. (2020) [37] та Dobretsov et al. (2021) [49].

Розмір вибірок значно варіює між дослідженнями – від малих груп (15 пацієнтів у de Bonnecaze et al., 2018 [48]) до відносно великих когорт (290 учасників у De Boeck et al., 2019, [34]), що впливає на статистичну потужність окремих досліджень. Загальна кількість учасників у всіх дослідженнях складає понад 1500 осіб, що є суттєвим обсягом для метааналізу.

Характеристика груп пацієнтів демонструє увагу дослідників до різних фенотипів ХРС: більшість досліджень окремо розглядають ХРСзНП та ХРСбезНП, що важливо для виявлення можливих відмінностей у складі мікробіому та патогенезі цих підтипів захворювання. У значній кількості досліджень (14 з 21) також включені контрольні групи, які сформовані із умовно здорових осіб, що дозволяє порівнювати мікробіом при патології та в нормі.

Методології дослідження мікробіому в проаналізованих роботах характеризуються високою технологічністю. Переважна більшість досліджень (17 з 21) використовували молекулярно-генетичні методи, зокрема секвенування 16S рРНК різними платформами (Illumina MiSeq, ONT), що забезпечує детальнішу характеристику мікробіому порівняно з традиційними культуральними методами. При цьому, 6 досліджень

застосовували класичні або модифіковані культуральні методи як основні або додаткові, що дозволяє отримувати дані про життєздатні мікроорганізми. Деякі дослідження використовували комбіновані підходи, що підвищує комплексність аналізу.

Варто відзначити, що кілька досліджень (Dellière et al., 2021 [38]; Connell et al., 2024 [42]) додатково аналізували грибовий компонент мікробіому за допомогою ITS-секвенування, що розширює розуміння мікробних взаємодій при ХРС.

Аналіз таксономічного складу на рівні типів демонструє переважання *Firmicutes*, *Actinobacteria* та *Proteobacteria* у всіх досліджених групах, проте їх співвідношення відрізняється між пацієнтами з ХРС та здоровими суб'єктами. У пацієнтів з ХРСзНП спостерігається підвищений вміст *Firmicutes* (до 55,49% за Gan et al., 2019) [41], тоді як у пацієнтів з ХРСбезНП відзначається підвищена кількість *Proteobacteria* (30,65% за Gan et al., 2021) [39].

На рівні роду найбільш поширеними виявились *Staphylococcus* та *Corynebacterium*, які присутні майже в усіх досліджуваних групах. Однак варто відзначити, що відносна чисельність *Corynebacterium* зазвичай знижена у пацієнтів з ХРС порівняно з контрольними групами (9,84% проти 20,35% за Gan et al., 2019) [41]. Цікаво, що рід *Dolosigranulum* частіше виявляється у здорових суб'єктів, що може свідчити про його потенційну протективну роль.

Видовий склад характеризується домінуванням потенційних патогенів, зокрема *Staphylococcus aureus*, який виявляється з високою частотою у пацієнтів з усіма формами ХРС (від 11,0 до 91,9%). Також значущими виявляються *Haemophilus influenzae*, особливо у дітей (Park et al., 2020) та при риносинуситі з грибовим тілом (Dellière et al. [38]), а також *Pseudomonas aeruginosa* при ХРСбезНП [33].

Ключовою закономірністю, яка простежується у багатьох дослідженнях, є знижена мікробна різноманітність у пацієнтів з ХРС порівняно з контрольними групами. Rom et al. (2019) виявили позитивну кореляцію між тяжкістю захворювання та низькою бактеріальною різноманітністю, що

підкреслює важливість цього параметра [31].

Різні фенотипи ХРС характеризуються специфічними мікробними профілями: алергічний грибовий ХРС демонструє найвищий ступінь дизбіозу з домінуванням *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* та *Streptococcus pneumoniae*; однобічний гнійний ХРС характеризується підвищеною наявністю анаеробних бактерій; а еозинофільний та нееозинофільний ХРСзНП відрізняються за наявністю специфічних бактеріальних таксонів.

Вікові особливості мікробіому також чітко простежуються: у дітей з ХРС домінує *Haemophilus* (26,8%), тоді як у дорослих переважає *Corynebacterium* (25,1%), що може обумовлювати відмінності у клінічних проявах та відповіді на лікування. Більш детальний аналіз отриманих даних наведено в табл. 4.

Крім дослідження бактеріальних агентів нами було проаналізовано і грибовий компонент. Так, різні форми ХРС характеризуються специфічним складом грибкового мікробіому. При алергічному грибовому ХРС (Connell et al.) спостерігається висока частота інвазії потенційно патогенних грибів роду *Malassezia* (45,0%), *Curvularia* (18,5%) та *Aspergillus* (16,8%) [42]. Натомість, у пацієнтів з ХРС з поліпами без алергічного компонента виявлено домінування грибів роду *Malassezia* (84,9%) при практичній відсутності *Aspergillus* та демаціаційних грибів, що вказує на переважно коменсальний характер грибкового мікробіому.

Риносинусит з грибковим тілом характеризується абсолютним переважанням грибів роду *Aspergillus* (89,5%), а також присутністю *Malassezia*, *Scedosporium* та *Hormographiella* [38]. Цікаво, що методологічні особливості суттєво впливають на виявлення грибів – мікроскопія була позитивною у 97,3% випадків, тоді як культуральні дослідження – лише у 31,6%.

Дослідження Wei et al. виявило більшу частоту виявлення грибів у пацієнтів з ХРС без назальних поліпів (9,0%) порівняно з ХРС з поліпами (3,7%) та контрольною групою (2,0%), що може вказувати на потенційно різну роль грибів у патогенезі різних фенотипів ХРС [46]. Більше того, у дослі-

дженні Takeda et al. було виявлено імунологічну реактивність до грибкових антигенів: зокрема, ідентифіковано клон IgE, специфічний до *Candida albicans*, що підтверджує можливість залучення грибів у розвиток алергічних механізмів при ХРС [44]. Зведені дані щодо наявності певних грибів наведено в табл. 5.

При аналізі взаємозв'язків мікробіоти носової порожнини з клінікою ХРС було виявлено чіткий зв'язок між мікробним різноманіттям та тяжкістю захворювання. Rom et al. (2019) виявили зворотну кореляцію між мікробним «багатством» та тяжкістю запалення ( $p < 0,01$ ), а також тканинною еозинофілією ( $p < 0,01$ ) [31]. Подібні результати були отримані Koeller et al., які підтвердили зниження бактеріального різноманіття у пацієнтів з ХРС без поліпів ( $p < 0,01$  для носової порожнини і  $p < 0,001$  для носоглотки) [35]. В цілому отримані результати відображено в табл. 6.

Примітно, що певні бактеріальні таксони корелюють з клінічними проявами ХРС. Gan et al. [41] виявили позитивну кореляцію між показниками Lund-Mackay та кількістю *Lactobacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Clostridium* і *Enterococcus* ( $p < 0,05$ ). Zhu et al. [29] встановили негативну кореляцію між *Corynebacterium propinquum* та рівнями прозапальних цитокінів, що свідчить про потенційний захисний ефект цього коменсала.

Особливо варто відзначити роль *Staphylococcus aureus* у патогенезі еозинофільного запалення. Wei et al. (2018) продемонстрували, що *Staphylococcus aureus* частіше зустрічається у пацієнтів із підвищеним відсотком еозинофілів (17,2% проти 3,3%,  $p = 0,011$ ), тоді як *Staphylococcus epidermidis* переважає у підгрупі з нормальним відсотком еозинофілів (29,5% проти 10,9%,  $p = 0,009$ ) [46]. Ці дані узгоджуються з результатами Wagner Mackenzie et al. (2019), які виявили значущу позитивну кореляцію між *Staphylococcus aureus* і загальним бактеріальним навантаженням при ХРС з назальними поліпами ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,001$ ) [30].

Важливим є спостереження Kim et al. (2020) щодо зв'язку між бактеріальним складом та імунними механізмами: зниження відносної кількості *Anaerococcus* у паціє-

нтів з еозинофільним ХРС ( $p = 0,010$ ) негативно корелювало з популяціями IL-2, що продукують IL-5 ( $r = -0,332$ ,  $p = 0,055$ ) та рівнями IL-5 у тканинах ( $r = -0,420$ ,  $p = 0,010$ ) [40].

Наявність грибково-бактеріальних взаємодій підтверджується даними Dellièrre et al., які виявили значно вищу поширеність грибів роду *Haemophilus* у пацієнтів з грибковим шаром ( $p < 0,001$ ) та можливу взаємодію між *Aspergillus fumigatus* та *Haemophilus influenzae* [38].

Імунологічні дослідження, проведені Takeda et al., виявили, що близько 20% ізольованих IgE антитіл з назальних поліпів специфічно розпізнають поверхневі детермінанти назальних бактерій, а у пацієнтів з ХРСзНП спостерігається посилені Th2-відповідь на *Streptococcus pyogenes* ( $p < 0,01$ ) [44].

Цікавим, з точки зору клініцистів, виявився аналіз впливу різних лікувальних підходів на мікробіом носової порожнини у пацієнтів з ХРС, з узагальненням якого можна ознайомитись в табл. 7. Так, аналіз фармакологічних втручань демонструє їх значний вплив на мікробний склад. Дослідження Renteria et al. (2020) показало, що тривала терапія азитроміцином (3 рази на тиждень протягом 3 місяців) призводить до суттєвого зниження колонізації *S. aureus* ( $p < 0,01$ ), хоча клінічні наслідки цих змін не були оцінені [37]. Подібні результати отримані de Bonnecaze et al. (2018) при застосуванні триметоприму/сульфаметоксазолу, що супроводжувалося зниженням мікробного навантаження та значним покращенням показників SNOT-22 (з 67,2 до 35,5,  $p < 0,0005$ ) [48].

Особливий інтерес представляє дослідження Dobretsov et al. (2021), яке оцінювало ефективність інноваційного підходу – застосуванню інтраназального гелю з бактеріофагами [49]. Це втручання призвело до зниження загальної кількості мікроорганізмів, особливо *Streptococcus* і *Enterobacteriaceae*, що супроводжувалося зменшенням прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  та IL-8. Дані свідчать про перспективність бактеріофажової терапії як альтернативного підходу до лікування ХРС в умовах зростаючої антибіотикорезистентності.

Щодо хірургічних втручань, результати досліджень виявляють неоднозначний вплив на мікробіом. Koutsourelakis et al. (2018) виявили, що після антростомії верхньощелепного синуса мікробіота демонструє низьку стабільність (індекс Jaccard лише  $24,5 \pm 10,6\%$ ) і швидко повертається до передопераційного стану [43]. Це узгоджується з даними дослідження, проведеного De Boeck et al., де було виявлено лише незначні відмінності в мікробіомі пацієнтів з ХРСбезНП, які мали в анамнезі функціональну ендоскопічну хірургію пазух ( $p = 0,043$ ) [34].

Також цікаві закономірності виявлено Wei et al. (2018): пацієнти з ХРС з поліпами після ендоскопічної хірургії мали нижчу частоту виділення коагулазо-негативних стафілококів (13,6% проти 30,1%,  $p = 0,050$ ) і вищу частоту *Pseudomonas aeruginosa* (16,2% проти 3,2%,  $p = 0,024$ ) [46]. Враховуючи патогенність *Pseudomonas aeruginosa*, ці дані можуть мати важливе клінічне значення. Особливо вагомими є результати Kim et al. (2020), які встановили зв'язок між зниженням відносної кількості певних бактерій (*Corynebacterium*, *Anaerococcus* і *Tepidimonas*) після ендоскопічної хірургії синусів та субоптимальними клінічними результатами ( $p < 0,05$ ) [40]. Це підкреслює потенційну прогностичну роль мікробіомного профілю для оцінки ефективності хірургічного втручання.

Особливої уваги заслуговує аналіз антибіотикорезистентності (табл. 8). Незважаючи на обмежену кількість досліджень, які оцінювали резистентність патогенів, отримано досить важливі дані. Відтак, дослідження Božić et al. (2018) демонструє значний рівень резистентності *Staphylococcus aureus* до пеніциліну, що спостерігався у всіх виділених штамів, тоді як приблизно 21% штамів (3/14) проявляли резистентність до еритроміцину та кліндаміцину [45]. Особливо тривожними є дані щодо *Staphylococcus epidermidis*, де 23,5% штамів (4/17) виявились метицилін-резистентними, та *Pseudomonas aeruginosa*, де всі ізоляти (4/4) були резистентними до піперациліну, а 50% (2/4) – до комбінації піперацилін/тазобактам. Wagner Mackenzie et al. (2021) також виявили високий рівень резистентності

*Staphylococcus aureus* до пеніциліну (83,3%, 15/18 ізолятів), помірний рівень резистентності до еритроміцину (16,7%, 3/18), та поодинокі випадки резистентності до флуклоксациліну та доксицикліну. Метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) був ідентифікований в одному випадку [32]. Примітно, що дослідники не виявили статистично значущої асоціації між антибіотикорезистентністю та діагнозом ХРС. Також, важливими є спостереження щодо динаміки антибіотикорезистентності під час лікування. Дослідження de Bonnecaze et al. (2018)

[48] і Renteria et al. (2020) [37] не виявили розвитку нової резистентності під час курсів триметоприму/сульфаметоксазолу та азитроміцину відповідно, що є обнадійливим з точки зору безпеки тривалої антибіотикотерапії при ХРС. Проте у дослідженні Renteria et al. (2020) був зафіксований один випадок метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* серед 7 штамів, виділених після курсу азитроміцину [37].

Зі всіма згаданими таблицями з узагальненням даних можна ознайомитись нижче (табл. 1-8).

Таблиця 1

Оцінка якості досліджень за шкалою Newcastle-Ottawa (NOS) для обсерваційних досліджень

| Дослідження                  | Рік  | Репрезентативність | Вибір контроль | Визначення випадків | Визначення контроль | Порівняльність | Оцінка результату | Адекватність подальшого спостереження | Загальна оцінка (0-9) |
|------------------------------|------|--------------------|----------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Gan et al. [41]              | 2019 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| Renteria et al. [37]         | 2020 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| Rom et al. [31]              | 2019 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| Božić et al. [45]            | 2018 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ☆                                     | 7                     |
| Gan et al. [39]              | 2021 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| Ulusoy et al. [47]           | 2021 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ☆                                     | 7                     |
| Park et al. [33]             | 2020 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ☆                                     | 7                     |
| Connell et al. [42]          | 2024 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| Koeller et al. [35]          | 2018 | ★                  | ★              | ★★                  | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| Dellièvre et al. [38]        | 2021 | ★                  | ★              | ★★                  | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| Zhu et al. [29]              | 2023 | ★                  | ★              | ★★                  | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| De Boeck et al. [34]         | 2019 | ★                  | ★              | ★★                  | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| Takeda et al. [44]           | 2019 | ★                  | ★              | ★★                  | ★                   | ★              | ★                 | ★                                     | 7                     |
| Kim et al. [40]              | 2020 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| Koutsourelakis et al. [43]   | 2018 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ★                                     | 8                     |
| Wagner Mackenzie et al. [32] | 2021 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ☆                                     | 7                     |
| Vaughn et al. [36]           | 2019 | ★                  | ☆              | ★                   | ☆                   | ★              | ★                 | ☆                                     | 4                     |
| Wagner Mackenzie et al. [30] | 2019 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ☆                                     | 7                     |
| Wei et al. [46]              | 2018 | ★                  | ★              | ★                   | ★                   | ★★             | ★                 | ☆                                     | 7                     |

Таблиця 2

**Оцінка якості досліджень за інструментом Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2)  
для рандомізованих контрольованих досліджень**

| Дослідження              | Рік  | Процес рандомізації | Відхилення від запланованих втручань | Відсутні дані про результати | Вимірювання результатів | Вибір звітних результатів | Загальний ризик упередженості |
|--------------------------|------|---------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Dobretsov et al. [49]    | 2021 | Низький ризик       | Деякі занепокоєння                   | Низький ризик                | Низький ризик           | Низький ризик             | Деякі занепокоєння            |
| de Bonnecaze et al. [48] | 2018 | Високий ризик       | Деякі занепокоєння                   | Низький ризик                | Низький ризик           | Деякі занепокоєння        | Високий ризик                 |

Таблиця 3

**Характеристики досліджень**

| Дослідження              | Рік  | Країна         | Дизайн                                | К-ть учасників | Групи пацієнтів                                                                                                                         | Метод дослідження мікробіому                                                                                        |
|--------------------------|------|----------------|---------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gan et al. [41]          | 2019 | Китай          | Перехресне дослідження                | 86             | 59 ХРС з поліпами, 27 контроль                                                                                                          | 16S rRNA-таргетне секвенування Illumina MiSeq                                                                       |
| Renteria et al. [37]     | 2020 | Канада         | Подвійне сліпе РКД                    | 36             | ХРС (терапія азитроміцином порівняно з плацебо)                                                                                         | 16S rRNA-секвенування                                                                                               |
| Rom et al. [31]          | 2019 | Австралія      | Перехресне дослідження                | 89             | 52 ХРС, 37 контроль                                                                                                                     | 16S rRNA-секвенування                                                                                               |
| Božić et al. [45]        | 2018 | Сербія         | Обсерваційне дослідження              | 48             | ХРС з поліпами                                                                                                                          | Мікротитраційний метод визначення МІК                                                                               |
| Gan et al. [39]          | 2020 | Китай          | Перехресне дослідження                | 147            | 77 ХРС з поліпами, 36 ХРС без поліпів, 34 контроль                                                                                      | 16S rRNA-секвенування                                                                                               |
| Ulusoy et al. [47]       | 2021 | Туреччина      | Проспективне обсерваційне дослідження | 30             | ХРС з поліпами                                                                                                                          | Культуральний метод                                                                                                 |
| Dobretsov et al. [49]    | 2021 | -              | Подвійне сліпе РКД                    | 40             | ХРС з поліпами (бактеріофаги порівняно з плацебо)                                                                                       | Культуральний метод                                                                                                 |
| de Bonnecaze et al. [48] | 2018 | Франція        | Проспективне дослідження              | 15             | ХРС з гнійними виділеннями                                                                                                              | Культуральний метод                                                                                                 |
| Park et al. [33]         | 2020 | Південна Корея | Перехресне дослідження                | 19             | 9 дітей з ХРС, 10 дорослих з ХРС                                                                                                        | 16S rRNA-піросеквенування                                                                                           |
| Connell et al. [42]      | 2024 | Австралія      | Перехресне дослідження                | 61             | 32 Алергічний грибовий ХРС, 29 ХРС з поліпами                                                                                           | Повнорозмірне 16S rRNA-секвенування ONT, ITS секвенування грибів                                                    |
| Koeller et al. [35]      | 2018 | Німеччина      | Обсерваційне дослідження              | 20             | ХРС з назальними поліпами (n=5), ХРС без назальних поліпів (n=5), однобічний гнійний верхньощелепний ХРС (n=5), здоровий контроль (n=5) | Культуральний метод + 16S rPHK ампліконне секвенування                                                              |
| Dellièvre et al. [38]    | 2021 | Франція        | Обсерваційне дослідження              | 45             | Риносинусит з грибковим шаром (n=38), риносинусит без грибкового шару (n=7)                                                             | 16S rPHK (V3-V4) та ITS1/ITS2 секвенування                                                                          |
| Zhu et al. [29]          | 2023 | Китай          | Обсерваційне дослідження              | 37             | ХРС з назальними поліпами (n=12), ХРС без назальних поліпів (n=10), здоровий контроль (n=15)                                            | 16S rPHK (V4) секвенування                                                                                          |
| De Boeck et al. [34]     | 2019 | Бельгія        | Обсерваційне дослідження              | 290            | ХРС з назальними поліпами, ХРС без назальних поліпів (всього n=190), здоровий контроль (n=100)                                          | 16S rPHK (V4) ампліконне секвенування                                                                               |
| Takeda et al. [44]       | 2019 | Японія         | Обсерваційне дослідження              | 61             | ХРС з назальними поліпами (n=46), здоровий контроль (n=15)                                                                              | Аналіз моноклональних антитіл до бактеріальних антигенів + РТ-ПЛІР + високопродуктивне секвенування імуноглобулінів |

Продовження табл. 3

|                              |      |                |                                                      |     |                                                  |                                                                             |
|------------------------------|------|----------------|------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Kim et al. [40]              | 2020 | Південна Корея | Проспективне обсерваційне                            | 37  | ХРСзНП (n=31), здоровий контроль (n=6)           | 16S рРНК секвенування, проточна цитометрія, ELISA                           |
| Koutsourelakis et al. [43]   | 2018 | США            | Проспективне обсерваційне з повторними вимірюваннями | 35  | Пацієнти після антростомії з ХРС (n=35)          | 16S рРНК секвенування                                                       |
| Wagner Mackenzie et al. [32] | 2021 | Нова Зеландія  | Крос-секційне                                        | 100 | ХРСзНП (n=37), ХРСбезНП (n=27), Контроль (n=36)  | Культуральний метод, 16S рРНК секвенування, spa-типуювання <i>S. aureus</i> |
| Vaughn et al. [36]           | 2019 | США            | Ретроспективне                                       | 21  | Рецидивуючий ХРС після операції (n=21)           | Культуральний метод, 16S рРНК секвенування                                  |
| Wagner Mackenzie et al. [30] | 2019 | Нова Зеландія  | Крос-секційне                                        | 54  | ХРСзНП (n=18), ХРСбезНП (n=22), Контроль (n=14)  | qPCR, 16S рРНК секвенування                                                 |
| Wei et al. [46]              | 2018 | Китай          | Ретроспективне                                       | 251 | ХРСзНП (n=136), ХРСбезНП (n=66), Контроль (n=49) | Культуральний метод (аеробні, анаеробні та грибові культури)                |

Таблиця 4

Дані про склад бактеріального мікробіому в досліджуваних групах (домінуючі роди/види)

| Дослідження                 | Група пацієнтів    | Домінуючі бактерії (рід)                                                                   | Домінуючі бактерії (вид)                                                                         | Особливості мікробіому                                                                 |
|-----------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Gan et al. (2019) [41]      | ХРС з поліпами     | <i>Firmicutes</i> (55,49%), <i>Proteobacteria</i> (17,17%), <i>Actinobacteria</i> (14,04%) | <i>Corynebacterium</i> (9,84%), <i>Staphylococcus</i> (8,74%)                                    | Знижена мікробна різноманітність порівняно з контрольною групою                        |
|                             | Контроль           | <i>Firmicutes</i> (48,15%), <i>Actinobacteria</i> (27,78%), <i>Proteobacteria</i> (16,20%) | <i>Corynebacterium</i> (20,35%), <i>Staphylococcus</i> (18,03%), <i>Dolosigranulum</i> (8,52%)   | Вища різноманітність і багатство видів                                                 |
| Renteria et al. (2020) [37] | ХРС (до лікування) | <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>                   | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                     | Висока відносна поширеність <i>Staphylococcus aureus</i>                               |
| Rom et al. (2019) [31]      | ХРС                | <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus</i>                          | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> | Позитивна кореляція між тяжкістю захворювання та низькою бактеріальною різноманітністю |
|                             | Контроль           | <i>Corynebacterium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Propionibacterium</i>                  | -                                                                                                | Вища різноманітність і багатство видів                                                 |
| Gan et al. (2020) [39]      | ХРС з поліпами     | <i>Firmicutes</i> (50,56%), <i>Proteobacteria</i> (18,59%), <i>Actinobacteria</i> (16,07%) | <i>Lactobacillus</i> (18,03%), <i>Corynebacterium</i> (10,07%), <i>Staphylococcus</i> (8,86%)    | Знижена різноманітність порівняно з контролем                                          |
|                             | ХРС без поліпів    | <i>Proteobacteria</i> (30,65%), <i>Firmicutes</i> (30,55%), <i>Actinobacteria</i> (23,69%) | <i>Corynebacterium</i> (15,32%), <i>Haemophilus</i> (15,31%), <i>Staphylococcus</i> (12,65%)     | Помірна різноманітність                                                                |
|                             | Контроль           | <i>Firmicutes</i> (38,58%), <i>Actinobacteria</i> (31,42%), <i>Proteobacteria</i> (20,5%)  | <i>Corynebacterium</i> (21,21%), <i>Staphylococcus</i> (16,43%), <i>Dolosigranulum</i> (7,38%)   | Вища різноманітність                                                                   |
| Park et al. (2020) [33]     | ХРС у дітей        | <i>Firmicutes</i> (37,07%), <i>Proteobacteria</i> (33,68%), <i>Bacteroidetes</i> (11,00%)  | <i>Haemophilus</i> (26,8%), <i>Staphylococcus</i> (12,4%), <i>Bacteroides</i> (9,9%)             | <i>Haemophilus influenzae</i> найпоширеніший у дітей                                   |
|                             | ХРС у дорослих     | <i>Actinobacteria</i> (35,96%), <i>Firmicutes</i> (27,54%), <i>Proteobacteria</i> (21,26%) | <i>Corynebacterium</i> (25,1%), <i>Staphylococcus</i> (13,1%)                                    | Значно вища частка <i>Corynebacterium</i> порівняно з дітьми                           |

|                            |                                 |                                                                              |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Connell et al. (2024) [42] | Алергічний грибковий ХРС        | -                                                                            | <i>Staphylococcus aureus</i> (27,54%), <i>Haemophilus influenzae</i> (15,03%), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (12,31%) | Низька різноманітність, дисбіоз                                                                                                                                    |
|                            | ХРС з поліпами                  | -                                                                            | <i>Staphylococcus aureus</i> (18,04%), <i>Staphylococcus epidermidis</i> (16,1%), <i>Klebsiella aerogenes</i> (10,86%)  | Вища різноманітність порівняно з алергічним грибковим ХРС                                                                                                          |
| Koeller et al. [35]        | ХРС з назальними поліпами       | <i>Staphylococcus, Corynebacterium, Moraxella</i>                            | Не визначено до виду                                                                                                    | Без значних відмінностей від здорового контролю                                                                                                                    |
|                            | ХРС без назальних поліпів       | <i>Staphylococcus, Corynebacterium, Moraxella</i>                            | Не визначено до виду                                                                                                    | Знижене бактеріальне різноманіття порівняно з контролем, збагачення <i>Flavobacterium, Pseudomonas, Pedobacter, Porphyromonas, Stenotrophomonas, Brevundimonas</i> |
|                            | Однобічний гнійний ХРС          | <i>Fusobacterium, Prevotella, Parvimonas</i>                                 | Не визначено до виду                                                                                                    | Підвищена наявність анаеробних бактерій                                                                                                                            |
|                            | Здоровий контроль               | <i>Staphylococcus, Corynebacterium, Moraxella</i>                            | Не визначено до виду                                                                                                    | Вище бактеріальне різноманіття                                                                                                                                     |
| Dellièvre et al. [38]      | Риносинусит з грибковим шаром   | <i>Haemophilus, Staphylococcus, Corynebacterium</i>                          | <i>Haemophilus influenzae</i> (86,3%), <i>Staphylococcus aureus</i> (91,9%)                                             | Значне збагачення <i>Haemophilus</i> у пацієнтів з грибковим шаром                                                                                                 |
|                            | Риносинусит без грибкового шару | <i>Malassezia, Streptococcus, Staphylococcus</i>                             | Не визначено до виду                                                                                                    | Більше різноманіття грибів, ніж бактерій                                                                                                                           |
| Zhu et al. [29]            | ХРС з назальними поліпами       | <i>Staphylococcus, Corynebacterium, Porphyromonas, Serratia, Pseudomonas</i> | <i>Corynebacterium propinquum, Carnobacterium maltaromaticum</i>                                                        | Зміни в мікробіомі корелюють з рівнями цитокінів Th2                                                                                                               |
|                            | ХРС без назальних поліпів       | <i>Staphylococcus, Corynebacterium, Porphyromonas, Serratia, Pseudomonas</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa, Porphyromonas endodontalis, Corynebacterium propinquum, Prevotella bivia</i>                 | Зниження <i>Corynebacterium propinquum</i> , підвищення <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Porphyromonas endodontalis</i>                                         |
|                            | Здоровий контроль               | <i>Staphylococcus, Corynebacterium, Porphyromonas</i>                        | <i>Corynebacterium propinquum</i>                                                                                       | Вища різноманітність бактерій                                                                                                                                      |
| De Boeck et al. [34]       | ХРС з назальними поліпами       | <i>Staphylococcus, Corynebacterium, Moraxella</i>                            | <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                            | Бактеріальне різноманіття не зменшене порівняно з контролем                                                                                                        |
|                            | ХРС без назальних поліпів       | <i>Staphylococcus, Corynebacterium, Moraxella</i>                            | <i>Corynebacterium tuberculo-tearicum</i>                                                                               | Зменшене бактеріальне різноманіття порівняно з контролем                                                                                                           |
|                            | Здоровий контроль               | <i>Staphylococcus, Corynebacterium, Dolosigranulum</i>                       | <i>Dolosigranulum pigrum</i>                                                                                            | Вище різноманіття і наявність <i>Dolosigranulum pigrum</i>                                                                                                         |
| Takeda et al. [44]         | ХРС з назальними поліпами       | <i>Staphylococcus, Streptococcus, Haemophilus</i>                            | <i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae</i>                                            | 10-37% виділених IgE антитіл специфічні до бактеріальних антигенів                                                                                                 |
| Kim et al. [40]            | ХРСзНП (еозинофільний)          | <i>Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria</i>                            | <i>Lachnospiraceae</i> ↑, <i>Anaerococcus</i> ↓, <i>Tepidimonas</i> ↓                                                   | Зниження відносної кількості <i>Anaerococcus</i> корелює з IL-5-продукуючими ILC2 популяціями                                                                      |
|                            | ХРСзНП (нееозинофільний)        | <i>Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria</i>                            | <i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 ↑                                                                                        | -                                                                                                                                                                  |
|                            | Здорові контролю                | <i>Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria</i>                            | <i>Anaerococcus, Tepidimonas, Mesorhizobium</i>                                                                         | -                                                                                                                                                                  |

|                                     |                                  |                                                                                                |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Koutsourelakis et al. [43]          | Пацієнти після антростомії (всі) | <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Pseudomonas</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Propionibacterium spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>                                       | Низька стабільність мікробіому між часовими точками (24,5% ± 10,6%)                                                                                |
|                                     | Група 1 (без ХРС)                | <i>Janthinobacterium</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Acinetobacter</i>   | -                                                                                                                                                          | Наявність специфічних бактерій у здорових синусах ( <i>Janthinobacterium</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Acinetobacter</i> ) |
|                                     | Група 2 (персистуючий ХРС)       | <i>Moraxella</i> , <i>Haemophilus</i>                                                          | -                                                                                                                                                          | Зниження індексу Шеннона                                                                                                                           |
|                                     | Група 3 (загострення ХРС)        | <i>Moraxella</i> , <i>Haemophilus</i>                                                          | -                                                                                                                                                          | -                                                                                                                                                  |
| Wagner Mackenzie et al. (2021) [32] | CRSwNP                           | <i>Corynebacterium</i> , <i>Staphylococcus</i>                                                 | <i>Staphylococcus aureus</i> (16,2%)                                                                                                                       | Відсутність специфічних SPA-типів <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                     |
|                                     | CRSsNP                           | <i>Corynebacterium</i> , <i>Staphylococcus</i>                                                 | <i>Staphylococcus aureus</i> (25,9%)                                                                                                                       | Відсутність специфічних SPA-типів <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                     |
|                                     | Контроль                         | <i>Staphylococcus</i>                                                                          | <i>Staphylococcus aureus</i> (30,6%)                                                                                                                       | -                                                                                                                                                  |
| Vaughn et al. [36]                  | Рецидивуючий ХРС                 | -                                                                                              | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Parvimonas micra</i> | Культуронезалежні методи виявляють більше ізолятів (3.61) порівняно з культурозалежними (2.10)                                                     |
| Wagner Mackenzie et al. (2019) [30] | ХРСзНП                           | <i>Corynebacterium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Dolosigranulum</i> , <i>Haemophilus</i>    | <i>Staphylococcus aureus</i> (83%), <i>Staphylococcus epidermidis</i> (100%)                                                                               | Високе бактеріальне навантаження                                                                                                                   |
|                                     | ХРСбезНП                         | <i>Corynebacterium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Dolosigranulum</i> , <i>Haemophilus</i>    | <i>Staphylococcus aureus</i> (81,8%), <i>Staphylococcus epidermidis</i> (95,5%)                                                                            | Високе бактеріальне навантаження                                                                                                                   |
|                                     | Контроль                         | <i>Corynebacterium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Dolosigranulum</i>                         | <i>Staphylococcus aureus</i> (92,9%), <i>Staphylococcus epidermidis</i> (92,9%)                                                                            | -                                                                                                                                                  |
| Wei et al. [46]                     | ХРСзНП                           | Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Staphylococcus</i>      | <i>Staphylococcus epidermidis</i> (19,1%), <i>Staphylococcus aureus</i> (11,0%), <i>Citrobacter</i> (5,9%)                                                 | Високий рівень <i>Citrobacter</i>                                                                                                                  |
|                                     | ХРСбезНП                         | <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> , Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>      | <i>Staphylococcus epidermidis</i> (21,2%), <i>Staphylococcus aureus</i> (13,6%)                                                                            | -                                                                                                                                                  |
|                                     | Контроль                         | <i>Staphylococcus</i> , Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>                               | <i>Staphylococcus epidermidis</i> (30,6%), <i>Staphylococcus aureus</i> (14,3%)                                                                            | -                                                                                                                                                  |

Таблиця 5

Дані про склад грибкового мікробіому в досліджуваних групах

| Дослідження           | Група пацієнтів                 | Домінуючі гриби                                                                              | Особливості грибкового мікробіому                                                                                                                                       |
|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gan et al. [41]       | ХРС з поліпами                  | <i>Aspergillus</i> (культуральний метод)                                                     | Позитивні культури у всіх пацієнтів                                                                                                                                     |
| Connell et al. [42]   | Алергічний грибковий ХРС        | <i>Malassezia</i> (45,0%), <i>Curvularia</i> (18,5%), <i>Aspergillus</i> (16,8%)             | Висока поширеність потенційно патогенних грибів                                                                                                                         |
|                       | ХРС з поліпами                  | <i>Malassezia</i> (84,9%), відсутність <i>Aspergillus</i> і демаціційних грибів              | <i>Malassezia</i> переважає як комменсал                                                                                                                                |
| Dellièvre et al. [38] | Риносинусит з грибковим шаром   | <i>Aspergillus</i> (89,5%), <i>Malassezia</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Hormographiella</i> | Більшість ідентифікованих грибів належали до роду <i>Aspergillus</i> (89,5%); у 97,3% випадків мікроскопія позитивна, але лише 31,6% культуральних досліджень позитивні |
|                       | Риносинусит без грибкового шару | <i>Malassezia</i> (99,3% в одному зразку)                                                    | Низька кількість грибкових послідовностей                                                                                                                               |
| Takeda et al. [44]    | ХРС з назальними поліпами       | <i>Candida albicans</i>                                                                      | Виявлено один клон IgE, специфічний до <i>Candida albicans</i>                                                                                                          |
| Wei et al. [46]       | ХРСзНП                          | Не специфіковано                                                                             | Частота виявлення: 3,7%                                                                                                                                                 |
|                       | ХРСбезНП                        | Не специфіковано                                                                             | Частота виявлення: 9,0%                                                                                                                                                 |
|                       | Контроль                        | Не специфіковано                                                                             | Частота виявлення: 2,0%                                                                                                                                                 |

Таблиця 6

Дані про взаємозв'язок між мікроорганізмами та клінічними особливостями ХРС

| Дослідження                | Виявлені взаємозв'язки                                                                                                                                                         | Статистична значущість                                               |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Gan et al. (2019) [41]     | Позитивна кореляція між Lund-Mackay CT score та декількома мікробними родами ( <i>Lactobacillus</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Enterococcus</i> ) | $p < 0,05$                                                           |
| Rom et al. (2019) [31]     | Зниження мікробного багатства з підвищенням тяжкості запалення                                                                                                                 | $p < 0,01$                                                           |
|                            | Зниження мікробного багатства з підвищенням тканинної еозинофілії                                                                                                              | $p < 0,01$                                                           |
|                            | Зниження різноманітності з підвищенням тяжкості запалення                                                                                                                      | $p = 0,05$                                                           |
| Gan et al. (2020) [39]     | Кореляція <i>Enterobacter</i> з IL-5-позитивними назальними поліпами                                                                                                           | $p = 0,026$ (FDR $p > 0,05$ )                                        |
|                            | Збільшення кількості <i>Actinobacteria</i> та <i>Corynebacterium</i> у пацієнтів без рецидиву після операції                                                                   | $p < 0,05$                                                           |
| Connell et al. (2024) [42] | Зниження <i>Staphylococcus epidermidis</i> у пацієнтів з алергічним грибковим ХРС і супутньою астмою                                                                           | $p = 0,003$                                                          |
| Koeller et al. [35]        | Зниження бактеріального різноманіття у пацієнтів з ХРС без поліпів, але не у пацієнтів з ХРС з поліпами.                                                                       | $p < 0,01$ для переднього носового ходу і $p < 0,001$ для носоглотки |
|                            | У пацієнтів з одностороннім гнійним ХРС виявлені анаеробні бактерії ( <i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Parvimonas</i> ) як потенційні збудники.                   | $p < 0,001$                                                          |
| Dellièvre et al. [38]      | <i>Haemophilus</i> був достовірно більш поширений у пацієнтів з грибковим шаром порівняно з контролем                                                                          | $p < 0,001$                                                          |
|                            | <i>Aspergillus</i> був домінуючим грибковим родом у 89,5% пацієнтів з грибковим шаром                                                                                          | $p < 0,001$                                                          |
|                            | Виявлено можливу взаємодію між <i>Aspergillus fumigatus</i> та <i>Haemophilus influenzae</i>                                                                                   | Позитивна кореляція, проте точна статистична значущість не вказана   |
| Zhu et al. [29]            | Виявлено негативну кореляцію між <i>Corynebacterium propinquum</i> та рівнями прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-10)                                       | Коефіцієнт кореляції $r = -0,6541$ для TNF- $\alpha$ ,               |

|                                     |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                              |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     |                                                                                                                                                                                                          | $r = -0,7948$ для IL-4,<br>$r = -0,6534$ для IL-6,<br>$r = -0,7828$ для IL-10                                |
|                                     | Позитивна кореляція між <i>Cutibacterium acnes</i> та рівнем IL-2                                                                                                                                        | Коефіцієнт кореляції<br>$r = 0,6302$                                                                         |
|                                     | Негативна кореляція між <i>Staphylococcus caprae</i> та рівнем IFN- $\gamma$                                                                                                                             | Коефіцієнт кореляції<br>$r = -0,6235$                                                                        |
|                                     | Посилена Th2-відповідь проти <i>Streptococcus pyogenes</i> у пацієнтів з ХРС з поліпами                                                                                                                  | $p < 0,001$ при порівнянні продукції IL-4 та IL-5 Т-клітинами після стимуляції <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| De Boeck et al. [34]                | <i>Dolosigranulum pigrum</i> був значно більш поширений у здорових суб'єктів порівняно з пацієнтами з ХРС                                                                                                | $p < 0,05$                                                                                                   |
|                                     | <i>Corynebacterium tuberculostrictum</i> , <i>Haemophilus influenzae/aegyptius</i> та <i>Staphylococcus</i> були ідентифіковані як потенційні патобіоти при ХРС                                          | $p < 0,05$ для всіх порівнянь                                                                                |
|                                     | Наявність в анамнезі функціональної ендоскопічної хірургії пазух, вік та стать показали незначну кореляцію з мікробіомом                                                                                 | $p = 0,043$                                                                                                  |
| Takeda et al. [44]                  | Близько 20% ізольованих IgE антитіл з назальних поліпів специфічно розпізнавали поверхневі детермінанти назальних бактерій                                                                               | Значуща реактивність IgE антитіл у 10-37% випадків                                                           |
|                                     | У пацієнтів з ХРС з поліпами спостерігалася посилена Th2-відповідь на <i>S. pyogenes</i> .                                                                                                               | Значуще підвищення продукції IL-4 та IL-5 ( $p < 0,01$ )                                                     |
|                                     | Зразки імуноглобулінів IgE показали клональне перекриття з IgG та IgA, що свідчить про зміну класу імуноглобулінів у назальних поліпах                                                                   | Доведено виявленням кільцевих транскриптів Ie-Ca1 та Ie-C $\gamma$ у тканинах поліпів                        |
| Kim et al. (2020) [40]              | Відносна кількість <i>Anaerococcus</i> була значно знижена у пацієнтів із еозинофілієм ХРСзНП порівняно з контролем                                                                                      | $P = 0,010$                                                                                                  |
|                                     | Відносна кількість <i>Lachnoclostridium</i> була значно збільшена у пацієнтів із еозинофілієм ХРСзНП порівняно з контролем                                                                               | $P = 0,038$                                                                                                  |
|                                     | Відносна кількість <i>Lachnoclostridium</i> позитивно корелювала з популяціями ILC2, що продукують IL-5                                                                                                  | $R = 0,340$ , $P = 0,049$                                                                                    |
|                                     | Відносна кількість <i>Anaerococcus</i> негативно корелювала з популяціями ILC2, що продукують IL-5                                                                                                       | $R = -0,332$ , $P = 0,055$                                                                                   |
|                                     | Відносна кількість <i>Anaerococcus</i> негативно корелювала з рівнями IL-5 у тканинах                                                                                                                    | $R = -0,420$ , $P = 0,010$                                                                                   |
|                                     | Кількість <i>Corynebacterium</i> , <i>Anaerococcus</i> і <i>Tepidimonas</i> була значно знижена у пацієнтів із субоптимальними результатами після операції                                               | $P < 0,05$                                                                                                   |
| Wei et al. (2018) [46]              | У пацієнтів із ХРСзНП спостерігався відносно високий рівень <i>Citrobacter</i> (5,9%) порівняно з ХРСбезНП і контрольною групою                                                                          | $P = 0,034$                                                                                                  |
|                                     | <i>Staphylococcus aureus</i> частіше зустрічався у підгрупі з підвищеним відсотком еозинофілів (17,2%) порівняно з нормальним відсотком еозинофілів (3,3%) у групі ХРСзНП                                | $P = 0,011$                                                                                                  |
|                                     | <i>Staphylococcus epidermidis</i> частіше зустрічався у підгрупі з нормальним відсотком еозинофілів (29,5%) порівняно з підвищеним відсотком еозинофілів (10,9%) у групі ХРСзНП                          | $P = 0,009$                                                                                                  |
|                                     | У пацієнтів із ХРСзНП та бронхіальною астмою частота виділення <i>Corynebacterium</i> (32,4% проти 15,7%) і <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (16,2% проти 3,4%) була вищою порівняно з пацієнтами без астми | $P = 0,035$ і $P = 0,030$ , відповідно                                                                       |
| Wagner Mackenzie et al. (2021) [32] | Не виявлено значущих асоціацій ХРС із типами штамів <i>S. aureus</i> .                                                                                                                                   | $P > 0,05$                                                                                                   |
|                                     | Виявлено значущу негативну кореляцію між відносною кількістю послідовностей <i>S. aureus</i> і <i>D. pigrum</i> , що вказує на антагоністичну взаємодію.                                                 | $P < 0,05$                                                                                                   |
| Wagner Mackenzie et al. (2019) [30] | У ХРСзНП спостерігалася значуща позитивна кореляція між <i>Staphylococcus aureus</i> і загальним бактеріальним навантаженням                                                                             | $R = 0,67$<br>$P < 0,001$                                                                                    |
| Koutsourelakis et al. (2018) [43]   | Відносно невелика частина ( $24,5 \pm 10,6\%$ ) мікробіоти синусів після антростомії виявляє довгострокову стабільність у окремих пацієнтів                                                              | $P < 0,05$                                                                                                   |

Таблиця 7

Дані про вплив терапевтичних та хірургічних втручань на мікробіом при ХРС

| Дослідження                       | Втручання                                                   | Вплив на мікробіом                                                                                                                                                                                                                                | Клінічні результати                                                                                                              |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Renteria et al. (2020) [37]       | Азитроміцин 3 рази на тиждень 3 місяці                      | Значне зниження <i>Staphylococcus aureus</i> ( $p < 0,01$ )                                                                                                                                                                                       | Не оцінювались                                                                                                                   |
| Božić et al. (2018) [45]          | Амоксицилін-клавуланат та левофлоксацин in vitro            | Зниження продукції біоплівки в субінгібуючих концентраціях                                                                                                                                                                                        | Не застосовується                                                                                                                |
| Dobretsov et al. (2021) [49]      | Інтраназальний гель з бактеріофагами                        | Зниження загальної кількості мікроорганізмів, особливо <i>Streptococcus</i> і <i>Enterobacteriaceae</i>                                                                                                                                           | Зниження IL-1 $\beta$ та IL-8                                                                                                    |
| de Bonnecaze et al. (2018) [48]   | Триметоприм/сульфаметоксазол 960 мг/добу 3 місяці           | Зниження мікробного навантаження, частково стерильні зразки                                                                                                                                                                                       | Покращення SNOT-22 з 67,2 до 35,5 через 3 місяці ( $p < 0,0005$ )                                                                |
| De Boeck et al. [34]              | Функціональна ендоскопічна хірургія пазух (FESS) в анамнезі | У пацієнтів з ХРС без поліпів, які мали в анамнезі FESS, спостерігалися незначні відмінності в мікробіомі ( $p = 0,043$ )                                                                                                                         | Конкретні клінічні результати не повідомлялися                                                                                   |
| Koutsourelakis et al. (2018) [43] | Антростомія максиллярного синусу                            | Стабільні бактерії включають обмежену кількість високопоширених і більшу кількість менш поширених таксонів, які варіюють у пропорційній кількості. Індекс стабільності (Jaccard) становив $24,5 \pm 10,6\%$                                       | Не повідомляється про конкретні клінічні результати, але зазначається, що мікробіота швидко повертається до доопераційного стану |
| Wei et al. (2018) [46]            | Ендоскопічна хірургія                                       | Пацієнти з ХРСзНП, які перенесли операцію, мали нижчу частоту виділення коагулазо-негативних стафілококів (13,6% проти 30,1%) і вищу частоту <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (16,2% проти 3,2%)                                                     | $P = 0,050$ і $P = 0,024$ , відповідно<br>Конкретні клінічні результати не повідомляються                                        |
| Kim et al. (2020) [40]            | Ендоскопічна хірургія синусів                               | Відносна кількість <i>Corynebacterium</i> , <i>Anaerococcus</i> і <i>Tepidimonas</i> була значно знижена у пацієнтів із субоптимальними результатами після операції порівняно з пацієнтами з оптимальними результатами та контрольними суб'єктами | Асоціація з гіршими клінічними результатами ( $P < 0,05$ )                                                                       |

Таблиця 8

Дані про антибіотикорезистентність

| Дослідження                         | Бактерії                          | Патерн резистентності                                                                                                                                                                                      | Примітки                                                                                                  |
|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Božić et al. (2018) [45]            | <i>Staphylococcus aureus</i>      | 3/14 штамів резистентні до еритроміцину і кліндаміцину; Резистентність до пеніциліну у всіх штамів                                                                                                         | -                                                                                                         |
|                                     | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 4/17 штамів метицилін-резистентні                                                                                                                                                                          | -                                                                                                         |
|                                     | <i>P. aeruginosa</i>              | Резистентність до піперациліну - 4/4; 2/4 штамів резистентні до піперациліну/тазобактаму                                                                                                                   | -                                                                                                         |
| de Bonnecaze et al. (2018) [48]     | Різні                             | 2 пацієнти виключені через резистентність до триметоприм/сульфаметоксазолу                                                                                                                                 | Не виявлено розвитку резистентності після курсу антибіотиків                                              |
| Renteria et al. (2020) [37]         | <i>Staphylococcus aureus</i>      | 1/7 штамів після лікування азитроміцином метицилін-резистентні                                                                                                                                             | Не виявлено розвитку резистентності під час курсу азитроміцину                                            |
| Wagner Mackenzie et al. (2021) [32] | <i>Staphylococcus aureus</i>      | Із 18 ізолятів, 15 виявляли резистентність до пеніциліну, 3 – до еритроміцину, 1 – до флуоксациліну, 1 – до доксицикліну. Один штам був метицилін-резистентним <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)         | Не виявлено асоціації між антибіотикорезистентністю і діагнозом ХРС                                       |
| Vaughn et al. (2019) [36]           | Не специфіковано                  | Дослідження не надає конкретних даних про антибіотикорезистентність, але зазначає, що культурно-незалежні методи виявляють більше ізолятів, ніж традиційні культури, що може впливати на вибір антибіотика | Автори рекомендують використовувати ДНК-направлену антимікробну терапію для пацієнтів із рецидивуючим ХРС |

### Метааналіз отриманих даних

Отримані дані демонструють статистично значуще підвищення поширеності *Haemophilus influenzae* у пацієнтів з ХРС (OR: 2,00; 95% ДІ: 1,08-3,72;  $p=0,0276$ ) при низькій міждослідницькій гетерогенності ( $I^2=0,0\%$ ), що свідчить про стійку асоціацію цього патогена з розвитком захворювання. Дані представлено на рис. 2.

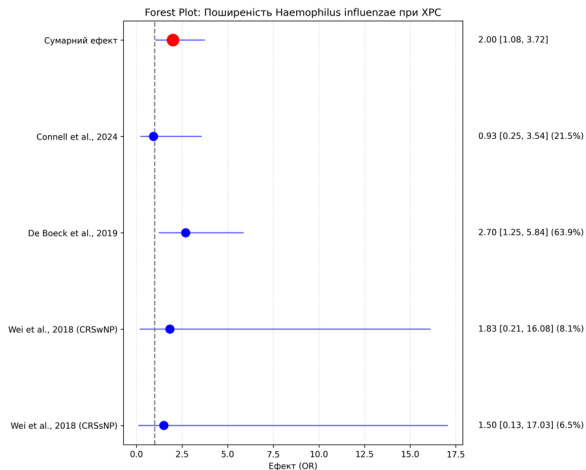


Рис. 2. Діаграма Forest Plot поширеності гемофільної палички.

Водночас метааналіз виявив суттєве зниження відносної частоти *Corynebacterium spp.* у хворих з ХРС порівняно з контрольною групою (різниця середніх: -5,44%; 95% ДІ: -8,88 – -2,00;  $p=0,0019$ ), хоча спостерігалась висока гетерогенність ( $I^2=81,7\%$ ), що вказує на можливий вплив методологічних відмінностей між дослідженнями. Отримані дані наведено на рис. 3.

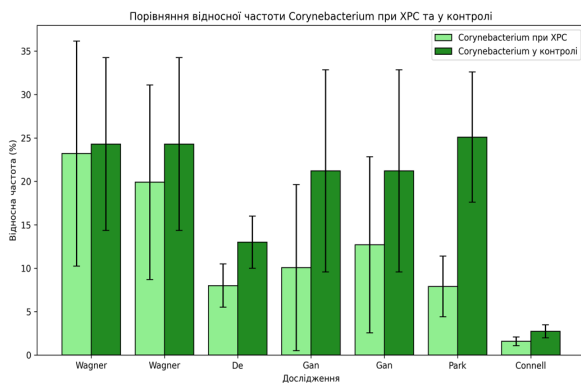


Рис. 3. Порівняння відносної частоти *Corynebacterium spp.*

Особливо важливим спостереженням стало значуще зниження показників бактеріального різноманіття у пацієнтів з ХРС (SMD: -0,62; 95% ДІ: -0,90 – -0,34;  $p<0,0001$ ) при помірній гетерогенності ( $I^2=49,8\%$ ). Цей факт підтверджує гіпотезу про порушення мікробної різноманітності як важливий патогенетичний механізм ХРС. Незважаючи на те, що різниця в індексі Шеннона не досягла статистичної значущості (MD: -0,24; 95% ДІ: -0,52-0,05;  $p=0,1031$ ), загальна тенденція вказує на зниження мікробної різноманітності при ХРС. Отримані дані зображено на рис. 4.

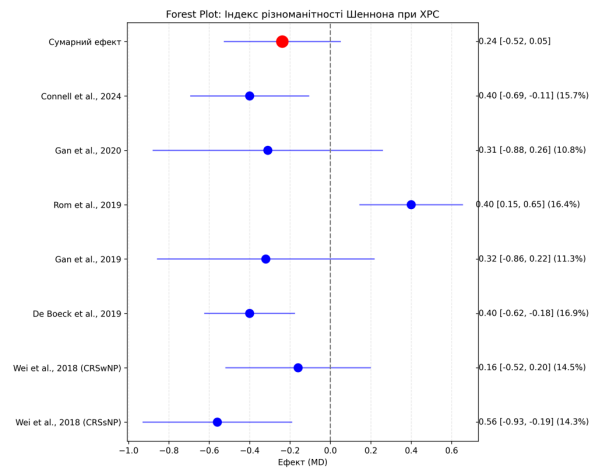


Рис. 4. Forest Plot індексу різноманіття Шеннона.

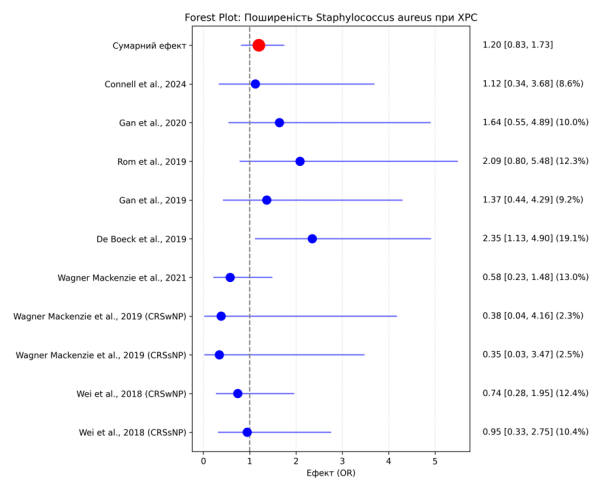


Рис. 5. Діаграма поширеності золотистого стафілокока при ХРС.

Несподіваним виявився факт відсутності статистично значущих відмінностей у поширеності *Staphylococcus aureus* між пацієнтами з ХРС та контрольною групою (OR: 1,20; 95% ДІ: 0,83-1,73;  $p=0,3363$ ). З діаграмою розподілу можна ознайомитись на рис. 5.

Ця закономірність зберігалася при субаналізі різних фенотипів ХРС: як для ХРС без поліпів (OR: 1,31; 95% ДІ: 0,52-3,28;  $p=0,5647$ ), так і для ХРС з поліпами (OR: 0,68; 95% ДІ: 0,28-1,66;  $p=0,3936$ ). Отримані дані зображено на рис. 6.

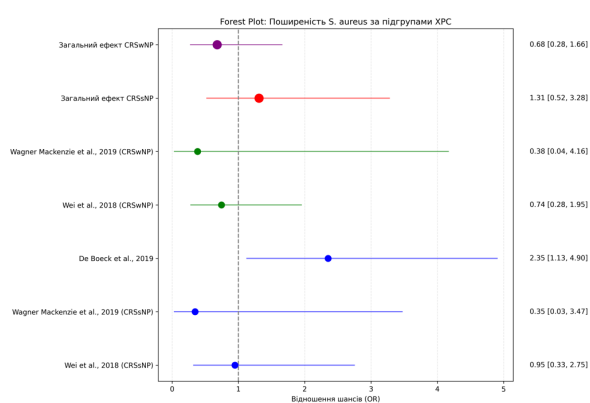


Рис. 6. Порівняння поширеності золотистого стафілокока за фенотипами.

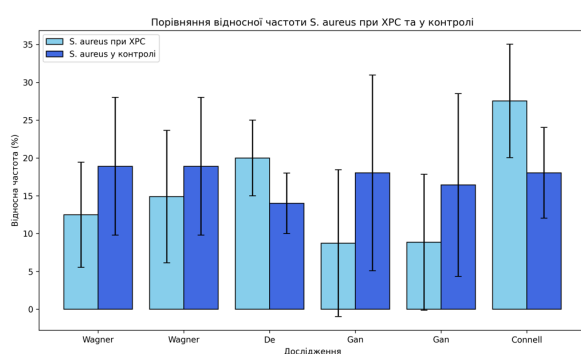


Рис. 7. Порівняння відносної частоти золотистого стафілокока.

При цьому результати метааналізу щодо відносної частоти *Staphylococcus aureus* виявились доволі неоднозначними. Середня різниця між групами ХРС та контролем склала лише -0,93%, що є мізерною

величиною, і з такою широкою межею довірчого інтервалу (від -7,60% до +5,73%) та високим значенням  $p$  (0,7834) – абсолютно незначущою статистично – дані представлено на рис. 7.

Особливо цікавим є показник гетерогенності  $I^2$ , який сягнув 76,4% – це дуже високий рівень, що свідчить про суттєві розбіжності між дослідженнями. Така ситуація типова для метааналізів мікробіомних досліджень, де різні методи відбору зразків, різні платформи секвенування та різна глибина аналізу можуть давати суттєво відмінні результати.

Проте виявлено сильну позитивну кореляцію між рівнем *Staphylococcus aureus* та прозапальним цитокином IL-8 ( $r=0,67$ ; 95% ДІ: 0,55-0,76;  $p<0,0001$ ) при нульовій гетерогенності, що підтверджує його важливу роль у запальних процесах при ХРС.

Щодо *Corynebacterium spp.*, то спостерігалася тенденція до зниження їх поширеності у пацієнтів з ХРС (OR: 0,50; 95% ДІ: 0,23-1,07;  $p=0,0759$ ), яка, однак, не досягла статистичної значущості. Висока гетерогенність для цього показника ( $I^2=71,5\%$ ) може свідчити про відмінності у методах виявлення цих бактерій у різних дослідженнях, що представлено на рис. 8.

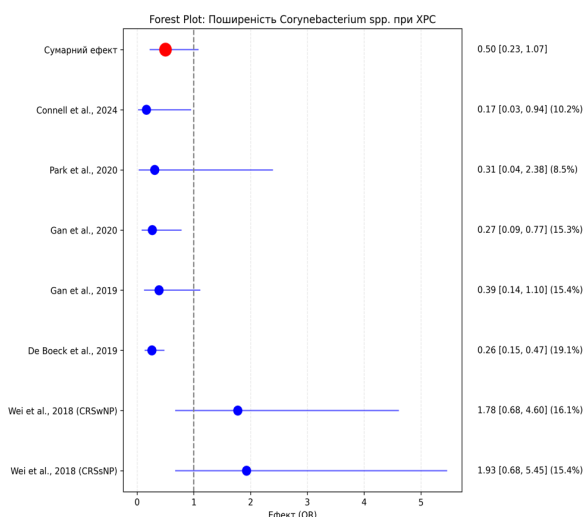


Рис. 8. Діаграма поширеності *Corynebacterium spp.* в різних дослідженнях.

Узагальнені дані проведених метааналізів наведено в табл. 9.

Таблиця 9

## Узагальнені результати метааналізів

| Результат метааналізу                                 | Ефект | 95% ДІ         | I <sup>2</sup> (%) | P-значення |
|-------------------------------------------------------|-------|----------------|--------------------|------------|
| Поширеність <i>Staphylococcus aureus</i> (OR)         | 1,20  | 0,83 до 1,73   | 12,8               | 0,3363     |
| Поширеність <i>Corynebacterium</i> (OR)               | 0,50  | 0,23 до 1,07   | 71,5               | 0,0759     |
| Поширеність <i>Haemophilus influenzae</i> (OR)        | 2,00  | 1,08 до 3,72   | 0,0                | 0,0276     |
| Індекс Шеннона (MD)                                   | -0,24 | -0,52 до 0,05  | 80,3               | 0,1031     |
| Відносна частота <i>Staphylococcus aureus</i> (MD, %) | -0,93 | -7,60 до 5,73  | 76,4               | 0,7834     |
| Відносна частота <i>Corynebacterium</i> (MD, %)       | -5,44 | -8,88 до -2,00 | 81,7               | 0,0019     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> при CRSsNP (OR)          | 1,31  | 0,52 до 3,28   | 45,6               | 0,5647     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> при CRSwNP (OR)          | 0,68  | 0,28 до 1,66   | 0,0                | 0,3936     |
| <i>Corynebacterium</i> при CRSsNP (OR)                | 0,68  | 0,10 до 4,78   | N/A                | 0,6972     |
| Індекси багатства (SMD)                               | -0,62 | -0,90 до -0,34 | 49,8               | <0,0001    |
| Кореляція <i>Staphylococcus aureus</i> та IL-8        | 0,67  | 0,55 до 0,76   | 0,0                | <0,0001    |

**Узагальнений аналіз за системою GRADE: мікробіом носової порожнини при хронічному риносинуситі**

Оцінка якості доказів за системою GRADE дала змогу критично проаналізувати надійність отриманих у метааналізі результатів. Найвищий рівень доказовості – середній – виявлено лише для одного параметра: кореляції між *Staphylococcus aureus* та прозапальним цитокином IL-8 ( $r = 0,67$ ; 95% ДІ: 0,55-0,76). Стабільність цього показника та відсутність гетерогенності між дослідженнями підтверджують роль золотистого стафілокока як важливого тригера запальних процесів при хронічному риносинуситі, що має безпосереднє клінічне значення для розуміння патогенезу захворювання.

Для більшості інших параметрів встановлено низький рівень доказовості. Так, підвищена поширеність *Haemophilus influenzae* у пацієнтів з ХРС (OR = 2,00) характеризується широким довірчим інтервалом, що свідчить про неточність отриманих результатів. Зниження відносної частоти *Corynebacterium* та індексів бактеріального багатства при ХРС хоч і є статистично значущими, проте високий рівень гетеро-

генності між дослідженнями ( $I^2 = 81,7\%$  та  $49,8\%$  відповідно) змушує насторожено ставитись до цих висновків. Щодо поширеності *Staphylococcus aureus*, довірчий інтервал включає одиницю, що не дозволяє з впевненістю говорити про реальні відмінності між хворими та здоровими особами.

Найнижчий рівень доказовості – дуже низький – встановлено для індексу різноманітності Шеннона. Тут маємо подвійну проблему: високу гетерогенність ( $I^2 = 80,3\%$ ) та неточність результатів (довірчий інтервал включає нуль). Фактично, наявних даних недостатньо для формулювання надійних висновків щодо змін бактеріальної різноманітності при ХРС, хоча загальна тенденція до її зниження все ж простежується.

Така неоднорідність рівнів доказовості є типовою для мікробіомних досліджень, де стандартизація методів залишається викликом. Але навіть з цими обмеженнями наші результати дають клінічно значущу інформацію про зміни мікробного профілю при ХРС, що може бути використано для розробки нових діагностичних та терапевтичних підходів. Зведені дані оцінки наведено в табл. 10.

Якість доказів для основних результатів метааналізу

| Результат метааналізу                          | Ефект (95% ДІ)                  | Рівень доказовості GRADE     | Причини зниження рівня                                              | Клінічне значення                                                          |
|------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Кореляція <i>Staphylococcus aureus</i> та IL-8 | $r = 0,67$<br>(0,55-0,76)       | <b>Середній</b><br>⊕⊕⊕○○     | -                                                                   | Підтверджує роль <i>Staphylococcus aureus</i> у запальних процесах при ХРС |
| Поширеність <i>Haemophilus influenzae</i>      | OR = 2,00<br>(1,08-3,72)        | <b>Низький</b><br>⊕⊕○○○      | Неточність (широкий ДІ)                                             | Вища поширеність у пацієнтів з ХРС                                         |
| Відносна частота <i>Corynebacterium</i>        | MD = -5,44%<br>(-8,88 до -2,00) | <b>Низький</b><br>⊕⊕○○○      | Висока гетерогенність ( $I^2 = 81,7\%$ )                            | Нижча частота у пацієнтів з ХРС                                            |
| Індекси бактеріального багатства               | SMD = -0,62<br>(-0,90 до -0,34) | <b>Низький</b><br>⊕⊕○○○      | Помірна гетерогенність ( $I^2 = 49,8\%$ )                           | Знижене бактеріальне різноманіття при ХРС                                  |
| Поширеність <i>Staphylococcus aureus</i>       | OR = 1,20<br>(0,83-1,73)        | <b>Низький</b><br>⊕⊕○○○      | Неточність (ДІ включає 1)                                           | Немає достовірної різниці між ХРС та контролем                             |
| Індекс різноманітності Шеннона                 | MD = -0,24<br>(-0,52 до 0,05)   | <b>Дуже низький</b><br>⊕○○○○ | Висока гетерогенність ( $I^2 = 80,3\%$ ), неточність (ДІ включає 0) | Недостатньо даних для висновків про різноманітність                        |

### Обговорення отриманих результатів

Результати проведеного нами метааналізу підтвердили існування суттєвих відмінностей мікробіому носової порожнини у пацієнтів з хронічним риносинуситом порівняно зі здоровими особами, що узгоджується з концепцією дисбіозу як одного з ключових патогенетичних механізмів ХРС. Зокрема, ми виявили статистично значуще підвищення поширеності *Haemophilus influenzae* у пацієнтів з ХРС (OR: 2,00; 95% ДІ: 1,08-3,72;  $p=0,0276$ ) при відсутності гетерогенності між дослідженнями, що вказує на стабільну роль цього патогена в етіології захворювання. Це підтверджується даними Dellièvre та співавторів (2021), які продемонстрували особливо високу поширеність *Haemophilus influenzae* (86,3%) у пацієнтів з грибковим тілом верхньощелепної пазухи [38], а також відповідає спостереженням Ссамі-Бернал та співавторів (2024), які виявили підвищення рівня *Haemophilus* (19%) у пацієнтів з ХРС [54].

Одночасно з цим встановлено значуще зниження відносної частоти *Corynebacterium spp.* у пацієнтів з ХРС (різниця середніх: -5,44%; 95% ДІ: -8,88 – -2,00;  $p=0,0019$ ), що, ймовірно, свідчить про по-

рушення нормального співвідношення комменсалів до патогенів. Ця знахідка узгоджується з результатами систематичного огляду Michalik та Krawczyk (2024), які визначили *Corynebacterium* як важливий захисний компонент здорової мікробіоти слизової оболонки порожнини носа, що здатний пригнічувати ріст *Staphylococcus aureus* через антагоністичну взаємодію [53]. Подібні висновки зроблені Lang та співавторами (2025), які виявили значно вищу кількість *Corynebacterium* у здорових осіб (до 25,1%) порівняно з пацієнтами з ХРС [52].

Особливо важливим результатом нашого дослідження стало виявлення зниження показників бактеріального різноманіття у пацієнтів з ХРС (SMD: -0,62; 95% ДІ: -0,90 – -0,34;  $p<0,0001$ ). Це кореспондується з даними Gupta та співавторів (2023), які підкреслили роль дисбіозу в патогенезі ХРС [51], а також підтверджує спостереження Ром та співавторів (2019), які встановили зворотну кореляцію між мікробним різноманіттям та тяжкістю запалення [31]. Тенденція до зниження індексу Шеннона у пацієнтів з ХРС, хоча й не досягла статистичної значущості в нашому аналізі (MD: -0,24; 95% ДІ: -0,52-0,05;  $p=0,1031$ ), але вона також відповідає концепції дисбіозу як передумови запального процесу.

Несподіваним виявився факт відсутності статистично значущих відмінностей у поширеності *Staphylococcus aureus* між пацієнтами з ХРС та контрольною групою (OR: 1,20; 95% ДІ: 0,83-1,73;  $p=0,3363$ ). Це суперечить поширеній думці про провідну роль *Staphylococcus aureus* у патогенезі ХРС і може вказувати на те, що сама присутність патогена має менше значення, ніж його взаємодія з іншими компонентами мікробіому та імунною системою. Проте встановлена нами сильна позитивна кореляція між рівнем *Staphylococcus aureus* та прозапальним цитокином IL-8 ( $r=0,67$ ; 95% ДІ: 0,55-0,76;  $p<0,0001$ ) підтверджує патогенетичне значення цієї бактерії у розвитку запальних процесів при ХРС, що відповідає результатам Malik та співавторів (2021), які визначили *Staphylococcus aureus* як найпоширеніший патоген серед грам-позитивних бактерій при ХРС (45,13%) [50].

Особливої уваги заслуговує питання антибіотикорезистентності. Наші дані щодо високої поширеності метицилін-резистентних штамів *Staphylococcus aureus* (19,46% за даними дослідження Gupta та співавторів) підкреслюють актуальність проблеми резистентності до антибіотиків при ХРС [51]. Це створює додаткові виклики для лікування та обґрунтовує необхідність розробки альтернативних терапевтичних підходів, таких як фагова терапія, що продемонструвала ефективність у дослідженні Dobretsov та співавтори (2021) [49].

Варто також підкреслити складність взаємодій між бактеріями та грибами в патогенезі ХРС. Як показало наше дослідження, різні фенотипи ХРС характеризуються специфічними мікробними профілями: алергічний грибковий ХРС демонструє найвищий ступінь дисбіозу з домінуванням *Staphylococcus aureus* та *Haemophilus influenzae*; однібічний гнійний ХРС характеризується підвищеною наявністю анаеробних бактерій. Ці відмінності узгоджуються з класифікацією ХРС, запропонованою EPOS2020 [1], яка враховує не лише наявність поліпів, але й домінуючий тип запалення.

Узагальнюючи отримані дані та оцінюючи їх рівень доказовості за системою GRADE, можна стверджувати, що найбільш надійним висновком є встановлення зв'язку

між *Staphylococcus aureus* та запальними процесами при ХРС (середній рівень доказовості). Для інших параметрів рівень доказовості нижчий, що зумовлено високою гетерогенністю між дослідженнями та недостатньою точністю результатів. Це підкреслює необхідність стандартизації методологічних підходів у мікробіомних дослідженнях ХРС та проведення більших проспективних досліджень, які б дозволили оцінити причинно-наслідкові зв'язки між змінами мікробіому та розвитком різних фенотипів ХРС.

### Висновки

1. Проведений метааналіз підтвердив існування статистично значущих відмінностей у складі мікробіому носової порожнини між пацієнтами з хронічним риносинуситом та здоровими особами, що підтверджує концепцію мікробного дисбіозу як важливого патогенетичного механізму захворювання.

2. Виявлено статистично значуще підвищення поширеності *Haemophilus influenzae* у пацієнтів з ХРС (OR: 2,00; 95% ДІ: 1,08-3,72;  $p=0,0276$ ), що підтверджує роль цього патогена в етіології захворювання.

3. Встановлено суттєве зниження відносної частоти коменсальних бактерій роду *Corynebacterium* у пацієнтів з ХРС порівняно з контрольною групою (різниця середніх: -5,44%; 95% ДІ: -8,88 – -2,00;  $p=0,0019$ ), що свідчить про порушення захисних механізмів слизової оболонки.

4. Доведено значуще зниження показників бактеріального різноманіття у пацієнтів з ХРС (SMD: -0,62; 95% ДІ: -0,90 – -0,34;  $p<0,0001$ ), що є характерною ознакою дисбіозу та може бути розглянуто як потенційний діагностичний маркер.

5. Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей у загальній поширеності *Staphylococcus aureus* між пацієнтами з ХРС та контрольною групою, виявлено сильну позитивну кореляцію між рівнем *Staphylococcus aureus* та прозапальним цитокином IL-8 ( $r=0,67$ ; 95% ДІ: 0,55-0,76;  $p<0,0001$ ), що підтверджує патогенетичне значення цієї бактерії у розвитку запальних процесів.

6. Різні фенотипи ХРС характеризуються специфічними мікробними профіля-

ми: алергічний грибковий ХРС демонструє найвищий ступінь дизбіозу з домінуванням *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* та *Streptococcus pneumoniae*.

7. Оцінка якості доказів за системою GRADE виявила найвищий рівень доказо-

вості (середній) для взаємозв'язку між *Staphylococcus aureus* та запальними процесами при ХРС, тоді як для інших параметрів рівень доказовості нижчий, що зумовлено методологічною гетерогенністю між дослідженнями.

## References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82-111. doi: 10.4193/Rhin20.601.
2. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislumovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy*. 2011;66(9):1216-1223. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x.
3. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015;70:533-539. doi: 10.1111/all.12577.
4. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(suppl 1):S22-S209. doi: 10.1002/alr.21694.
5. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011 Jul;120(7):423-7. doi: 10.1177/000348941112000701.
6. Levi L, Havazelet S, Reuven Y, Elmograbi A, Badir S, Shraga Y, et al. Patterns of recurrence in patients with CRSwNP who underwent complete FESS. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2024;281(11), 5847-5856. doi: 10.1007/s00405-024-08832-5.
7. Lam K, Schleimer R, Kern RC. The etiology and pathogenesis of chronic rhinosinusitis: a review of current hypotheses. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:41. doi: 10.1007/s11882-015-0540-2.
8. Sivasubramaniam R, Douglas R. The microbiome and chronic rhinosinusitis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Oct 31;4(3):216-221. doi: 10.1016/j.wjorl.2018.08.004.
9. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clin Exp Allergy*. 2016 Jan;46(1):21-41. doi: 10.1111/cea.12666.
10. Ramakrishnan VR, Feazel LM, Gitomer SA, Ir D, Robertson CE, Frank DN. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One*. 2013 Dec 30;8(12):e85507. doi: 10.1371/journal.pone.0085507.
11. Biswas K, Hoggard M, Jain R, Taylor MW, Douglas RG. The nasal microbiota in health and disease: variation within and between subjects. *Front Microbiol*. 2015 Mar 2;9:134. doi: 10.3389/fmicb.2015.00134.
12. Feazel LM, Robertson CE, Ramakrishnan VR, Frank DN. Microbiome complexity and *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012 Feb; 122(2):467-72. doi: 10.1002/lary.22398.
13. Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, Wagner BD, Robertson CE, Frank DN, Ramakrishnan VR. Sinus culture poorly predicts resident microbiota. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Jan;5(1):3-9. doi: 10.1002/alr.21428.
14. Boase S, Foreman A, Cleland E, Tan L, Melton-Kreft R, Pant H, et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infect Dis*. 2013 May 8;13:210. doi: 10.1186/1471-2334-13-210.
15. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Mackenzie BW, Taylor MW, Douglas RG. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Mar;7(3):230-239. doi: 10.1002/alr.21871.
16. Mackenzie WB, Waite DW, Hoggard M, Douglas RG, Taylor MW, Biswas K. Bacterial community collapse: a meta-analysis of the sinonasal microbiota in chronic rhinosinusitis. *Environ Microbiol*. 2017 Jan;19(1):381-392. doi: 10.1111/1462-2920.13632.
17. Shi P, Wei H, Liu X, Dong S, He S, Zeng Y, et al. The nasal bacteria microbiome comparison among fungal ball sinusitis, chronic sinusitis with polyps. *Indian Journal of Microbiology*. 2023 Mar;63(1):120-128. doi: 10.1007/s12088-023-01062-z.
18. Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, Roediger FC, Pletcher SD, Goldberg AN, Lynch SV. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculoearicum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci Transl Med*. 2012 Sep 12;4(151):151ra124. doi: 10.1126/scitranslmed.3003783.
19. Bachert C, Zhang N, van Zele T. *Staphylococcus aureus* enterotoxins as immune stimulants in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol*. 2007;20:163-175.
20. Ou J, Wang J, Xu Y, Kong Y, Chen Sh, Shi W. *Staphylococcus aureus* superantigens are associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Oct;271(10):2729-36. doi: 10.1007/s00405-014-2955-0.
21. Chalermwatanachai T, Zhang N, Holtappels G, Bachert C. Association between mucosal organisms with patterns of inflammation in chronic rhinosinusitis. *PLoS One*. 2015 Aug 14;10(8):e0136068. doi: 10.1371/journal.pone.0136068.
22. Pu K, Zhang Z, Li L. Associations between gut microbiota and chronic sinusitis: A bidirectional Mendelian randomization study. *Immun Inflamm Dis*. 2024 Jul;12(7):e1328. doi: 10.1002/iid3.1328.

23. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Kumar KA, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Apr;152(2 Suppl):S1-S39. doi: 10.1177/0194599815572097.
24. Smith SS, Kim R, Douglas R. Is there a role for antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2022 May;149(5):1504-1512. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.004.
25. Smith KA, Smith TL, Mace JC, Rudmik L. Endoscopic sinus surgery compared to continued medical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014 Oct;4(10):823-7. doi: 10.1002/alr.21366.
26. Hauser LJ, Ir D, Kingdom TT, Robertson CE, Frank DN, Ramakrishnan VR. Investigation of bacterial repopulation after sinus surgery and perioperative antibiotics. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016 Jan;6(1):34-40. doi: 10.1002/alr.21630.
27. Cope EK, Goldberg AN, Pletcher SD, Lynch SV. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and clinically divergent consequences. *Microbiome.* 2017 May 12;5(1):53. doi: 10.1186/s40168-017-0266-6.
28. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell L-O, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 May;137(5):1449-1456.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
29. Zhu Z, Lan J, Wei R, Xu Y, Hong Y, Bao W, He G. Microbiome and Th cytokines association in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyp. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2023 Mar 8;8(2):335-345. doi: 10.1002/liv.1026.
30. Mackenzie WB, Baker J, Douglas RG, Taylor MW, Biswas K. Detection and quantification of *Staphylococcus* in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Dec;9(12):1462-1469. doi: 10.1002/alr.22425.
31. Rom D, Bassiouni A, Eykman E, Liu Z, Paramasivan S, Alvarado R, Harvey RJ. The association between disease severity and microbiome in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2019 Jun;129(6):1265-1273. doi: 10.1002/lary.27726.
32. Mackenzie WB, Zoing M, Clow F, Waite DW, Radcliff FJ, Taylor MW, et al. Characterising clinical *Staphylococcus aureus* isolates from the sinuses of patients with chronic rhinosinusitis. *Sci Rep.* 2021 Nov 9;11(1):21940. doi: 10.1038/s41598-021-01297-0.
33. Park IH, Lee JS, Park JH, Kang SH, Hong SM, Park IS, et al. Comparison of the human microbiome in adults and children with chronic rhinosinusitis. *PLoS One.* 2020 Dec 2;15(12):e0242770. doi: 10.1371/journal.pone.0242770.
34. De Boeck I, Wittouck S, Martens K, Claes J, Jorissen M, Steelant B, et al. Anterior nares diversity and pathobionts represent sinus microbiome in chronic rhinosinusitis. *mSphere.* 2019 Nov 27;4(6):e00532-19. doi: 10.1128/mSphere.00532-19.
35. Koeller K, Herlemann DP, Schuldt T, Ovari A, Guder E, Podbielski A, et al. Microbiome and culture based analysis of chronic rhinosinusitis compared to healthy sinus mucosa. *Front Microbiol.* 2018 Apr 17;9:643. doi: 10.3389/fmicb.2018.00643.
36. Vaughn A, Shaver C, Clark D. Association Between Culture and Culture-Independent Microtyping in Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2019 Feb;98(2):94-97. doi: 10.1177/0145561318823371.
37. Renteria AE, Maniakas A, Mfuna LE, Asmar MH, Gonzalez E, Desrosiers M. Low-dose and long-term azithromycin significantly decreases *Staphylococcus aureus* in the microbiome of refractory CRS patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Feb;11(2):93-105. doi: 10.1002/alr.22653.
38. Dellièvre S, Dannaoui E, Fieux M, Bonfils P, Gricourt G, Demontant V, et al. Analysis of microbiota and mycobiota in fungal ball rhinosinusitis: specific interaction between *Aspergillus fumigatus* and *Haemophilus influenzae*? *J Fungi (Basel).* 2021 Jul 10;7(7):550. doi: 10.3390/jof7070550.
39. Gan W, Zhang H, Yang F, Liu S, Liu F, Meng J. The influence of nasal bacterial microbiome diversity on the pathogenesis and prognosis of chronic rhinosinusitis patients with polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Apr;278(4):1075-1088. doi: 10.1007/s00405-020-06370-4.
40. Kim JH, Kim SH, Lim JY, Kim D, Jeong IS, Lee DK, Jang YJ. Association between the sinus microbiota with eosinophilic inflammation and prognosis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Exp Mol Med.* 2020 Jun;52(6):978-987. doi: 10.1038/s12276-020-0458-1.
41. Gan W, Yang F, Tang Y, Zhou D, Qing D, Hu J, et al. The difference in nasal bacterial microbiome diversity between chronic rhinosinusitis patients with polyps and a control population. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Jun;9(6):582-592. doi: 10.1002/alr.22297.
42. Connell JT, Bouras G, Yeo K, Fenix K, Cooksley C, Bassiouni A, et al. Characterising the allergic fungal rhinosinusitis microenvironment using full-length 16S rRNA gene amplicon sequencing and fungal ITS sequencing. *Allergy.* 2024 Nov;79(11):3082-3094. doi: 10.1111/all.16240.
43. Koutsourelakis I, Halderman A, Khalil S, Hittle LE, Mongodin EF, Lane AP. Temporal instability of the post-surgical maxillary sinus microbiota. *BMC Infect Dis.* 2018 Aug 30;18(1):441. doi: 10.1186/s12879-018-3272-9.
44. Takeda K, Sakakibara S, Yamashita K, Motooka D, Nakamura S, El Hussien MA, et al. Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Mar;143(3):1163-1175.e15. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.006.
45. Božić DD, Pavlović B, Milovanović J, Jotić A, Čolović J, Ćirković I. Antibiofilm effects of amoxicillin-clavulanic acid and levofloxacin in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Aug;275(8):2051-2059. doi: 10.1007/s00405-018-5049-6.
46. Wei HZ, Li YC, Wang XD, Lu XX, Hu CH, He S, Liu X. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Jun;275(6):1439-1447. doi: 10.1007/s00405-018-4931-6.
47. Ulusoy B, Muderris T, Callioglu EE, Bozdemir K, Oguzhan T, Kutluhan A, et al. Effects of endoscopic endonasal sinus surgery on nasal flora in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Annals of Medical Research.* 2019;26(8):1683-1687. <https://dx.doi.org/10.5455/annalsmedres.2019.05.294>.
48. De Bonnecaze G, Chaput B, Dupret-Bories A, Vergez S, Serrano E. Functional outcome after long-term low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole in chronic rhinosinusitis with purulence: a prospective study. *J Laryngol Otol.*

- 2018 Jul;132(7):600-604. doi: 10.1017/S0022215118000452.
49. Dobretsov KG, Kolenchukova O, Sipkin A, Bellussi LM, Ciprandi G, Passali D. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the use of bacteriophages in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Pol.* 2021 Jun 30;75(6):33-37. doi: 10.5604/01.3001.0015.0084.
50. Malik BA, Khanam SF, Nisar J, Qazi SM. Microbiology and Antimicrobial Sensitivity Patterns of Chronic Rhinosinusitis – 2020. *Ann Clin Otolaryngol.* 2021; 6(2):1054. [https://www.researchgate.net/publication/357934112\\_Annals\\_of\\_Clinical\\_Otolaryngology\\_Microbiology\\_and\\_Antimicrobial\\_Sensitivity\\_Patterns\\_of\\_Chronic\\_Rhinosinusitis\\_-2020](https://www.researchgate.net/publication/357934112_Annals_of_Clinical_Otolaryngology_Microbiology_and_Antimicrobial_Sensitivity_Patterns_of_Chronic_Rhinosinusitis_-2020).
51. Gupta N, Raza A, Galib R, Chandra K. A clinical study with changes in microbiological flora in chronic rhinosinusitis. *Asian J Med Sci.* 2023;14(9):171-175. doi: 10.3126/ajms.v14i9.53809.
52. Lang M, Bereza D, Kulak-Waśniewska M, Moreau I, Polańska P, Sokołowska K, Woch B. The influence of the sinonasal microbiome on the development and management of rhinosinusitis. *J Educ Health Sport.* 2025; 77:56769. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2025.77.56769>.
53. Michalik M, Krawczyk B. Chronic rhinosinusitis – microbiological etiology, potential genetic markers, and diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 11;25(6):3201. doi: 10.3390/ijms25063201.
54. Ccami-Bernal F, Barriga-Chambi F, Ortiz-Benique ZN, Ferrary E, Torres R. Variability of the microbiota in chronic rhinosinusitis: A scoping review. *OTO Open.* 2024 Oct 8;8(4):e70029. doi: 10.1002/oto2.70029.

Надійшла до редакції 08.04.2025

© О.М. Науменко, Л.Р. Криничко, О.В. Мотайло, 2025

## РОЛЬ МІКРОБІОМУ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ТА МЕТААНАЛІЗ

Науменко ОМ, Криничко ЛР, Мотайло ОВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Email:

А н о т а ц і я

**Актуальність:** Хронічний риносинусит (ХРС) є одним із найпоширеніших захворювань верхніх дихальних шляхів, що вражає 5-15% населення у різних регіонах світу. Незважаючи на десятиліття досліджень, точний патогенез ХРС залишається предметом дискусій, а роль мікробіому носової порожнини потребує детального вивчення.

**Мета дослідження:** Проаналізувати та систематизувати сучасні дані (2018-2025 рр.) щодо ролі мікробіому носової порожнини та приносових пазух у патогенезі хронічного риносинуситу та провести їх метааналіз.

**Матеріали та методи:** Проведено систематичний пошук в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library та Google Scholar. Відібрано 21 дослідження, що відповідали критеріям включення. Оцінка якості досліджень проводилась за шкалою Newcastle-Ottawa для обсерваційних досліджень та інструментом Cochrane Risk of Bias 2 для рандомізованих контрольованих досліджень. Метааналіз виконано з використанням моделі випадкових ефектів. Якість доказів оцінено за системою GRADE.

**Результати:** Метааналіз виявив статистично значуще підвищення поширеності *Haemophilus influenzae* у пацієнтів з ХРС (OR: 2,00; 95% ДІ: 1,08-3,72;  $p=0,0276$ ) та зниження відносної частоти *Corynebacterium spp.* (різниця середніх: -5,44%; 95% ДІ: -8,88 – -2,00;  $p=0,0019$ ). Встановлено значуще зниження показників бактеріального різноманіття у пацієнтів з ХРС (SMD: -0,62; 95% ДІ: -0,90 – -0,34;  $p<0,0001$ ). Не виявлено статистично значущих відмінностей у поширеності *Staphylococcus aureus* між пацієнтами з ХРС та контрольною групою, проте встановлено сильну позитивну кореляцію між рівнем *Staphylococcus aureus* та прозапальним цитокіном IL-8 ( $r=0,67$ ; 95% ДІ: 0,55-0,76;  $p<0,0001$ ).

**Висновки:** Проведений метааналіз підтверджує концепцію мікробного дисбіозу як важливого патогенетичного механізму хронічного риносинуситу. Зниження бактеріального різноманіття, підвищення поширеності *Haemophilus influenzae* та зменшення вмісту коменсальних *Corynebacterium spp.* є характерними ознаками змін мікробіому при ХРС. Різні фенотипи ХРС характеризуються специфічними мікробними профілями, що підкреслює важливість персоналізованого підходу до діагностики та лікування.

**Ключові слова:** хронічний риносинусит, мікробіом, дисбіоз, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium*, бактеріальне різноманіття, метааналіз.

# THE ROLE OF NASAL MICROBIOME IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC RHINOSINUSITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Naumenko O, Krynychko L, Motaylo O  
Bogomolets National Medical University

Email:

## Abstract

**Background:** Chronic rhinosinusitis (CRS) is one of the most common diseases of the upper respiratory tract, affecting 5-15% of the population in different regions worldwide. Despite decades of research, the exact pathogenesis of CRS remains debatable, and the role of the nasal microbiome requires detailed investigation.

**Objective:** To analyze and systematize current data (2018-2025) regarding the role of the nasal cavity and paranasal sinus microbiome in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis and to conduct a meta-analysis.

**Materials and Methods:** A systematic search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Google Scholar databases. Twenty-one studies meeting the inclusion criteria were selected. The quality assessment was performed using the Newcastle-Ottawa Scale for observational studies and the Cochrane Risk of Bias 2 tool for randomized controlled trials. A meta-analysis was conducted using a random-effects model. The quality of evidence was evaluated using the GRADE system.

**Results:** The meta-analysis revealed a statistically significant increase in the prevalence of *Haemophilus influenzae* in patients with CRS (OR: 2.00; 95% CI: 1.08-3.72;  $p=0.0276$ ) and a decrease in the relative frequency of *Corynebacterium spp.* (mean difference: -5.44%; 95% CI: -8.88 to -2.00;  $p=0.0019$ ). A significant reduction in bacterial diversity indices in CRS patients was established (SMD: -0.62; 95% CI: -0.90 to -0.34;  $p<0.0001$ ). No statistically significant differences in the prevalence of *Staphylococcus aureus* were found between CRS patients and the control group; however, a strong positive correlation between *Staphylococcus aureus* levels and the proinflammatory cytokine IL-8 was identified ( $r=0.67$ ; 95% CI: 0.55-0.76;  $p<0.0001$ ).

**Conclusions:** The meta-analysis confirms the concept of microbial dysbiosis as an important pathogenetic mechanism in chronic rhinosinusitis. Reduced bacterial diversity, increased prevalence of *Haemophilus influenzae*, and decreased presence of commensal *Corynebacterium spp.* are characteristic features of microbiome changes in CRS. Different CRS phenotypes are characterized by specific microbial profiles, emphasizing the importance of a personalized approach to diagnosis and treatment.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis, microbiome, dysbiosis, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium*, bacterial diversity, meta-analysis.