

ТРИВОГА ТА ДЕПРЕСІЯ: ПОШИРЕНІ КОМОРБІДНІ СТАНИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РИНОСИНУСІТІ Й АЛЕРГІЧНОМУ РИНІТІ

Підготувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Хронічний риносинусит (ХРС) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань, що характеризується запаленням пазух і слизової оболонки носа протягом принаймні 12 тижнів поспіль. ХРС стає дедалі поширенішим у первинній медичній допомозі та практиці оториноларингології. Розрахункова поширеність ХРС коливається від 5,5% у Бразилії до 28% в Ірані, 8% у Китаї, 11% у Південній Кореї, від 4,8 до 12% у США та 16% у Нідерландах, зважаючи лише на епідеміологічні критерії оцінювання симптомів Європейського погоджувального документа щодо лікування риносинуситу та поліпів носа (EPOS). ХРС спричиняє значне навантаження на суспільство й систему охорони здоров'я з погляду прямих і непрямих витрат [1].

Алергічний риніт (АР) є надзвичайно поширеною хворобою, яка вражає щонайменше 10-20% дорослого населення. АР – найчастіша форма неінфекційного риніту, що пов'язана з імунною реакцією проти алергенів за участю імуноглобуліну Е (IgE). Оскільки слизова оболонка продовжується в навколосинових пазухах, застій в отворах може призвести до риносинуситу, який не існує без риніту, тому АР може бути частиною алергічного риносинуситу із симптомами, аналогічними до симптомів гострого та хронічного риносинуситу. Існує значний перехрест симптоматики ХРС й АР, і погіршення перебігу АР може спричиняти загострення ХРС. Пов'язаними з алергією формами ХРС є алергічний грибовий риносинусит і алергічне захворювання центральних компартментів [2].

Як ХРС, так і АР можуть співіснувати одночасно, причому обидві хвороби асоційовані з тривогою та депресією. У пацієнтів з ХРС виявляють вищі рівні тривожності та депресії, незважаючи на те що ці стани часто бувають не діагностованими. Супутня депресія зумовлює як вищу частоту, так і посилення тяжкості симптомів, особливо при ХРС без назальних поліпів (ХРСБНП), а також недостатню ефективність лікування. Пацієнти із супутньою депресією повідомляють про погіршення якості життя, пов'язане зі здоров'ям, як до, так і після лікування ХРС. Депресія є чинником ризику вираженого загострення ХРС [2].

Тривога та депресія часто поєднуються між собою, причому до 67% людей з тяжкою депресією відповідають критеріям тривоги. Депресія

та тривога впливають на сприйняття хвороби пацієнтами, що призводить до посилення симптомів і дистресу. Це може пояснити, чому об'єктивні результати назальної ендоскопії та оцінювання даних комп'ютерної томографії синусів часто погано корелюють з фактичними симптомами, про які повідомляють пацієнти. Зважаючи на негативний вплив депресії на пацієнтів з ХРС, важливо проводити серед них скринінг на невиявлену депресію [1].

При проведенні метааналізу 32 досліджень із залученням 56 933 пацієнтів встановлено, що поширеність симптомів депресії в пацієнтів з ХРС становить 24,7% (95% довірчий інтервал (ДІ) 21,3-28,1%), а поширеність симптомів тривоги при ХРС становить 29,7% (95% ДІ 19,3-40,2%). Аналіз підгруп представлено в таблиці [1].

Це дослідження показало, що поширеність симптомів депресії вища в пацієнтів з ХРСБНП, ніж у пацієнтів з ХРС з назальними поліпами (ХРСЗНП). Пацієнти з ХРСЗНП можуть відчувати серйозніші симптоми закладеності носа й аносмії, тоді як пацієнти з ХРСБНП можуть відчувати сильніший головний біль. Відповідно до систем візуалізації та ендоскопічної класифікації назальні поліпи, безсумнівно, спричиняють серйозніші об'єктивні симптоми. Однак для багатьох захворювань, включно з ХРС, об'єктивні симптоми не відображають повного тягара захворювання, котре відчуває окремий пацієнт. Пацієнти з ХРСБНП відчувають більший тягар захворювання та мають гіршу загальну якість життя, пов'язану зі здоров'ям, порівняно з тими, хто має ХРСЗНП. Це може пояснити вищу поширеність

ТАБЛИЦЯ. Поширеність симптомів депресії в пацієнтів з ХРС [1]

Ознака	Поширеність, %	95% ДІ, %
ХРСБНП	26,2	21,9-30,5
ХРСЗНП	20	15,9-24
Жіноча стать	36,1	25,3-46,9
Чоловіча стать	24,3	12,1-36,6
Вік ≤50 років	29,8	21,3-38,2
Вік >50 років	22,1	17,1-27
Шкала ендоскопічної оцінки Ланда-Кеннеді ≤6 балів	46,1	28,5-63,8
Шкала ендоскопічної оцінки Ланда-Кеннеді >6 балів	16,5	10,5-22,5
Супутня астма	32	15-49,1
Супутня алергія	35,4	17-53,8
Операції на пазухах в анамнезі	48,1	20,7-75,6

симптомів депресії в пацієнтів з ХРСБНП, ніж у пацієнтів з ХРСЗНП [1].

Поширеність симптомів депресії вища в пацієнтів з ХРС з ендоскопічною оцінкою за шкалою Ланда-Кеннеді ≤6 порівняно з пацієнтами з оцінкою >6. Ця ситуація, мабуть, пояснюється відсутністю кореляції між суб'єктивними симптомами й об'єктивними показниками тяжкості ХРС. Отримані дані свідчать про те, що скарги, особливо в пацієнтів з коморбідною депресією та тривогою, і дані шкали оцінювання симптомів SNOT-22 для ХРС гірше корелюють з об'єктивними показниками, як-от комп'ютерна томографія або ендоскопія носа. Психологічні розлади та чинники довкілля можуть впливати на сприйняття симптомів ХРС. Молодші учасники мали більшу поширеність симптомів депресії. Це узгоджується з висновками інших дослідників, що молоді люди частіше мають гірші показники SNOT-22 і вищі показники депресії та болю, а вищі показники SNOT-22 були сильно й незалежно пов'язані з показниками депресії та болю. У деяких літературних джерелах, навпаки, літній вік є чинником високого ризику розвитку депресії в пацієнтів з ХРС [1].

Симптоми депресії частіше трапляються в жінок, аніж у чоловіків. Велика кількість літературних джерел припускає, що запалення впливає на механізми депресії. Порівняно з чоловіками жінки можуть бути більш сприйнятливими до емоційних і поведінкових змін, спричинених запаленням, і більш схильними до емоційних симптомів у відповідь на запалення [1].

Також відомо, що ХРС впливає на здоров'я дітей. Порівняно з ХРС у дорослих ХРС у дітей має унікальні характеристики. Тому особливу увагу варто приділяти фізичному та психологічному догляду за дітьми з ХРС. Дослідження показали: такі

діти мають значно нижчу якість життя порівняно зі звичайними дітьми, що впливає на їхні емоційний стан і психічне здоров'я на додаток до загального фізичного стану. Крім того, підвищення рівнів запальних маркерів пов'язане з майбутньою депресією в дітей і підлітків [1].

Популяційні дослідження свідчать про двоспрямований зв'язок між тривогою, депресією та ХРС. Ретроспективне дослідження, котре включало дві когорти дорослих пацієнтів з ХРС і без нього, серед 33 732 учасників якого було 5622 хворих на ХРС і 28 110 пацієнтів контрольної групи, демонструє, що разом з вищими шансами на наявність тривоги (відношення шансів 4,39; 95% ДІ 3,95-4,87) і депресії (відношення шансів 2,04; 95% ДІ 1,86-2,24) пацієнти з ХРС мали підвищений ризик розвитку в майбутньому тривоги (відносний ризик (ВР) 2,79; 95% ДІ 2,47-3,15) і депресії (ВР 1,40; 95% ДІ 1,27-1,55) порівняно з контролем. Окрім того, пацієнти з тривогою (ВР 2,37; 95% ДІ 2,18-2,57) і депресією (ВР 1,59; 95% ДІ 1,46-1,72) мали підвищений ризик розвитку ХРС порівняно з контрольною групою [3].

АР є хронічним запальним захворюванням верхніх дихальних шляхів, що характеризується такими основними симптомами, як чхання, ринорея, свербіж і закладеність носа. Рівень поширеності його сягає до 23% у Європі та зростає протягом останніх десятиліть, що робить АР одним з найпоширеніших хронічних захворювань. Відповідно до рекомендацій робочої групи ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – «АР і його вплив на астму») АР поділяють на інтермітентний або персистивний залежно від сенсibilізації до сезонних алергенів, як-от пилок (сезонний алергічний риніт – САР), або цілорічних алергенів, як-от лупа тварин, кліщ домашнього пилу. Слід зазначити, що такий розподіл осіб з АР поступово втрачає свою актуальність унаслідок глобального потепління, множинної сенсibilізації пацієнтів до алергенів, міграції населення тощо. САР має дві патофізіологічні фази: ранню та пізню. На ранній стадії інгаляційний алерген обробляється дендритними клітинами слизової оболонки носа. Презентація алергену активує специфічні В-клітини для виділення великої кількості алергеноспецифічного IgE. Молекули IgE зв'язуються з високоафінними рецепторами (FcεRI) опастистих клітин і базофілів, що призводить до вивільнення попередньо сформованих медіаторів, як-от гістамін, що спричиняє класичні алергічні реакції негайного типу. Пізня фаза САР спостерігається через 6-10 годин після впливу алергену та характеризується активацією запальних клітин, як-от еозинофіли, базофіли, нейтрофіли й моноцити. Ця пізня відповідь ініціюється та підтримується запальними цитокінами, як-от інтерлейкін-4 (ІЛ-4), ІЛ-5, ІЛ-10 або ІЛ-17, фактор

некрозу пухлин- α , що вивільняються активованими Th2, опасистими клітинами та моноцитами. Активовані еозинофіли виділяють медіатори, котрі призводять до пошкодження епітеліальних клітин і гіперреактивності слизової оболонки носа. Секреція IL-4 опасистими клітинами або IL-5 активованими еозинофілами підтримує алергію, зумовлюючи безперервне вироблення IgE В-клітинами й активацію та виживання еозинофілів через аутокринні механізми [4].

Незважаючи на те що значення AP часто спрощують, його пов'язують зі значним зниженням якості життя, нижчою продуктивністю праці та нижчою успішністю в школі. Крім того, дослідження неодноразово виявляли зв'язок CAP з такими розладами, як депресія або тривога. Епідеміологічні дослідження показали, що діагноз великого депресивного розладу трапляється в 1,7 раза частіше в пацієнтів із CAP порівняно з особами без алергії. Так само було виявлено, що пацієнти із CAP демонструють значно підвищений ризик панічних атак (відношення шансів 1,8) і тривожних розладів (відношення шансів 1,41) [4].

Психонейроімуннологічні дані підтверджують тісний взаємозв'язок між процесами імунної, ендокринної та центральної нервової систем. Для CAP притаманна запальна відповідь зі значним вивільненням цитокінів. Дослідження вказують на те, що запальні цитокіни можуть призводити до так званої хворобливої поведінки, яка має спільні риси з депресією (наприклад, втрата апетиту, байдужість, утом та зниження лібідо). Ці поведінкові зміни, здається, пов'язані зі здатністю цитокінів долати гематоенцефалічний бар'єр і діяти централізовано, наприклад, на лімбічні структури та системи нейромедіаторів, зокрема на синтез серотоніну. Серотонінергічна система має важливе значення для регуляції емоцій і патогенезу депресії. Крім нейромедіаторного шляху, запальні процеси можуть опосередковано впливати на регуляторні ланцюги головного мозку через гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну (ГГН) вісь. Вивільнення запальних цитокінів призводить до активації осі ГГН з підвищенням секреції глюкокортикоїдів. Останні беруть участь у регуляції емоцій через вплив на гіпокамп та інші лімбічні структури. Однак надмірний або хронічний вплив глюкокортикоїдів призводить до пошкодження нейронів і змін рівнів глюкокортикоїдних рецепторів у гіпокампі та, своєю чергою, може спричинити порушення емоційної регуляції, депресію. Підвищення рівня запальних цитокінів і активація осі ГГН часто пов'язані з депресією та тривогою. Нарешті, дисфункцію сну слід розглядати як модульовальний чинник у взаємозв'язку алергії та депресії. AP порушує сон головним чином

через закладеність носа та вивільнення імунних медіаторів, що впливають на центральну регуляцію сну. Порушення сну, своєю чергою, є основним симптомом і головним чинником ризику депресії. Отже, пов'язане із запаленням погіршення сну може зумовлювати розвиток проблем з настроєм у пацієнтів із CAP [4].

Наявні дані свідчать, що під час гострого алергічного запалення в пацієнтів із CAP спостерігається значне підвищення показників шкали депресії Бека II (Beck Depression Inventory, BDI-II) порівняно з безсимптомним періодом і пацієнтами контрольної групи без алергії. Підвищені показники BDI-II у пацієнтів із CAP були суттєво пов'язані з рівнями IL-6, співвідношенням IL-6/IL-10 й інтерферон- γ /IL-10, а також дебютом CAP у ранньому віці та поганою якістю сну. Ці результати підтверджують тісний зв'язок між алергічним запаленням й афективними станами із запальними цитокінами, якістю сну та віком початку CAP [4].

Згідно з положеннями EPOS-2020 основною метою лікування ХРС є контроль симптомів. Важливою відмінністю від EPOS-2012 є відхід від безпосереднього розрізнення лікування ХРС залежно від наявності назальних поліпів. У належному медикаментозному лікуванні дифузного, двобічного ХРС місцеві кортикостероїди та сольові розчини залишаються базовою терапією. Існують дані з високим рівнем достовірності про те, що довготривале застосування інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС) ефективно та безпечно для лікування пацієнтів з ХРС. Вони ефективно впливають на назальні симптоми та покращення як загальної, так і пов'язаної з хворобою якості життя. ІНКС добре переносяться, не впливають на внутрішньоочний тиск або помутніння кришталика, а якщо інколи спричиняють побічні явища, то легкого чи середнього ступеня тяжкості [2]. Частота носових кровотеч за тривалого застосування деяких спреїв ІНКС становить до 20 та 19%, відповідно, для флутиказону фуруату та флутиказону пропіонату й лише до 12,7% для мометазону [5]. Координаційна група EPOS-2020 [2] радить застосовувати ІНКС пацієнтам з ХРС. Лікування AP також полягає в призначенні ІНКС або в режимі монотерапії, або в комбінації з препаратами інших груп, частіше з антигістамінними засобами другого покоління [6].

Серед зареєстрованих в Україні ІНКС представник першого покоління (беклометазону дипропіонат) має значно вищу системну біодоступність (44%), ніж ІНКС другого покоління (флутиказону фуруат, флутиказону пропіонат, мометазону фуруат) – 0,50; 0,51 та 0,46% відповідно [7]. Характеристики слизової оболонки носа також можуть впливати на вибір ІНКС. Наявність або відсутність виділень

-

Флікс

МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТУ 50 мкг
спрей назальний, суспензія

[illegible]

з носа впливає на всмоктування ІНКС. Рух війок носа може бути порушений, якщо шар золю слизової оболонки занадто тонкий або занадто товстий. Це впливає на проникність стероїду, оскільки змінює мукоциліарний кліренс і зменшує тривалість контакту стероїду зі слизовою оболонкою носа. Щоби протидіяти цьому, вибір ІНКС, який змінює в'язкість слизу в носі, може збільшити час контакту та загальну дифузію стероїду. Наприклад, у разі «сухого» закладеного носа віддають перевагу циклесоніду (препарат не зареєстровано в Україні). Це гіпотонічний розчин, який забезпечує швидку дифузію молекул води в слизову оболонку сухого носа. Аналогічний принцип діє і для «мокрого» закладеного носа. У цьому разі рекомендується мометазону фуруат. Мометазону фуруат (Флікс спрей назальний) містить найвищу концентрацію мікрокристалічної целюлози та натрію карбоксиметилцелюлози для водних ІНКС. Це тиксотропні речовини, які підсушують і підвищують в'язкість, одночасно зменшуючи вологість у носовій порожнині [5].

Дослідження показали, що використання назального спрею мометазону фуруату позитивно впливає на динаміку поліпозу при ХРС, значно зменшує кількість двобічних поліпів, а також розмір і ступінь поліпів, зменшує закладеність/непрохідність носа та сприяє поверненню нюху [8].

При лікуванні коморбідних станів важливо призначати терапію з огляду на кожну окрему нозологію. Фармакотерапія відіграє важливу роль у лікуванні тривожних розладів і депресії в пацієнтів із хронічною патологією носа. Для полегшення симптомів депресії та тривоги зазвичай призначають антидепресанти. Ці ліки можуть допомогти стабілізувати настрій, зменшити тривогу

та покращити загальну якість життя, однак дуже важливо призначати їх під наглядом психіатра через потенційну взаємодію з лікарськими засобами. Наприклад, хлордіазепоксид, алпразолам, золпідем, амітриптилін, хлорпромазин, тіоридазин, резерпін і циталопрам можуть індукувати розвиток медикаментозного риніту в деяких пацієнтів [9]. У таких випадках заслуговують на увагу препарати інших фармакологічних груп. Сульпірид є одним з атипівих антипсихотичних препаратів групи бензамідів, який використовується для лікування психозів і великих депресивних розладів. У низьких дозах сульпірид (Еглоніл капсули по 50 мг) використовується для лікування тривоги та легких депресивних розладів. У низьких дозах препарат діє як частковий агоніст дофаміну, збільшує його передачу, що пов'язано з покращенням настрою та мотивації, а також зі зменшенням симптомів тривоги й депресії. Сульпірид покращує здатність справлятися з обсесивно-компульсивними думками та поведінкою. Крім того, сульпірид може мати непрямої вплив на інші нейромедіатори, як-от норадреналін і ацетилхолін, хоча ці ефекти менш вивчені. Ці непрямі ефекти можуть сприяти перевагам сульпіриду щодо покращення концентрації, пам'яті та мотивації. Однією з головних переваг сульпіриду є його здатність покращувати настрій і підвищувати рівень енергії, не спричиняючи сонливості чи седативного ефекту [10].

Отже, коморбідність ХРС, АР, тривоги та депресії є надзвичайно актуальним питанням клінічної практики. Терапія ІНКС, препаратами мометазону фуруату (Флікс спрей назальний) зокрема, за підтримки засобів для лікування тривожних станів (Еглоніл капсули по 50 мг) є шляхом покращення ефективності лікування таких пацієнтів.

Література

1. Fan H., et al. Prevalence and predictors of depression and anxiety in patients with chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024; 14 (3): e079273. doi: 10.1136/bmjopen-2023-079273.
2. Fokkens W.J., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl. S29): 1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
3. Khan N.S., et al. Chronic rhinosinusitis and mental health. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2024; 150 (11): 943-951. doi: 10.1001/jamaoto.2024.2705.
4. Trikojati K., et al. "Allergic mood" – depressive and anxiety symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis (SAR) and their association to inflammatory, endocrine, and allergic markers. *Brain Behav. Immun*. 2017; 65: 202-209. doi: 10.1016/j.bbi.2017.05.005.
5. Fowler J., et al. The subtle nuances of intranasal corticosteroids. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2021; 50 (1): 18. doi: 10.1186/s40463-020-00480-z.
6. Bousquet J., et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 145 (1): 70-80.e3.
7. Daley-Yates P.T., et al. Intranasal corticosteroids: topical potency, systemic activity and therapeutic index. *J. Asthma Allergy*. 2021; 14: 1093-1104. doi: 10.2147/JAA.S321332.
8. Mohya O.H., et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in treating nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2024; 16 (9): e70498. doi: 10.7759/cureus.70498.
9. Ebrahim Soltani Z., Elahi M. Psychological impact of rhinology disorders. *IntechOpen*. 2024. doi: 10.5772/intechopen.1006041.
10. Sulpiride: understand the effects and benefits of this medication. Available at: <https://www.hipnose.com.br/en/blog/physical-health/medicine/sulpiride>.