

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

УДК 616.216-002: 616.211-006.5

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ДОВГИЧ СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ**

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РЕЦИДИВУ ХРОНІЧНОГО  
РИНОСИНУСИТУ ШЛЯХОМ ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ  
ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (НЕЙРОМЕРЕЖ)**

222 Медицина  
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ **Довгич Сергій Вікторович**  
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – **Дєєва Юлія Валеріївна**, доктор медичних наук,  
професор

Київ – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Довгич Сергій Вікторович.* Прогнозування ризику рецидиву хронічного риносинуситу шляхом використання сучасних інформаційних технологій (нейромереж) – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2024 р.

У дисертаційній роботі представлені результати клінічного ретроспективного дослідження, що базується на аналізі даних хворих на хронічний риносинусит, який є широко поширеним в популяції.

Хронічний риносинусит є гострою медико-соціальною проблемою, оскільки він призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів і навантаження на систему охорони здоров'я та економіку країни [7].

Згідно діагнозів встановлених лише на основі скарг пацієнтів, поширеність ХРС в різних країнах коливається в межах 10–28% та додатково 4–9% популяції, для яких діагноз встановлюється “випадково” після додаткових обстежень - ендоскопії чи комп'ютерної томографії приносних пазух [1, 2, 3, 4, 5]. За статистичними даними Великобританії та Уельсу частота амбулаторних звернень пацієнтів з приводу ХРС до сімейних лікарів та лікарів-отоларингологів є однаковою та становить близько 15% [6].

Прогнозування ризику рецидиву хронічного риносинуситу є важливим аспектом у сучасній медичній практиці. З впровадженням сучасних інформаційних технологій (нейромереж) у медицину, відкриваються нові можливості для розробки алгоритмів прогнозування рецидивів хронічного риносинуситу [8]. Використання нейромереж

дозволяє автоматизувати аналіз великих обсягів клінічних даних та виявляти складні взаємозв'язки між різними факторами (дані лабораторних обстежень, променевих досліджень, анамнезу хворого, тощо) [9], що сприяють рецидивам хронічного риносинусита.

Тому удосконалення можливостей прогнозування рецидивів та перебігу хронічного риносинуситу шляхом аналізу масивів даних з допомогою нейромереж може допомогти оптимізувати діагностичну та лікувальну тактику у кожного окремого пацієнта, що відповідає персоніфікованому підходу до ведення хворого.

Концепція дисертаційної роботи полягала в тому, що розробка алгоритмів прогнозування ризику рецидиву хронічного риносинуситу з використанням нейромереж на основі аналізу ретроспективних клінічних даних допоможе в проведенні сегментації пацієнтів за ступенем ризику, визначення якого перед хірургічним втручанням допоможе обрати раціональну хірургічну тактику та оптимізує післяопераційне ведення пацієнта.

**Мета дослідження:** Розробити алгоритм прогнозування рецидиву хронічного риносинуситу на основі ретроспективних клінічних даних пацієнтів та даних комп'ютерної томографії носа та приноскових пазух з використанням нейромереж.

**Методи дослідження:** ретроспективне дослідження, загальноклінічні, отоларингологічні, рентгенологічні, лабораторні, статистичні методи обробки інформації.

**За даними дослідження були отримані наступні результати:**

Ретроспективне дослідження було проведено на базі із архівних даних за період 2019 – 2024 роки. Було відібрано 500 історій хвороб з діагнозом «Хронічний риносинусит», які далі згідно критеріїв включення та виключення із дослідження були розділені на дві групи: контрольна група та основна група. Варто зазначити, що після первинного аналізу архівних

даних було виключено 287 історій хвороб. Тому кінцева вибірка склала 213 пацієнтів, які були розподілені у відповідності до наявності рецидиву на основну групу (з рецидивом в перші 5 років після хірургії, 87 осіб) та контрольну групу (без рецидиву ХРС, 126 осіб). Крім того, основна група була розділена на дві підгрупи за фенотипом захворювання – підгрупа А (ХРСбезНП, 35 осіб) та підгрупа Б (ХРСзНП, 52 особи).

Таким чином, при аналізі даних КТ ПНП було виявлено, що середній бал в Підгрупі Б -  $12,95 \pm 6,84$ , а в Підгрупі А середній бал становив  $3,17 \pm 2,12$ , різниця між групами була статистично значима,  $P < 0,05$ .

Окрім загального балу шкали Ланд Маккей, під час оцінки знімків визначався показник відношення заповненості (затемнення) решітчастого лабіринту (сумарний бал передніх комірок + сумарний бал задніх комірок) до верхньощелепних синусів (Індекс РЛ/ВЩС). Так, в підгрупі Б індекс РЛ/ВЩС  $> 1$  спостерігався в 45 осіб (86,5%), в підгрупі А - в 11 осіб (31,42%). Також для підгрупи Б було окремо пораховано середній показник балу лобних синусів та стандартне відхилення,  $1,625 \pm 0,802$ , при порівнянні яких було визначено статистично достовірну різницю,  $P < 0,05$ .

При визначенні типу *ostium frontalis* та типу будови нижньої стінки верхньощелепної пазухи за Lixuan Ni у групах досліджуваних, достовірної різниці між групами та підгрупами виявлено не було,  $P > 0,05$ . Тому, тип будови саме цих утворень не впливає на ризик виникнення рецидивів ХРС.

За оцінкою шкали APPS було виявлено, що підгрупа Б (ХРСзНП) має значно вищий середній бал, а підгрупа А (ХРСбезНП) має подібні результати із контрольною групою. Так, підгрупа Б мала  $13 \pm 2,98$  балів, підгрупа А -  $10,41 \pm 2,64$ , та контрольна група -  $9,9 \pm 2,35$ ,  $P < 0,05$  (визначався т-тест для порівняння окремих груп).

Під час оцінки клінічних даних пацієнтів двобічне ураження характерне для пацієнтів з частково контрольованим перебігом та досягало 79,6%. При визначенні  $\chi^2$  для порівняння груп за тяжкістю перебігу було

виявлено статистично достовірну різницю між всіма групами,  $p < 0,05$ . Цікаві дані виявились при оцінці тривалості захворювання, медіана тривалості для контрольованого, частково контрольованого та неконтрольованого перебігу ХРС була 5 років, 7 років та 8 років відповідно. Хоча такі результати візуально мають різницю між собою, при їх статистичному порівнянні різниця не виникала,  $P > 0,05$ . При цьому дані за двобічний перебіг та тривалість захворювання в основній та контрольній групі при контрольованому та частково контрольованому перебігу були подібними – в контрольній групі двобічний процес спостерігався в 16,6% контрольованого перебігу та 77,7% частково контрольованого перебігу. При порівнянні частоти даної ознаки кожної відповідної тяжкості перебігу між основною та контрольною групою, достовірна різниця виявлена не була,  $p > 0,05$  (використаний  $\chi^2$ -тест).

Було виявлено, що визначальними параметрами за неконтрольованого перебігу у пацієнтів основної групи є алергічний риніт, який спостерігався в 78,26% популяції та тютюнопаління 91,3%. Також дещо частіше в них було виявлено викривлення носової переділочки – 47,82%, порівняно з пацієнтами контрольованого та частково контрольованого перебігу ХРС, для вищезгаданих показників була виявлена достовірна різниця при статистичній обробці,  $p < 0,05$ . При цьому, для контрольованого і частково контрольованого перебігу ХРС контрольної групи частота алергічного риніту достовірно менша, порівняно із відповідними підгрупами основної групи,  $p < 0,05$ . Для частково контрольованого перебігу алергічний риніт спостерігався в 26,38% випадків, а для пацієнтів основної групи 40,8%. Всі інші показники були подібні, та при статистичним розрахункам між групами хворих (основною та контрольною в межах відповідного перебігу захворювання) не мали достовірної різниці,  $p > 0,05$ .

Як і випадку променевих досліджень яскраву різницю між групами можна побачити за показником еозинофілії крові. Що й не дивно

еозинофілія була достовірно вища в групі з неконтрольованим перебігом ХРС -  $12,2 \pm 2,7$  (основна група хворих).

При розробці та наступній апробації нейромережі було виявлено що її точність в сегментації рентгенологічних знімків становила 99,34%, для набору даних валідації - 97,61% та для набору тестування мережі - 92,12%. При її роботі із знімками КТ ПНП було виявлено дещо гірші результати, ніж з рентгенологічними знімками. Так, при навчанні точність роботи мережі склала 96,17% (після додаткової оптимізації), при функції втрат 0.0229, що є гарним результатом. Але під час валідації точність роботи програмної нейронної мережі становила вже 84,53% при функції втрат 0.0475. Специфічність та чутливість при цьому склали 86,33% та 78,84% відповідно. Тобто рівень хибно позитивних результатів роботи мережі наближається до 14%, а рівень хибно негативних – до 22%, що зважаючи на невеликий об'єм бази даних є гарним результатом. А при розпізнаванні за КТ ПНП хворих із високим ризиком рецидиву ХРС, отримана точність в межах 80%, специфічність 77,5%, а чутливість 74,09%. Тому помилкові значення рецидиву або його відсутності можуть варіювати в рамках 20-25%.

При подальшому аналізі даних з допомогою методів лінійної регресії було виявлено, що клінічно найцікавішими із показників за коефіцієнтом перехоплення є вік (-10.4), тривалість захворювання (-3.92), шкала Ланд Маккей (-2.13), шкала обструкції нюхової щілини (-3.64) та шкала APPS (-6.73). Їх коефіцієнти перехоплення вказують на те, що чим нижчий кожен із цих показників, тим більше знижується ризик рецидиву ХРС. В протипагу цьому, більш важливими в контексті коефіцієнта регресії є дещо інші показники – шкала обструкції нюхової щілини (1.91) та наявність попередніх FESS (1.95) в анамнезі.

Варто зазначити, що нами для визначення RMSE і R-квадрату була обрана модель логістичної регресії. При цьому в моделі логістичної регресії були використані як кількісні, так і категоріальні змінні. Оскільки

логістична регресія є методом для класифікації даних, вона автоматично перетворювала кількісні змінні в ймовірності віднесення до класу (ймовірність рецидиву). Таким чином було отримано  $RMSE = 3.0928863356602905e-16$  (наближається до нульового значення) та R-квадрат (коефіцієнт детермінації) = 1.0.

Отримані значення RMSE та R-квадрат свідчать про гарну відповідь моделі на навчальних даних. RMSE близьке до нуля означає, що модель точно прогнозує цільову змінну на навчальних даних, а значення R-квадрат, яке дорівнює 1.0, означає, що модель повністю пояснює варіативність цільової змінної. Однак було виявлено, що модель має високу тенденцію до перенавчання наявних даних. Але під час перехресної валідації точність моделі досягла 0.96, що є високим показником. При тому, що точність моделі, яка оцінювалась на тестовому наборі даних, становить близько 95.24%. Водночас показник відклику (recall) для цільового класу (рецидив) складає приблизно 90.91%, що вказує на здатність моделі правильно ідентифікувати позитивні випадки рецидиву ХРС. З огляду на високий показник точності моделі логістичної регресії при проведенні перехресної валідації, нами був проведений ROC-аналіз, де показник площі під ROC-кривою (ROC AUC Score) становить близько 0.9818, що є високим значенням і свідчить про високу дискримінативну здатність моделі.

Далі для розробки шкали прогнозування рецидивів, для кількісних даних окрему були визначені порогові значення, при яких є вищий ризик рецидиву. Таким чином було виявлено, що для шкали APPS перший квартиль менше або дорівнює 11 балам, медіана 12 балів, а третій квартиль, який є пороговим, 13 та вище балів. Для шкали Ланд Маккей медіана дорівнює 15 балам, а третій квартиль  $\geq 17$  балів. Для шкали обструкції нюхової щілини (однобічна оцінка) медіана становить 1 бал, а  $Q3 \geq 2$  бали. Та для еозинофілії медіана знаходиться на рівні 4.1%, а  $Q3 \geq 7,6\%$ . Також додатково такі розрахунки проводились для змінної «вік», де було отримано

наступні результати:  $Q1 \leq 39$ ,  $Me = 42$ ,  $Q3 \geq 46$ . Для порогових значень був використаний саме  $Q3$ .

Таким чином, на основі аналізу клінічних даних, даних променевих методів дослідження та визначення ризику рецидиву нейромережею було побудовано шкалу прогнозу рецидивів хронічного риносинусита. Розроблений програмний алгоритм нейромережі може бути застосований для імплементації в електронні медичні системи, що при заповненні даних лабораторних обстежень, КТ ПНП та анамнезу зможе відразу віддиференціювати групи хворих з високим ризиком рецидиву, ще до хірургічного втручання. Що в свою чергу забезпечить перегляд хірургічної тактики. При цьому, погруповий розподіл хворих щодо ризику рецидивів ХРС може сприяти оптимізації економічної складової діагностики ендотипів захворювання, яка на разі є дороговартісною. Так, при низькому та помірному ризику рецидивів ХРС дообстеження щодо ендотипів проводити не доцільно, а при високому ризику – необхідно.

### **Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що**

*вперше:*

- Визначено, що при ХРСзНП середній бал за шкалою Ланд Маккей був достовірно вищий порівняно із хронічним риносинуситом без назального поліпозу (ХРСбезНП), що пояснюється поступовим дифузним розповсюдження захворювання.
- Було виявлено, що за даними КТ ПНП при ХРСзНП характерним є тотальне ураження решітчастого лабіринту, в порівнянні з ХРСбезНП, де частіше вражались верхньощелепні синуси.
- При визначенні впливу типу лобного каналу до вираженості рентгенологічних змін в лобних пазухах при ХРСзНП виявлено, що



тип будови лобної кишені не впливає на розповсюдженість поліпозних змін слизової оболонки за даними КТ ПНП.

- Отримані дані, що для пацієнтів основної групи, які мали рецидиви ХРС в 26% випадків був характерний неконтрольований перебіг захворювання, порівняно з відсутністю рецидивів у контрольній групі, у яких запальний процес був контрольований або частково контрольований.
- Розроблено нейромережу, яка показала високі показники успішності бінарної класифікації знімків знімків променевих методів дослідження: точність роботи у рентгенологічному визначенні риносинуситів та норми на тестовому наборі даних досягла 92,12%, а на при визначенні ХРС за даними КТ ПНП виявлено точність на рівні 80,82%.

**Практичне значення одержаних результатів визначається тим, що вони дали можливість:**

- доповнити: наукові дані в медицині, зокрема оториноларингології щодо можливості прогнозування рецидиву хронічних риносинуситів як предикторів вибору оптимальної методики діагностики та лікування сегментованої групи пацієнтів;
- розробити шкалу прогнозу рецидиву риносинуситу на мультифакторіальної оцінки даних анамнезу, лабораторних досліджень та даних КТ ПНП до проведення хірургічного втручання, що дає можливість раціоналізувати хірургічну тактику перед втручання та персоналізувати післяопераційне ведення пацієнта з ХРС;
- підвищити: ефективність діагностики та лікування хворих на хронічний риносинусит завдяки використанню принципів прецизійної медицини на основі даних шкали прогнозу ризику рецидиву ХРС;

**Ключові слова:** хронічний риносинусит, назальний поліпоз, ризик рецидиву, нейромережа, анатомія носа, КТ ПНП, рентгенографія ПНП, ендотип, фенотип, носова порожнина, приносіві пазухи, пневматизація, носова переділка.

### **Список публікацій здобувача**

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Довгич С.В., Деєва Ю.В., Можливості покращення клінічної ефективності методу рентгенографії навколоносових синусів в діагностиці гострих риносинуситів шляхом використання згорткових нейромереж, *Оториноларингологія*, №3(6), 2023, С2-10. DOI 10.37219/2528-8253-2023-3-02
2. Довгич С.В., Деєва Ю.В., Оцінка ризику раннього рецидиву хронічного риносинуситу з назальним поліпозом після FESS, 2024, *"Оториноларингологія"*, №1(6), С2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-28.
3. Довгич С.В., Деєва Ю.В. Аналіз особливостей анатомічної будови порожнини носа та приносівих синусів у хворих з хронічним риносинуситом, 2023, *"Оториноларингологія"*, №4(6), С2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-4-02

## SUMMARY

*Serhii Dovhych*. Prediction of Chronic Rhinosinusitis Recurrence Risk Using Modern Information Technologies (Neural Networks) – Qualification Scientific Work as Manuscript.

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in the Field of Knowledge 22 "Healthcare", Specialty 222 "Medicine". – Ministry of Healthcare of Ukraine, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2024.

The dissertation presents the results of a clinical retrospective study based on the analysis of data from patients with chronic rhinosinusitis, which is widely prevalent in the population.

According to diagnoses established solely on the basis of patient complaints, the prevalence of CRS varies from 10% to 28% in different countries, with an additional 4–9% of the population where the diagnosis is established "incidentally" after additional examinations such as endoscopy or computer tomography of the paranasal sinuses [1-5]. According to statistics from the UK and Wales, the frequency of outpatient visits for CRS to family doctors and otolaryngologists is approximately 15% [6].

Chronic rhinosinusitis is a significant medical and social problem as it leads to a considerable deterioration in patients' quality of life and burdens the healthcare system and the country's economy [7].

Predicting the risk of chronic rhinosinusitis recurrence is an important aspect of modern medical practice. With the introduction of modern information technologies (neural networks) into medicine, new opportunities arise for developing algorithms for predicting chronic rhinosinusitis recurrences [8]. The use of neural networks allows for the automation of the analysis of large volumes of clinical data and the identification of complex relationships between various factors (laboratory test data, radiological studies, patient history, etc.) contributing to chronic rhinosinusitis recurrences.

Therefore, enhancing the capabilities of predicting recurrences and the course of chronic rhinosinusitis through the analysis of data arrays using neural networks can help optimize diagnostic and therapeutic strategies for each individual patient, corresponding to a personalized approach to patient management [9].

The concept of the dissertation work was based on the development of algorithms for predicting the risk of chronic rhinosinusitis recurrence using neural networks based on the analysis of retrospective clinical data to aid in patient segmentation by risk level. This aids in determining a rational surgical strategy and optimizing postoperative patient management.

**Research Objective:** To develop an algorithm for predicting chronic rhinosinusitis recurrence based on retrospective clinical data of patients and computed tomography data of the nose and paranasal sinuses using neural networks.

**Research Methods:** Retrospective study, general clinical, otolaryngological, radiological, laboratory, statistical methods of data processing.

**The following results were obtained from the study:**

A retrospective study was conducted based on archival data from the period 2019–2024. 500 medical histories with the diagnosis of "Chronic Rhinosinusitis" were selected, which were further divided into two groups according to inclusion and exclusion criteria: the control group and the main group. After the initial analysis of archival data, 287 medical histories were excluded. Therefore, the final sample consisted of 213 patients, who were divided according to the presence of recurrence into the main group (with recurrence within the first 5 years after surgery, 87 individuals) and the control group (without CRS recurrence, 126 individuals). Additionally, the main group was divided into two subgroups by disease phenotype – subgroup A (CRSsNP, 35 individuals) and subgroup B (CRSwNP, 52 individuals).

Thus, when analyzing CT data of the paranasal sinuses, it was found that the average score in subgroup B was  $12.95 \pm 6.84$ , while in subgroup A, the average score was  $3.17 \pm 2.12$ , and the difference between the groups was statistically significant,  $P < 0.05$ .

In addition to the overall score on the Lund-Mackay scale, during the assessment of images, the index of ethmoid labyrinth occupancy (sum of scores of anterior and posterior ethmoid cells divided by the sum of the scores of the maxillary sinuses) was determined. In subgroup B, the index was  $>1$  in 45 individuals (86.5%), while in subgroup A, it was observed in 11 individuals (31.42%). Also, the mean score of the frontal sinuses for subgroup B was separately calculated,  $1.625 \pm 0.802$ , and a statistically significant difference was determined compared to subgroup A,  $P < 0.05$ .

When determining the type of ostium frontalis and the type of lower wall structure of the maxillary sinus according to Lixuan Niu, no significant differences were found between the groups and subgroups,  $P > 0.05$ . Therefore, the structure of these formations does not affect the risk of CRS recurrence.

According to the evaluation by the APPS scale, subgroup B (CRSwNP) had a significantly higher average score, while subgroup A (CRSsNP) showed similar results to the control group. Thus, subgroup B had  $13 \pm 2.98$  points, subgroup A had  $10.41 \pm 2.64$  points, and the control group had  $9.9 \pm 2.35$  points,  $P < 0.05$  (t-test was used for comparing individual groups).

During the assessment of patients' clinical data, bilateral involvement was characteristic for patients with partially controlled course, reaching 79.6%. When comparing groups by severity of the course using the chi-squared test, a statistically significant difference was found between all groups,  $p < 0.05$ . Interesting data emerged during the assessment of disease duration; the median duration for controlled, partially controlled, and uncontrolled CRS was 5 years, 7 years, and 8 years, respectively. Although these results visually differ from each

other, no significant difference was observed upon statistical comparison,  $P > 0.05$ .

It was found that the determining parameters for an uncontrolled course in patients in the main group were allergic rhinitis, observed in 78.26% of the population, and smoking in 91.3% of cases. Additionally, deviated nasal septum was slightly more common in them - 47.82%, compared to patients with controlled or partially controlled CRS course, for these indicators a significant difference was found in statistical processing,  $p < 0.05$ . Moreover, for controlled and partially controlled CRS courses in the control group, the frequency of allergic rhinitis was significantly lower compared to the respective subgroups of the main group,  $p < 0.05$ . For a partially controlled course, allergic rhinitis was observed in 26.38% of cases, and for patients in the main group, it was 40.8%. All other indicators were similar, and in statistical calculations between groups of patients (main and control within the corresponding course of the disease), there was no significant difference,  $p > 0.05$ .

Similarly to the case of radiological studies, a significant difference between the groups can be seen in the blood eosinophilia index. It's no wonder that eosinophilia was significantly higher in the group with uncontrolled CRS -  $12.2 \pm 2.7$  (main group of patients).

During the development and subsequent testing of the neural network, it was found that its accuracy in segmenting radiological images was 99.34%, for the validation dataset - 97.61%, and for the network's testing dataset - 92.12%. When working with CT scans of the paranasal sinuses, slightly worse results were obtained than with radiological images. Thus, during training, the network's performance accuracy was 96.17% (after additional optimization), with a loss function of 0.0229, which is a good result. However, during validation, the accuracy of the neural network software was already 84.53% with a loss function of 0.0475. The specificity and sensitivity were 86.33% and 78.84%, respectively. Hence, the false positive rate of the network's operation approaches 14%, and the

false negative rate is about 22%, which, considering the small database volume, is a good result. When recognizing high-risk CRS recurrence cases from CT scans of the paranasal sinuses, the obtained accuracy was within 80%, specificity - 77.5%, and sensitivity - 74.09%. Therefore, the erroneous recurrence or absence thereof may vary within 20-25% range.

Further analysis of the data using linear regression methods revealed that clinically the most interesting indicators by the coefficient of interception are age (-10.4), duration of the disease (-3.92), Lund-Mackay score (-2.13), olfactory fissure obstruction scale (-3.64), and APPS scale (-6.73). Their interception coefficients indicate that the lower each of these indicators, the lower the risk of CRS recurrence. In contrast, somewhat different indicators were more important in the context of the regression coefficient - the olfactory fissure obstruction scale (1.91) and the presence of previous FESS (1.95) in the history.

It is worth noting that we chose a logistic regression model to determine RMSE and R-squared. Both quantitative and categorical variables were used in the logistic regression model. Since logistic regression is a method for classifying data, it automatically transformed quantitative variables into probabilities of belonging to a class (the probability of recurrence). Thus, RMSE =  $3.0928863356602905e-16$  (approaching zero) and R-squared (coefficient of determination) = 1.0 were obtained. The obtained RMSE and R-squared values indicate a good response of the model to the training data. An RMSE close to zero means that the model accurately predicts the target variable on the training data, and an R-squared value equal to 1.0 means that the model fully explains the variability of the target variable. However, it was found that the model has a high tendency to overfit the available data. However, during cross-validation, the model's accuracy reached 0.96, which is a high indicator. With the accuracy of the logistic regression model evaluated on the testing dataset being about 95.24%. At the same time, the recall rate for the target class (recurrence) is approximately 90.91%, indicating the model's ability to correctly identify positive cases of CRS

recurrence. Given the high accuracy of the logistic regression model during cross-validation, we conducted an ROC analysis, where the area under the ROC curve (ROC AUC Score) was approximately 0.9818, indicating a high discriminative ability of the model.

Next, for the development of a recurrence prediction scale, threshold values were separately determined for quantitative data, indicating a higher risk of recurrence. Thus, it was found that for the APPS scale, the first quartile is less than or equal to 11 points, the median is 12 points, and the third quartile, which is the threshold, is 13 points or more. For the Lund-Mackay scale, the median is 15 points, and the third quartile is  $\geq 17$  points. For the olfactory fissure obstruction scale (unilateral assessment), the median is 1 point, and Q3 is  $\geq 2$  points. And for eosinophilia, the median is at the level of 4.1%, and Q3 is  $\geq 7.6\%$ . Additionally, such calculations were also conducted for the "age" variable, where the following results were obtained:  $Q1 \leq 39$ ,  $Me = 42$ ,  $Q3 \geq 46$ . The Q3 value was specifically used for the threshold values.

Thus, based on the analysis of clinical data, radiological data, and the determination of recurrence risk by the neural network, a scale for predicting chronic rhinosinusitis recurrences was constructed. The developed neural network algorithm can be implemented into electronic medical systems, which, upon data input of laboratory tests, CT scans of paranasal sinuses, and patient history, can immediately differentiate groups of patients at high risk of recurrence even before surgical intervention. This, in turn, will ensure a review of surgical tactics. Moreover, the group distribution of patients regarding the risk of CRS recurrences can contribute to optimizing the economic component of diagnosing disease endotypes, which is currently costly. Therefore, it is not advisable to conduct further examinations for endotypes with low and moderate recurrence risks, but it is necessary for those with a high risk.



**The scientific novelty of the obtained results lies in the fact that for the first time:**

- It was determined that in CRSwNP, the average score according to the Lund-Mackay scale was significantly higher compared to CRS without NP, which can be explained by the gradual diffuse spread of the disease.

- It was found that in CRSwNP, total involvement of the ethmoid labyrinth was characteristic on PNS CT compared to CRS without NP, where the maxillary sinuses were more frequently affected.

- When assessing the influence of frontal recess type on the severity of radiological changes in the frontal sinuses in CRSwNP, it was found that the type of anatomical structures' location in the frontal recess did not affect the prevalence of mucosal polypoid changes according to PNS CT data.

- In evaluating the pneumatization of the nasal cavity and paranasal sinuses using the APPS scale, it was found that pneumatization was significantly higher in CRSwNP compared to CRS without NP. However, no statistical difference was found between CRS without NP and the control group.

- The data obtained showed that for patients in the main group who had CRS recurrence, uncontrolled disease progression was characteristic in more than 26% of cases, compared to the control group, where patients with the same severity of progression were absent.

- When identifying possible indicators for calculating the risk of recurrence, the presence of quantitative indicators influencing the course and recurrence of the disease was revealed, including the total score on the Lund-Mackay scale and blood eosinophilia. Regarding qualitative indicators, it was found that bilateral involvement, allergic rhinitis, smoking, and RL/HVCS index  $\geq 1$  worsened the course of the disease and could increase the risk of CRS recurrence within the first 5 years after surgical treatment.

- A neural network was developed, which showed high performance indicators for binary classification of paranasal sinus radiography images into

categories of "sinusitis" and "normal". Its accuracy in detecting acute rhinosinusitis and normal cases on the test dataset reached 92.12%.

- Adaptation and tuning of the neural network for recognizing CRS phenotypes predicting recurrence based on retrospective data included in the study sample, and during validation, an accuracy of 80.82% was achieved.

- Based on the analysis of electronic medical records data, PNS CT using a neural network, a risk scale for CRS recurrence was developed, which allows classifying patients by risk level and providing them with appropriate treatment and monitoring recommendations.

**The practical significance of the obtained results is determined by the fact that they have made it possible to:**

- Supplement scientific data in medicine, particularly in otolaryngology, regarding the possibility of predicting recurrence of chronic rhinosinusitis as predictors for choosing optimal diagnostic and treatment methods for a segmented group of patients.

- Develop a recurrence prediction scale for rhinosinusitis based on multifactorial assessment of medical history data, laboratory studies, and PNS CT data before surgery, which allows rationalizing surgical tactics before intervention and personalizing postoperative patient management for CRS.

- Improve the effectiveness of diagnosis and treatment of patients with chronic rhinosinusitis by using the principles of precision medicine based on data from the recurrence risk prediction scale for CRS.

- Conduct comprehensive analysis of electronic medical records data for patients with and without CRS recurrence, which enabled the identification of risk factors for recurrence.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis, nasal polyps, recurrence risk, neural network, nasal anatomy, PNS CT, PNS radiography, endotype, phenotype, nasal cavity, paranasal sinuses, pneumatization, nasal septum.

**List of the author's publications:**

Scientific works containing the main scientific results of the dissertation:

1. Dovhych S.V., Dieieva Y.V. "Improving the Clinical Effectiveness of Paranasal Sinus X-ray Examination in Diagnosing Acute Rhinosinusitis Using Convolutional Neural Networks," *Otolaryngology*, No. 3(6), 2023, pp. 2-10. DOI 10.37219/2528-8253-2023-3-02

2. Dovhych S.V., Dieieva Y.V. "Assessment of the Risk of Early Recurrence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps after FESS," 2023, "Otolaryngology," No. 6(6), doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-28.

3. Dovhych S.V., Dieieva Y.V. "Analysis of the Features of Nasal Cavity and Paranasal Sinus Anatomy in Patients with Chronic Rhinosinusitis," 2023, "Otolaryngology," No. 4(6), pp. 2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-4-02.

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ .....</b>	<b>2</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>11</b>
<b>ЗМІСТ.....</b>	<b>20</b>
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....</b>	<b>21</b>
<b>ВСТУП .....</b>	<b>23</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>30</b>
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....</b>	<b>48</b>
<b>РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ АНАТОМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ БУДОВИ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ПРИНОСОВИХ ПАЗУХ.....</b>	<b>64</b>
<b>РОЗДІЛ 4. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ДАНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ.....</b>	<b>76</b>
<b>РОЗДІЛ 5. МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ НЕЙРОМЕРЕЖ ДЛЯ БІНАРНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ РИНОСИНУСИТІВ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЇХ ПЕРЕБІГУ.....</b>	<b>89</b>
<b>РОЗДІЛ 6. РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ .....</b>	<b>98</b>
<b>РОЗДІЛ 7. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. .....</b>	<b>108</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>115</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>	<b>117</b>
<b>ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА.....</b>	<b>118</b>
<b>Додаток А. Список публікацій здобувача.....</b>	<b>134</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АР	-	алергічний риніт
АФК	-	активна форма кисню
БА	-	бронхіальна астма
ВІЛ	-	вірус імунодефіциту людини
ГЕРХ	-	гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ЕКГ	-	електрокардіографія
ЕРОС 2020	-	European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020
Індекс	-	індекс відношення ураження решітчастого лабіринту до ураження верхньощелепних синусів
РЛ/ВЩС	-	комунальне некомерційне підприємство
КНП	-	КТ
КТ	-	комп'ютерна томографія
ЛПС	-	ліпополісахариди
МРТ	-	магнітно-резонансна томографія
МЦК	-	мукоциліарний кліренс
НП	-	назальні поліпи
ОМК	-	остіомеатальний комплекс
ПНП	-	приносові пазухи
СОАС	-	синдром обструктивного апное сну
США	-	Сполучені Штати Америки
ХРС	-	хронічний риносинусит
ХРСбезНП	-	хронічний риносинусит без назального поліпозу
ХРСзНП	-	хронічний риносинусит з назальним поліпозом
Шкала APPS	-	шкала пневматизації приносових пазух (Assessment of Pneumatization of the Paranasal Sinuses)

CNN	-	convolutional neural network (згорткова нейромережа)
CRES 2015	-	Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study 2015
FESS	-	функціональна ендоскопічна хірургія носа та приносових пазух
FEV1/FVC	-	об'єм форсованого видиху 1 / життєва ємність легень
GA2LEN	-	Global Allergy and Asthma European Network
IFN $\gamma$	-	інтерферон гама
IgE	-	імуноглобулін E
IL	-	інтерлейкін
NK-клітини	-	імунні клітини «природні кілери»
TLR4	-	toll like receptor 4
TNF	-	фактор некрозу пухлин
VEGF-шлях	-	шлях з активацією фактору росту судинного ендотелію, vascular endothelial growth factor

## ВСТУП

Хронічний риносинусит (ХРС) є гострою медико-соціальною проблемою, оскільки він призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів і навантаження на систему охорони здоров'я та економіку країни [7]. Поруч із клінічними проявами, які включають в себе закладеність носа, ринорею та постназальне затікання, біль або дискомфорт в області проекції приносних пазух, хронічний риносинусит може впливати на психологічний стан пацієнтів і сприяти появі хронічної втоми та виснаження [10]. До цього часу залишається багато невідомого в патогенезі ХРС, але навіть відомі ланки етіопатогнезу та фактори ризику дозволяють в межах певного фенотипу ідентифікувати його ендотип, що є ключовим елементом в підборі індивідуальних лікувальних заходів [11].

Проте навіть за наявності всіх доступних клінічних можливостей визначення ендотипу ХРС, не завжди може бути актуальним та необхідним для кожного окремого пацієнта, що пов'язано в тому числі з економічним навантаженням на нього ж.

Хірургічне втручання з приводу хронічного риносинуситу – функціональна хірургія носа та приносних пазух (FESS) входить в трійку найчастіших хірургічних втручань в оториноларингології, що обумовлено симптомами захворювання та його епідеміологією [12]. Так, за даними дослідження GA2LEN захворюваність на хронічний риносинусит в європейській популяції коливається в межах від 6,9% до 27,1%, що може залежати від різноманітних факторів [13]. Більше того, існують дані в яких вказується, що щорічний приріст захворюваності на хронічний риносинусит в деяких регіонах може досягати 1,6% [14]. Тому питання вибору обґрунтованої діагностичної та лікувальної тактик, шляхом прогнозування перебігу або рецидиву є актуальною.

Прогнозування ризику рецидиву хронічного риносинуситу є важливим аспектом у сучасній медичній практиці. Будучи не життєвонебезпечним станом, хронічний риносинусит має високу тенденцію до рецидиву [15]. Аналіз електронних медичних записів в Великобританії, показав, що з приводу повторних ревізійних втручань звертаються близько 60% пацієнтів. За їхніми ж даними, це більше 10 000 повторних FESS, що ставить під сумнів ефективність стандартизованих методів діагностики та лікування, вдосконалення яких є актуальною темою сьогодення [16].

З впровадженням сучасних інформаційних технологій (нейромереж) у медичну практику, відкриваються нові можливості для розробки алгоритмів прогнозування рецидивів хронічного риносинуситу [8]. Використання нейромереж дозволяє автоматизувати аналіз великих обсягів клінічних даних та виявляти складні взаємозв'язки між різними факторами [9]. (дані лабораторних обстежень, променевих досліджень, анамнезу хворого, тощо), що сприяють рецидивам хронічного риносинусита.

Тому удосконалення можливостей прогнозування рецидивів та перебігу хронічного риносинуситу шляхом аналізу масивів даних з допомогою нейромереж може допомогти оптимізувати діагностичну та лікувальну тактику у кожного окремого пацієнта, що відповідає персоналізованому підходу до ведення хворого. Саме прогнозована модель перебігу захворювання на основі розрахунку ризиків рецидиву хронічного риносинуситу відповідає критеріям прецизійної медицини та в перспективі зможе допомогти сегментувати групи пацієнтів за ризиком рецидиву, з урахуванням якого буде можливість раціоналізувати всі необхідні діагностичні та лікувальні заходи, що в свою чергу сприятиме зменшенню витратків на хронічний риносинусит та покращенню комплаєнсу пацієнтів.

**Мета дослідження:** Розробити алгоритм прогнозування рецидиву хронічного риносинуситу на основі ретроспективних клінічних даних



пацієнтів та даних комп'ютерної томографії носа та приносових пазух з використанням нейромереж.

У відповідності до мети сформульовані наступні **задачі дослідження:**

1. Розробити модель нейромережі та провести її валідацію на незалежних даних променевих методів дослідження носової порожнини та приносових пазух.
2. Проаналізувати ретроспективні дані комп'ютерної томографії приносових пазух (КТ ПНП) у пацієнтів з хронічним риносинуситом та визначити анатомічні особливості будови носової порожнини та приносових пазух у хворих на хронічний риносинусит (ХРС).
3. Провести ретроспективний аналіз даних історій хвороб пацієнтів, які були прооперовані з приводу хронічного риносинуситу.
4. Визначити фактори ризику рецидиву хронічного риносинуситу у хворих згідно даних ретроспективного аналізу історій хвороб, КТ ПНП.
5. Створити комбіновану прогностичну модель рецидиву хронічного риносинуситу з використанням нейромереж.
6. Розробити «шкалу ризику» рецидивів хронічного риносинуситу».

**Об'єкт дослідження:** хронічний риносинусит з назальним поліпозом (ХРСзНП) та хронічний риносинусит без назального поліпозу (ХРСбезНП).

**Предмет дослідження:** анамнестичні дані хворих на ХРС, їх клінічні симптоми, дані лабораторних методів дослідження, дані КТ ПНП.

**Методи дослідження:** ретроспективний аналіз електронних медичних записів, які включають дані оториноларингологічного огляду, лабораторні

обстеження, дані променевих методів дослідження (рентгенографія за Вотерсом та КТ ПНП), статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що**

*вперше:*

- Визначено, що при ХРСзНП середній бал за шкалою Ланд Маккей був достовірно вищий порівняно із хронічним риносинуситом без назального поліпозу (ХРСбезНП), що пояснюється поступовим дифузним розповсюдження захворювання.
- Було виявлено, що за даними КТ ПНП при ХРСзНП характерним є тотальне ураження решітчастого лабіринту, в порівнянні з ХРСбезНП, де частіше вражались верхньощелепні синуси.
- При визначенні впливу типу лобного каналу до вираженості рентгенологічних змін в лобних пазухах при ХРСзНП виявлено, що тип будови лобної кишені не впливає на розповсюдженість поліпозних змін слизової оболонки за даними КТ ПНП.
- Отримані дані, що для пацієнтів основної групи, які мали рецидиви ХРС в 26% випадків був характерний неконтрольований перебіг захворювання, порівняно з відсутністю рецидивів у контрольній групі, у яких запальний процес був контрольований або частково контрольований.
- Розроблено нейромережу, яка показала високі показники успішності бінарної класифікації знімків знімків променевих методів дослідження: точність роботи у рентгенологічному визначенні риносинуситів та норми на тестовому наборі даних досягла 92,12%, а на при визначенні ХРС за даними КТ ПНП виявлено точність на рівні 80,82%.

**Практичне значення одержаних результатів визначається тим, що вони дали можливість:**

- доповнити: наукові дані в медицині, зокрема оториноларингології щодо можливості прогнозування рецидиву хронічних риносинуситів як предикторів вибору оптимальної методики діагностики та лікування сегментованої групи пацієнтів;
- розробити шкалу прогнозу рецидиву риносинуситу на мультифакторіальній оцінці даних анамнезу, лабораторних досліджень та даних КТ ПНП до проведення хірургічного втручання, що дає можливість раціоналізувати хірургічну тактику перед втручання та персоналізувати післяопераційне ведення пацієнта з ХРС;
- підвищити: ефективність діагностики та лікування хворих на хронічний риносинусит завдяки використанню принципів прецизійної медицини на основі даних шкали прогнозу ризику рецидиву ХРС;

#### **Особистий внесок здобувача.**

Автор самостійно провів огляд актуальної наукової літератури, пов'язаної з вивченою темою, і виконав патентний пошук. Разом із своїм науковим керівником були сформульовані ціль та завдання дослідження. Також автор, разом з науковим керівником, проаналізував отримані результати. У рамках дослідження було сформовано групи та проведено ретроспективний аналіз даних. Автор особисто виконував методи всіх необхідних досліджень, в тому числі розробку моделі нейромережі. Статистичний аналіз і порівняння отриманих результатів з літературними даними були проведені автором дисертації. Також автор самостійно сформулював всі висновки, здійснив узагальнення усіх даних, зібраних протягом виконання дослідження. Весь текст дисертації був написаний автором особисто, і результати дослідження були представлені на наукових конференціях та в наукових виданнях. Наукові праці, опубліковані спільно

з іншими вченими, включають в себе фактичний матеріал та основний внесок автора дисертації.

**Публікації.** За темою дисертаційного дослідження надруковано 3 наукові праці, з них 3 статті в рекомендованих ДАК України наукових фахових виданнях категорії Б.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 134 сторінках машинописного тексту (112 сторінок – основного тексту) і складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями, 14 рисунками. Список використаної літератури містить 135 джерел літератури, з яких 5 кирилицею, 130 латиницею.

### **Список публікацій здобувача**

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Довгич С.В., Деєва Ю.В., Можливості покращення клінічної ефективності методу рентгенографії навколоносових синусів в діагностиці гострих риносинуситів шляхом використання згорткових нейромереж, *Оториноларингологія*, №3(6), 2023, С2-10. DOI 10.37219/2528-8253-2023-3-02

2. Довгич С.В., Деєва Ю.В., Оцінка ризику раннього рецидиву хронічного риносинуситу з назальним поліпозом після FESS, 2024, *"Оториноларингологія"*, №1(6), С2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-28.

3. Довгич С.В., Деєва Ю.В. Аналіз особливостей анатомічної будови порожнини носа та приносових синусів у хворих з хронічним

риносинуситом, 2023, "Оториноларингологія", №4(6), С2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-4-02

**Апробація матеріалів дисертації.**

Основні положення дисертаційного дослідження було представлено й обговорено на засіданні кафедри 27 березня 2023р, протокол №133. Результати дисертації подано в матеріали VI Україно-польського конгресу «Інноваційні технології в оториноларингології»; опубліковано тези в UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL «Особливості змін архітекtonіки носової порожнини та приносних пазух після хірургічного лікування з приводу хронічного риносинуситу в умовах щелепно-лицевого відділення» Дідковський Вячеслав Леонідович, Довгич Сергій Вікторович;

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Риносинусити. Визначення, класифікація, епідеміологія.

Ще донедавна термін «риносинусит» був однаково мало вживаний в науковій спільноті та в практичній діяльності лікарів, що обумовлено історичним аспектом [17]. Однак, у більшості людей риніт і синусит виникають одночасно, що обумовлено спільною будовою слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [18]. Тому у всіх нових настановах і документах експертних груп наразі використовується термін «Риносинусит» замість старого терміну «Синусит», який пояснював тільки ураження окремих приносних синусів, що не відповідає сучасній концепції патогенезу даного захворювання [19, 20, 21, 22]. В цілому, «риносинусит» є більш логічним терміном, який пояснює ураження всієї слизової оболонки носової порожнини при виникненні запального процесу.

Загально прийнятим визначенням риносинуситу, є визначення запропоноване авторами настанови EPOS 2020 (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020) [23], за яким риносинусит характеризується наступними критеріями:

- запалення слизової оболонки носа та приносних пазух, що має два або більше симптомів, одним з яких це закладеність носа, або виділення з носа (передня ринорея або постназальне затікання) та

± біль в ділянці обличчя/тиск (дискомфорт);

± дизосмія

та/або:

наявні ендоскопічні ознаки або ознаки виявлені під час передньої риноскопії, а саме:

- назальні поліпи (НП) та/або
- слизово-гнійні виділення, переважно, з середнього носового

ходу, та/або

- набряк, переважно в середньому носовому ході та/або зміни на КТ ПНП:
- зміни слизової оболонки остіомеатального комплексу та/або приносних пазух.

При цьому діагноз гострого риносинуситу встановлюється при тривалості симптомів <12 тижнів, а хронічного риносинуситу - при тривалості симптомів  $\geq 12$  тижнів.

Хронічний риносинусит (ХРС) зустрічається у >10% дорослого населення у Європі та США, та приносить значний глобальний тягар для систем охорони здоров'я та економіки [3]. Крім симптомів ХРС, у пацієнтів досить часто зустрічаються й інші захворювання дихальних шляхів, в тому числі й атопічні (бронхіальна астма, алергічний риніт, тощо) [24].

Фенотипово ХРС поділяється на два типи за наявністю поліпів – з назальним поліпозом (ХРСзНП) та без назального поліпозу (ХРСбезНП), що можна визначити за даними передньої риноскопії або ендоскопії носової порожнини. І ХРСзНП, і ХРСбезНП можуть мати подібні симптоми, дані обстеження комп'ютерної томографії носа та приносних пазух (КТ ПНП), результати лікування та ризик рецидиву, що обумовлено особливостями етіопатогнезу кожного окремого фенотипу [23]. Крім того, обидва фенотипи характеризуються структурним ремоделюванням слизової оболонки з відкладенням колагену та фібрину із наявністю запальних інфільтратів. При цьому можуть спостерігатись запальні процеси типів 1 (з залученням нейтрофілів та НК-клітин та участю цитокінів -  $IFN\gamma$  та  $TNF$ ), 3 (із залученням нейтрофілів та цитокінів -  $IL-17$  та  $IL-22$ ) та/або типу 2 (із залученням еозинофілів,  $IgE$ -продукуючих В-клітин та «тучних» клітин та цитокінів -  $IL-4$ ,  $IL-5$ ,  $IL-10$  та  $IL-13$ ), які варіюються в залежності від етіопатогнезу захворювання – його ендотипу [25, 26, 27].

Лабораторні ознаки запального процесу (включаючи тип запалення) визначають ендотип ХРС, який може суттєво впливати на тяжкість

захворювання, наявність супутньої патології, прогноз перебігу ХРС і результат лікування [28, 29]. Розуміння патофізіології ХРС з моменту його виявлення впродовж десятиліть розвинулося від теорії порушення вентиляції та дренажу носової порожнини та приносних пазух до концепції запальної відповіді слизової оболонки носа, яка зосереджується на її імунологічних реакціях [23, 30, 31].

Відтак, ХРС без НП з запальною відповіддю, що не відноситься до типу 2 і ХРС з НП з 2 типом запалення є двома кінцями широкого спектру захворювань, які потребують різних фармакологічних та імунологічних методів лікування на додаток до різних хірургічних підходів [32]. Так, в більшості випадків доцільно застосовувати функціональну хірургію носа та приносних пазух (FESS), ідея якої полягає в видаленні тільки патологічних змін слизової оболонки при її повному збереженні та хірургічній корекції змінених анатомічних утворів носової порожнини та приносних пазух [23]. А в інших випадках, в залежності від ендотипу, може застосовуватись більш радикальна тактика із повним видаленням слизової оболонки приносних синусів або інших окремих уражених внутрішньо носових структур з метою «перезавантаження» слизової оболонки [34, 135].

Поява моноклональних антитіл, націлених на ключові імунні регулятори та ефектори типу 2, вже поступово перетворює неконтрольований ХРС з НП на захворювання, яке може добре контролюватись, особливо в поєднанні з індивідуальним хірургічним підходом, за необхідністю [35, 135].

ХРС є одним із найпоширеніших захворювань, що значно впливає на якість життя хворих [1, 3, 4, 13, 16]. Існує численна кількість епідеміологічних даних, але саме глобальна епідеміологія захворювання була визначена лише нещодавно. Оскільки до появи клінічної настанови EPOS 2012, термінологія та діагностичні критерії ХРС були розмиті, між



різними дослідженнями спостерігалась значна варіабельність даних щодо епідеміології хронічного риносинуситу [36].

Застосування об'єктивних досліджень ХРС, серед яких ендоскопія носа або КТ ПНП, в клінічних умовах є обмеженим, в зв'язку з економічною складовою, особливо це питання виникає при проведенні широкомасштабних популяційно-епідеміологічних досліджень. При цьому діагностика, заснована лише на симптомах є не завжди точною, оскільки ~40% пацієнтів з діагнозом, що базується на скаргах пацієнта, не мають ендоскопічних або даних променевих досліджень, які підтверджують захворювання [37, 38].

Однак, запровадження діагностичних критеріїв EPOS 2020 допомогло систематизувати клінічні дані та характеристики пацієнтів. Це в свою чергу допомогло стандартизувати та порівняти регіональну епідеміологію ХРС у великих популяціях.

У багатоцентровому дослідженні GA2LEN загальна поширеність ХРС становила близько 10,9% у відповідності до критеріїв EPOS. Дане дослідження проводилось серед європейської популяції, де було отримано діапазон захворюваності від 6,9% до 27,1% [13]. Подібні епідеміологічні дані захворюваності серед дорослої популяції були отримані в інших дослідженнях, які використовували такі ж діагностичні критерії: 5,5% у Бразилії [39], 8,0% у Китаї [40], 8,4% у Південній Кореї [41] та 11,9% у США [3]. При цьому, географічні відмінності в цих даних можна частково пояснити відмінностями у факторах ризику навколишнього середовища кожного окремого регіону [42, 43, 44].

Проте, якісні дані щодо регіонального розповсюдження фенотипів та ендотипів ХРС наразі відсутні, оскільки їх визначення вимагає обов'язкового проведення об'єктивних досліджень (назальної ендоскопії та КТ ПНП) та визначення запальних біомаркерів, що є досить клінічно складною задачею [45, 46]. Варто зазначити, що наразі все більше

з'являється даних науковців щодо річної захворюваності на ХРС, при цьому критерії діагностики, як згадувалось раніше, базуються на критеріях EPOS. Так, наприклад в Пенсильванії було опубліковано дані про річну кумулятивну захворюваність на рівні 1,9% популяції [14].

Цікаві дані щодо епідеміології ХРС, яка базувалась на об'єктивних даних наведена в великих популяційних дослідження в Швеції, де захворюваність варіювалась в межах  $\sim 2,5\%$  дорослого населення [47]. В протипагу цим даним, об'єктивне дослідження проведене в Південній Кореї показало захворюваність на ХРСбезНП на рівні 5,8% [48, 49]. Варто зазначити, що хронічний риносинусит є захворюванням середнього віку - пік захворюваності припадає на 40 - 50 років [47-49]. Такий факт пов'язаний із досить повільним розвитком назальних симптомів хвороби, що призводить до стану "звикання" до ХРС у пацієнта та більш пізньою діагностикою. Крім цього, велика кількість пацієнтів такого вікового діапазону мають більш важкий перебіг захворювання через появу ХРС у ранньому віці, як наслідок чого є його поступове прогресування впродовж десятиліть життя. Щодо гендерних особливостей, то жінки хворіють рідше, ніж чоловіки, однак у жінок частіше виявляють неконтрольований перебіг захворювання [14]. На відміну від ХРСзНП, на ХРСбезНП хворіють молодші люди, в тому числі й діти, що пояснюється наявністю в останніх додаткового фактору ризику – гіпертрофії глоткового мигдалика [50, 51, 52]. Проте, дослідження дитячої захворюваності на ХРС та його взаємозв'язку із аденоїдними вегетаціями наразі залишаються обмеженими.

Зважаючи на більш тяжкий перебіг ХРСзНП, хворі з типовими скаргами частіше звертаються до лікаря, в протипагу ХРСбезНП, при якому перебіг захворювання більш легкий. Враховуючи цю тенденцію звернень, було виявлено, що ХРСзНП має більшу захворюваність, ніж ХРСбезНП [14, 47-49]. Більше того, лєвова частина операцій, яка виконується з приводу ХРС припадає саме на фєнотип з назальним поліпозом. Подібна ситуація

розповсюджується і на ревізійні хірургічні втручання. Наприклад за даними Великобританії, частка ревізійних втручань з приводу ХРСзНП за п'ятирічний період становить більше 60% [53].

За статистичними даними Великобританії та Уельсу частота амбулаторних звернень пацієнтів з приводу ХРС до сімейних лікарів та лікарів-отоларингологів є однаковою та становить близько 15% [6], що не розкриває захворюваність на ХРС в повній мірі. Згідно діагнозів встановлених лише на основі скарг пацієнтів, поширеність ХРС в різних країнах коливається в межах 10–28% та додатково 4–9% популяції, для яких діагноз встановлюється “випадково” після додаткових обстежень - ендоскопії чи комп'ютерної томографії приносних пазух [54]. Тому загальна захворюваність може досягати до 40%. Серед усіх пацієнтів із ХРС приблизно 20–30% мають ХРС із назальними поліпами.

Хронічний риносинусит — це тривалий запальний стан, який несе серйозні фінансові та суспільні наслідки, що знайшло своє відображення в багатьох статтях та клінічних настановах. Однак дані щодо економічних наслідків ХРС є також достатньо варіабельними, що залежить від країни, де проводились економічно-статистичні розрахунки. Спираючись на дослідження проведені в Великобританії CRES 2015, де були визначені економічні видатки на повторні ревізійні FESS (функціональна ендоскопічна синус-хірургія), найголовнішими темами для пацієнтів із ХРС були фінансові витрати пов'язані безпосередньо з хворобою та високою вірогідністю повторних хірургічних втручання [53]. За цими ж даними в Англії та Уельсі щороку виконується приблизно 20 000 операцій на приносних синусах з загальною вартістю близько 28 мільйонів фунтів стерлінгів на рік, але оскільки 50% цих випадків переважно є ревізійними операціями, очевидно, що довгостроковий економічний тягар є величезним, та щороку збільшується в рази.

Згідно даних в США пацієнти з ХРС витрачають понад 500 доларів на рік для медикаментозного лікування та пропускають у середньому 5,67 робочих днів на рік, що пов'язано з гострими станами, порівняно з 3,74 днів на рік для пацієнтів без ХРС (в дослідження не враховувалось економічна складова хірургічних втручань та реабілітації) [55]. Підсумовуючи вплив ХРС на економічну складову, прямі витрати в США, пов'язані з ХРС (медикаментозне лікування, реабілітація, хірургічне лікування), становлять приблизно 10–13 мільярдів доларів США на рік. А непрямі витрати ХРС пов'язані з пропусками робочих днів та втратою продуктивності перевищують 20 мільярдів доларів на рік [56].

Пацієнти з діагнозом ХРСзНП мають значне порушення якості життя, яке неможливо описати лише специфічними показниками захворювання. Повідомляється, що вплив на загальну якість життя можна порівнювати з іншими хронічними захворюваннями, такими як ХОЗЛ (хронічне обструктивне захворювання легень), бронхіальна астма та цукровий діабет [57]. У дослідженні Soler Z.M. та інші, 2011, яке порівнювало значення впливу на загальне самопочуття пацієнтів, ХРС продемонстрував порушення загального стану на рівні з 2-3 стадією хронічної ниркової недостатності, бронхіальною астмою середньо-тяжкого перебігу, хворобою Паркінсона та ішемічною хворобою серця [58]. Тому діагностика ХРС та його коректна терапія є вкрай важливим завданням для лікарів первинної та вторинної ланок.

Незважаючи на досить великий арсенал можливого лікування ХРС, його етіотропної терапії досі не існує. Як і не існує єдиного патогенезу захворювання. Останні теорії виникнення захворювання наведені в EPOS 2020, де також зазначені можливі фактори ризику - алергія, бронхіальна астма та інші захворювання нижніх дихальних шляхів, непереносимість нестероїдних протизапальних препаратів, гіпогамаглобулінемія, гастроезофагеальна рефлексна хвороба, анатомічні особливості, інфекційні

агенти, мукоциліарна недостатність, тютюнопаління, синдром обструктивного апное сну, вітамін Д, метаболічний синдром [23]. Серед них найменш дослідженим фактором є анатомічний, оскільки все ще не має достовірних даних, які характеризують частоту уражень приносних синусів при ХРС та його видах, складність анатомічної будови, яка може впливати на захворюваність, та взаємозв'язок внутрішньоносових структур з вірогідністю розвитку ХРС або тяжкістю його стану. Більш детальне уявлення про анатомічні особливості хворих із ХРС, їх порівняльні характеристики між ХРСізНП та ХРСбезНП може бути одним із важливих чинників, які можуть впливати на ведення пацієнта.

## **1.2. Фактори ризику хронічного риносинуситу.**

Хронічний риносинусит — є гетерогенним захворюванням, яке створює значне навантаження на систему охорони здоров'я. За даними EPOS 2020 стверджується що ХРС - це більше, ніж просто хронічне захворювання носової порожнини та приносних пазух. Було виявлено, що це захворювання індукується комбінацією факторів навколишнього середовища та самого пацієнта, які сприяють появі хронічного запального процесу [23]. Незважаючи на багаторічні дослідження, фактори ризику, які призводять до розвитку ХРС, залишаються дискусійними внаслідок наявності непереконливих або суперечливих даних досліджень. В даному розділі ми проаналізуємо можливі фактори ризику розвитку та рецидиву ХРС.

Вважається, що сигаретний дим відіграє значну роль у захворюваннях верхніх дихальних шляхів, включаючи ХРС. Існує велика кількість популяційних досліджень, проведених у США та Європі, які демонструють дозозалежну кореляцію між активним тютюнопалінням та розвитком ХРС [59]. До подібного дослідження належить GA2LEN. В дослідженні було

виявлено, що вищий коефіцієнт ризику розвитку ХРС мають пацієнти із великим стажем тютюнопаління [13].

В Корейському дослідженні-опитуванні, де було залучено 37 753 осіб виявило, що кожен рік куріння корелює із збільшенням ризику виникнення ХРС на 1,5% [60]. Зважаючи на те, що частина тютюнопаліїв палять в громадських місця, до непрямого впливу сигаретного диму залучаються люди, які не палять – пасивні курці. В опублікованому систематичному огляді Nur K та інші, 2014, більшість відібраних для аналізу досліджень (68,4%) показали значний кореляційний зв'язок між риносинуситом і пасивним курінням. При цьому, в п'яти із шести (83,3%) відібраних досліджень, які використовували об'єктивні показники для діагностики ХРС (КТ ПНП та ендоскопію носа), був виявлений значний достовірний зв'язок між ХРС та пасивним тютюнопалінням [60].

Окремі дослідження аналізували вплив сигаретного диму на формування запального процесу слизової оболонки носа та приносних пазух. Так, було виявлено, що сигаретний дим викликає фізіологічну назальну реакцію, яка включає набряк слизової оболонки, закладеність носа та ринорею, в тому числі постназальне затікання. Також в дослідженнях *in vitro*, було показано, що екстракт тютюнового диму сповільнює роботу мукоциліарного кліренсу (МЦК) слизової оболонки носа [61]. Крім того, тривала експозиція тютюнового диму порушує ріст клітин і сприяє апоптозу нормальних здорових клітин миготливого епітелію. Дослідники пов'язують це з активацією VEGF-шляху (шлях з активацією фактору росту судинного ендотелію, vascular endothelial growth factor) [62].

В інших дослідженнях було також продемонстровано, що сигаретний дим провокує збільшення продукції внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК), експресії TLR4, сприяє зв'язуванню ліпополісахаридів (ЛПС) і хемотаксису нейтрофілів. Проте, в статті описується застосування

топічних засобів із карбоцистеїном для корекції цього стану слизової, тому отримані дані мають бути ретельно проаналізовані [63, 64, 129, 130].

Неочевидний вплив тютюнопаління виявився в дослідженні Goldstein-Daruech та ін., які продемонстрували, що сигаретний дим сприяє появі біоплівок на слизовій оболонці носа [65]. При їх культивуванні *in vitro*, виявилось, що виділені бактерії формують біоплівки тільки за умови наявності експозиції сигаретного диму. А при його відсутності, такі біоплівки розформовуються. Також, багато вчених наводили результати власних досліджень щодо зміни мікробіому носової порожнини у активних тютюнопаліїв [66-70], проте мікробіом в кожному дослідженні суттєво відрізнявся.

Таким чином, на основі великої кількості досліджень можна зробити висновок, що тютюнопаління є одним із важливих факторів ризику виникнення ХРС та можливого його рецидивування.

Щодо інших факторів ризику, то серед них найбільш визначальне місце займає алергічний риніт (АР). Роль АР в розвитку ХРС досліджується протягом багатьох років. Існує навіть теорія, що запалення та набряк слизової оболонки носа, викликане АР може сприяти розвитку ХРС [71, 72, 73, 74, 75]. Проте зважаючи на низку досліджень, частина яких підтверджує дану теорію, а частина спростовує її, консенсусу щодо АР у якості «суттєвого фактора ризику» досі не має [76, 77, 78, 132].

В роботі Тан та ін., було досліджено пацієнтів з ХРС та АР. Розподіл пацієнтів на групи проводився у відповідності до фенотипу ХРС – ХРСзНП та ХРСбезНП. Було досліджено частоту позитивних шкірних прик-тестів у груп хворих з АР. Згідно із наведеними результатами, вчені не виявили достовірну статистичну різницю в позитивних прик-тестах між групами хворих. Однак, пацієнти з ХРС незалежно від фенотипу, мали більшу кількість чутливості до різних алергенів, порівняно із контрольною групою [79]. Варто зазначити, що наразі прик-тест не є високоефективним

діагностичним критерієм для АР. Більше того, наявні дослідження, які демонструють низьку точність та специфічність даного методу діагностики atopії. Тому визначення алергічних станів доцільніше проводити з допомогою еозинофільного катіонного білку, загального імуноглобуліну Е та молекулярної діагностики (тестів ALEX та ALEX-2).

Також протилежні дані продемонстрували Горгулу та інші, та Якуб та інші. Перша група вчених проспективно спостерігали в продовж декількох років за хворими з ХРСзНП та АР, яким було проведено FESS. За їх даними, зв'язку між АР та розвитком носових поліпів, їх рецидиву, виявлено не було [80]. Натомість в другому дослідженні, було виявлено кореляційний зв'язок рецидиву ХРСзНП та наявності АР [81].

Один із останніх систематичних оглядів виявив 10 досліджень, які демонструють зв'язок АР з ХРС, 7 досліджень, які не показали зв'язку та 1 з можливим взаємозв'язком цих двох захворювань [82]. Дані цього систематичного огляду так і не дали чіткої відповіді що зв'язку АР та ХРС. Проте, групою експертів EPOS 2020, було виявлено певну залежність між алергічним ринітом та хронічним риносинуситом з назальним поліпозом, тому його було відзначено, як такий, що має вплив на появу, перебіг, та рецидиви ХРС.

В огляді atopічних захворювань, варто згадати і таке захворювання як бронхіальна астма (БА). В цілому, зв'язок між симптомами з боку нижніх та верхніх дихальних шляхів (назальні симптомами) був встановлений ще в 20 столітті. При цьому, в 1996 році дослідження ECRHS показало тісний зв'язок між легневими симптомами БА та назальними симптомами АР [83].

Як відомо, АР та БА мають спільну етіологію та патогенез, що включає гіперреактивну запальну відповідь на персистенцію певного антигену або алергену на слизовій оболонці. При цьому, зв'язок між БА та ХРС досліджений гірше.



В попередньо згадуваному дослідженні GA2LEN з опитуванням 52000 дорослих, використовуючи спеціальні критерії для виявлення БА та ХРС (на основі симптомів), було показано, що пацієнти з БА мають більшу ймовірність виникнення ХРС – та навіть поліпозного фенотипу ХРС [13].

В іншому дослідженні, в США Брюс Тан та ін., 2006, на ретроспективних даних 446 480 хворих при аналізі електронних медичних записів у системі «Geisinger», продемонстрували, що пацієнти з діагностованим ХРС мають більшу ймовірність одночасної наявності БА [84]. Також в їх дослідженні було виявлено, що пацієнти з ХРС частіше мають супутні захворювання та стани такі як: хронічний головний біль, хронічна втома та виснаження, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), синдром обструктивного апное сну (СОАС), та часті захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів.

Зважаючи на достатню кількість досліджень, які демонструють, що ХРС та БА є супутніми захворюваннями, існують також дані щодо безпосереднього взаємозв'язку між ХРСзНП та бронхіальною гіперреактивністю (БА) [85, 86]. Так, в 2-х популяційних дослідженнях показано, що пацієнти в яких наявний ХРСзНП мають значно вищий ризик супутньої БА [87, 88]. Крім того, наявність назальних поліпів, підтверджена завдяки променевим методам обстеження (КТ або магнітно-резонансна томографія (МРТ), так і ендоскопічно, при проведенні спірометрії корелювала зі значним зниженням співвідношення FEV1/FVC. Однак, патофізіологічний механізм одночасного виникнення БА та ХРСзНП досі не відомий. При цьому, згідно даних Castagnoli R. та інших, 2020, лікування ХРСзНП полегшує перебіг тяжкої БА, та навпаки, лікування БА дозволяє краще контролювати симптоми ХРСзНП [89]. Тому, зважаючи на такий зв'язок, можна стверджувати, що БА є одним із важливих факторів ризику виникнення або рецидиву ХРС, зокрема ХРСзНП.

Деякі автори вважають, що зміни архітекtonіки носової порожнини та приносних пазух, такі як *concha bullosa*, викривлення носової перегородки та інверсія гачкоподібного відростка сприяють порушенню функціонування ОМК, наслідком чого є порушення дренажної та вентиляційної функції носа, що може бути фактором ризику розвитку ХРС. Попередні дослідження, в яких вивчалась дана тема, не підтверджували цих тверджень [90, 134]. Однак, результати більш свіжих досліджень, що стосуються впливу варіацій анатомічної будови порожнини носа та приносних пазух і їх ролі в розвитку ХРС, дають змогу припустити, що ці зміни можуть бути важливими.

У проспективному дослідженні пацієнтів із ХРС визначалась частота різних анатомічних варіацій за допомогою КТ ПНП та назальної ендоскопії. В ньому було виявлено, що 88,2 % пацієнтів мали викривлення носової перегородки, а 76,4 % — *concha bullosa* [91]. В кількох ретроспективних дослідженнях та дослідженнях типу «випадок-контроль» було виявлено однаково високі показники анатомічних варіацій будови у хворих з ХРС, проте при статистичній обробці цих даних та порівнянні їх із відносно здоровими особами групи контролю статистично достовірна різниця між групами не наставала [92, 93]. Тобто, було показано, що варіації анатомічної будови носової порожнини та приносних пазух не являються фактором ризику розвитку ХРС. Контroversійність результатів щодо анатомічного фактору ризику доповнюють й інші дослідження [94]. Наприклад Вінсент і Генде, 2006, виявили, що у пацієнтів з бульозно зміненою середньою раковиною не було підвищеної ймовірності наявності захворювання в іпсилатеральному верхньощелепному синусі порівняно з контралатеральним [95], що є досить цікавим. Однак, інші дослідження спростовують цей факт.

В проспективному дослідженні, Пурей та Гупта, 2014, відібрали 67 пацієнтів із ХРС, яким в передопераційний період проводили КТ ПНП та

ендоскопію носа. Вони виявили, що збільшення кута відхилення носової перегородки суттєво корелювало зі збільшенням частоти змін у верхньощелепній пазусі [96]. Більш свіже ретроспективне дослідження 140 пацієнтів із ХРС показало, що комбінація викривлення носової перегородки, бульозно зміненої середньої носової раковини та наявності клітини Галлера корелює із вищою частотою ураження верхньощелепного синуса, а інверсія гачкоподібного відростка та гіпертрофія решітчастої були корелюють із збільшенням частоти ураження комірок решітчастої кістки [133].

Підсумовуючи, незважаючи, що дані щодо впливу анатомічних змін на ризик виникнення або рецидиву ХРС залишається контроверсійним, все більше з'являється нових досліджень, які з високою вірогідністю поставлять крапку в таких дискусіях, та дадуть чітку відповідь на питання.

Серед інших факторів впливу, варто згадати такі, які зустрічаються значно рідше. До них відносяться первинна цилиарна дискінезія, муковісцидоз, синдром Картагенера, імунодефіцитні стани, автоімунні захворювання та низка інших факторів пов'язаних із зовнішнім середовищем, в тому числі професійними шкідливостями.

Знання цих всіх факторів ризику може допомогти в розробці математичних або програмних моделей прогнозування розвитку або рецидиву хронічного риносинуситу. Та також підібрати для кожного окремого пацієнта індивідуалізоване лікування, що забезпечить зниження впливу певного фактору ризику, та сприятиме кращій ефективності лікування з високим комплаєнсом пацієнта.

### **1.3. Застосування нейромереж в прогнозуванні рецидиву хронічного риносинуситу.**

В даний час, завдяки зростанню обчислювальних здібностей графічних процесорів і великому обсягу даних, що з'явився, популярність отримали нейронні мережі, з використанням яких вирішують завдання класифікації та регресії, навчаючи їх на підготовлених даних.

Нейромережа – це математична модель та її програмне чи апаратне втілення, які побудовані за принципом організації та функціонування біологічних нейронних мереж — мереж нервових клітин живого організму.

Першою такою спробою були нейронні мережі У. Маккалока та У. Піттса [97]. Після розробки алгоритмів навчання одержувані моделі почали використовувати у практичних цілях: у завданнях прогнозування, для розпізнавання образів, у завданнях управління. Проте перші моделі були простими та мали низку недоліків порівняно із сучасними, тому особливо широкого застосування не знайшли.

Нейромережа є системою з'єднаних і взаємодіючих між собою простих процесорів (штучних нейронів). Такі процесори зазвичай досить прості. Кожен нейрон подібної мережі має справу лише з сигналами, які він періодично отримує, та сигналами, які він надсилає іншим нейронам. При цьому, таких нейронів може бути тисячі, які будуть об'єднані в одну керовану мережу. Тому такі окремі прості нейрони разом здатні виконувати досить складні завдання, в тому числі сегментації та класифікації медичних зображень, які мають низку особливостей.

Автоматична класифікація медичних зображення важлива для полегшення кількісної оцінки патології, планування лікування та моніторингу перебігу захворювання [98]. Однак, в рутинній практиці це складне завдання з кількох причин. По-перше, медичні зображення можна отримати за допомогою великої кількості протоколів обстежень, які є різноманітними за своїми характеристиками та зазвичай мають низький контраст і неоднорідний вигляд, що призводить до надмірної та недостатньої сегментації таких візуальних даних [99]. По-друге, деякі

структури мають велику варіацію масштабів і форм, наприклад, пошкодження шкіри на дерматоскопічних зображеннях, або гачкоподібний відросток на КТ ПНП, який має досить малі розміри [100], що ускладнює побудову попередньої моделі. Крім того, деякі анатомічні структури можуть мати значні варіації положення та орієнтації в контексті великого зображення, наприклад плацента та мозок плода при магнітно-резонансній томографії (МРТ) [99-101]. Тому для досягнення хорошої продуктивності сегментації та класифікації, необхідно щоб програмні методи автоматичної сегментації знали про масштаб і положення необхідного анатомічного утворення.

З розвитком згорткових нейронних мереж (CNN) було досягнуто високої продуктивності в багатьох завданнях із класифікацією та сегментацією [98]. Порівняно з традиційними методами, CNN мають вищу здатність представлення та можуть автоматично вивчати найкорисніші елементи з великого набору даних. Однак більшість існуючих CNN стикаються з наступними проблемами: за архітектурою згорткового шару вони використовують спільні ваги в різних просторових позиціях, що може призвести до відсутності оцінки всього простору даних, що може призвести до зниження продуктивності при роботі зі структурами які мають різні варіації форм і позицій, особливо це стосується дрібних утворень. По-друге, вони використовують дуже велику кількість каналів функцій, у той час як ці канали можуть бути не потрібними. Багато мереж, таких як U-Net [102], використовують конкатенацію низькорівневих і високорівневих функцій з різною семантичною інформацією. Вони можуть мати різну вагомість для задач сегментації та класифікації [103]. І останнє, але не менш важливе: результат роботи більшості існуючих CNN важко пояснити, тобто не можливо повністю зрозуміти яким чином нейромережа приходить до певного результату – так званий «чорний ящик», наявність якого

обумовлена нелінійною структурою, що обмежує їх застосування в вирішенні клінічних завдань.

Хронічний риносинусит — поширене запальне захворювання носа та навколоносових пазух, що характеризується значним специфічними змінами на КТ ПНП та ендоскопічними ознаками. Рецидив ХРС є серйозною клінічною проблемою, і ідентифікація пацієнтів з високим ризиком рецидиву перед операцією може сприяти індивідуальному лікуванню. Останніми роками були розроблені методи на основі радіоміки (науки про сегментацію медичних зображень засобами машинного навчання) для прогнозування рецидивів ХРС, які забезпечують багатообіцяючі результати в сегментації та класифікації медичних знімків [104].

Нейронні мережі, зокрема моделі глибокого навчання, показали багатообіцяючі результати в прогнозуванні рецидивів ХРС. В одному із досліджень використовувалося моделювання нейронної мережі для диференціації різних ендотипів хронічного риносинуситу з назальними поліпами на основі клінічних даних пацієнтів. В ньому було продемонстровано кращу ефективність порівняно з моделями логістичної регресії [105].

Традиційні методи прогнозування рецидиву ХРС використовували моделі логістичної регресії, які часто не піддаються інтерпретації та можуть бути не такими точними, як моделі глибокого машинного навчання. Однак нещодавні дослідження показали, що моделі нейромереж можуть перевершити ці традиційні методи у прогнозуванні рецидиву ХРС.

Майбутні дослідження мають бути зосереджені на покращенні інтерпретабельності та прозорості моделей глибокого навчання, а також на перевірці ефективності їх прогнозу за допомогою проспективних даних.

Підсумовуючи, нейронні мережі, особливо моделі глибокого навчання, продемонстрували великий потенціал у передбаченні рецидиву

ХРС. Ці моделі можуть забезпечити неінвазивний метод передопераційної оцінки ризику та сприяти персоналізованому лікуванню пацієнтів із ХРС. Однак необхідні дослідження, щоб підтвердити їхню прогностичну ефективність.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Згідно з EPOS 2020 хронічний риносинусит — це запальне захворювання носа та приносних пазух із поширеністю, яка коливається в межах 5-12% та характеризується значним погіршенням якості життя, специфічними змінами за даними комп'ютерної томографії та ендоскопічними ознаками. Історично це захворювання прийнято фенотипово розділяти на ХРСбезНП і ХРСзНП. При цьому другий фенотип (з назальним поліпозом) має вищу тенденцію до рецидиву захворювання після хірургічного лікування за певних умов, серед яких одними із найважливіших вважають атопічні супутні стани, зокрема бронхіальну астму та алергічний риніт [13, 23]. Однак, досліджень щодо інших можливих факторів ризику рецидиву, в тому числі анатомічних особливостей за даними комп'ютерної томографії приносних пазух, в перші п'ять років після хірургічного лікування, не проводились. Крім того, не проводилось використання сучасних інформаційних технологій (нейромереж) в сфері отоларингології з метою визначення та прогнозування ХРС. Тому розширення горизонтів щодо можливих факторів ризику рецидиву ХРС є важливим для оптимізації індивідуалізованого підходу до лікування кожного окремого пацієнта.

Метою нашого дослідження було розробити алгоритм прогнозування рецидиву хронічного риносинуситу на основі ретроспективних клінічних даних пацієнтів та даних комп'ютерної томографії носа та приносних пазух з використанням нейромереж.

Ми дотримувалися принципів Гельсінської Декларації під час проведення дослідження. Комісія з біомедичної етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця підтвердила, що дане наукове дослідження відповідає етичним і морально-правовим стандартам, встановленим відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України



№281 від 01.11.2000 року. Згода на проведення аналізу архівних даних погоджена керівником КНП «Олександрівська клінічна лікарня в м. Київ». Всі дані пацієнтів було анонімізовано. При використанні бази даних КТ ПНП та рентгенографії за Вотерсом персональні дані пацієнтів видалялись.

Робота була проведена в межах НДР кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця “Інноваційні підходи до діагностики та лікування гострої та хронічної патології вуха, верхніх дихальних шляхів та суміжних ділянок”, № держреєстрації 0123U1000921.

## **2.1. Дизайн дослідження**

Дизайн дослідження витікає із теоретичного обґрунтування, а саме оцінка ретроспективних клінічних даних пацієнтів із ХРС та розробка нейромережі з метою прогнозування рецидиву захворювання дозволить вже в передопераційному періоді оцінювати ризики виникнення рецидиву в перші п'ять років. Це в свою чергу, створить умови для виокремлення пацієнтів, які вимагають підвищеного контролю після проведення хірургічного втручання щодо перебігу захворювання та повністю обґрунтує використання методів додаткових обстежень для визначення ендотипу ХРС та його лікування. Зважаючи на теоретичне обґрунтування, нами був розроблений системний підхід до вивчення проблеми визначення факторів ризику рецидиву, який став основою для вирішення поставлених завдань нашого дослідження.

Для досягнення всіх завдань, із архівних даних за період 2019 – 2024 роки нами було відібрано 500 історій хвороб з діагнозом «Хронічний риносинусит», які далі згідно критеріїв включення та виключення із дослідження були розділені на дві групи: контрольна група та основна група. Варто зазначити, що після первинного аналізу архівних даних було виключено 287 історій хвороб. Тому кінцева вибірка склала 213 пацієнтів,

які були розподілені у відповідності до наявності рецидиву на основну групу (з рецидивом в перші 5 років після хірургії, 87 осіб) та контрольну групу (без рецидиву ХРС, 126 осіб). Крім того, основна група була розділена на дві підгрупи за фенотипом захворювання – підгрупа А (ХРСбезНП, 35 осіб) та підгрупа Б (ХРСзНП, 52 особи). Схематично дизайн дослідження зображено на рисунку 2.1.

Всі відібрані архівні дані були детально проаналізовані, визначені змінні порівняні між групами. Паралельно до оцінки клінічних даних історій хвороб нами на основі вже існуючих (опублікованих в вільному доступі) було розроблено модель нейромережі для розпізнавання риносинуситу, тобто бінарної класифікації «синусит» та «норма». Зважаючи на високі системні вимоги для роботи цієї нейромережі з знімками КТ, які попередньо необхідно підготувати, готова до роботи нейромережа була апробована на класифікації рентгенографій в прямій проекції (за Вотерсом), для визначення ефективності нейромережі та подальшого підбору параметрів для розпізнавання та прогнозу ХРС за даними КТ ПНП.

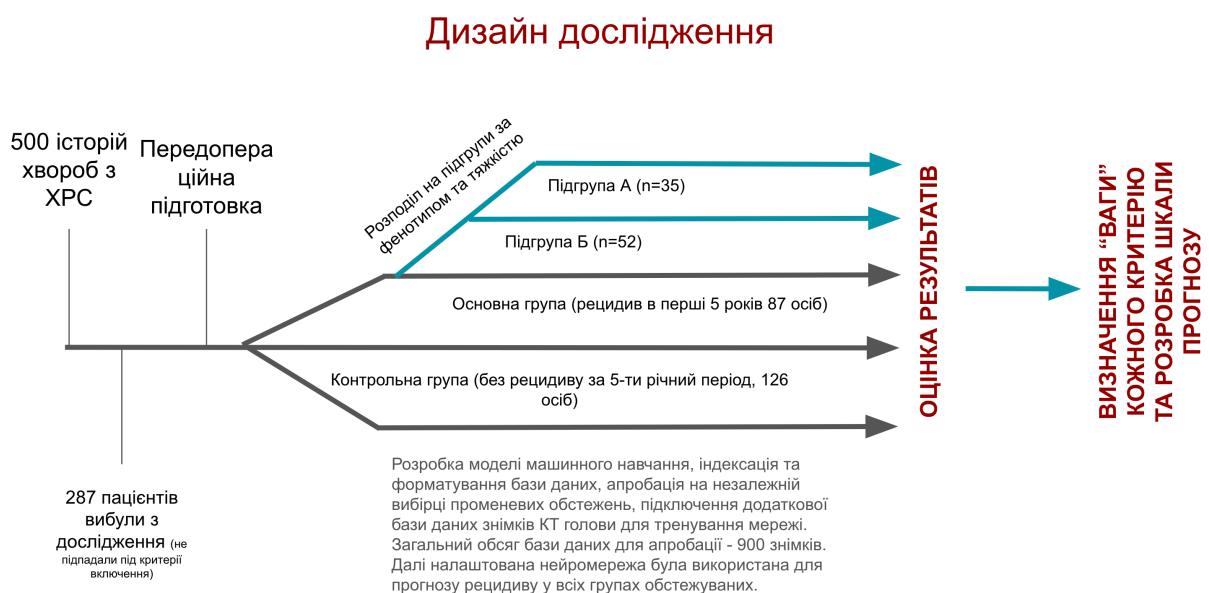


Рисунок 2.1. Дизайн дослідження.

Далі розроблена модель нейромережі була використана з метою визначення ризику рецидиву ХРС на основі даних КТ ПНП у всієї вибірки. Та в подальшому об'єднана в комплексну мультифакторну шкалу оцінки ризику рецидиву ХРС на основі клінічних даних (вік, стать, лабораторні показники, шкідливі звички та супутні захворювання чи коморбідні стани). Схематично етапи формування алгоритму прогнозу ризику ХРС наведено на рисунку 2.2.



Рисунок 2.2. Блок-схема етапів дослідження.

## 2.2. Об'єкт дослідження

Об'єкт дослідження – хронічний риносинусит.

У дослідження включались пацієнти із ХРСзНП та ХРСбезНП, яким було проведене хірургічне лікування, та водночас вони відповідали критеріям включення і не відповідали критеріям виключення з дослідження.

*Критерії включення в дослідження були наступними:*

- Всі пацієнти із діагнозом хронічний риносинусит (або його варіації згідно з Національним класифікатором хвороб), які проходили його хірургічне лікування – діагноз мав бути підтвердженим даними КТ, на яких могло визначатись поліпоподібні зміни слизової оболонки або наявність ХРСбезНП;
- Пацієнти віком від 18 до 65 років;
- Наявність всіх регламентованих дослідженням даних пацієнта.

*Критерії виключення в дослідження були наступними:*

- Пацієнти, які були госпіталізовані з діагнозом хронічний риносинусит але не були прооперовані;
- Пацієнти з грибковими тілами (міцетома) або іншими хронічними захворюваннями носа та приносових синусів, які не входять в критерії включення;
- Пацієнти, які мають тяжкі супутні захворювання;
- Пацієнти, які в передопераційному періоді використовували системні глюкокортикостероїди або антибактеріальні препарати;
- Відсутні регламентовані дані пацієнта.

*Регламентовані архівні клінічні дані ретроспективного дослідження:*

- Заповнені дані скарг, анамнезу хвороби та анамнезу життя пацієнта із зазначенням супутніх захворювань;
- Наявні дані передопераційних лабораторних досліджень (загальний аналіз крові розгорнутий, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, серологічні дослідження на інфекції (ВІЛ, гепатит С, гепатит В, сифіліс), коагулограма, ЕКГ (електрокардіографія), рентгенографію легень (або флюорографія));
- Наявність КТ ПНП в базі даних клініки або знімків в історії хвороби;
- Наявний протокол хірургічного втручання.

Варто зауважити, що дані історій хвороб були ретроспективно зібрані з медичних електронних записів внутрішньої лікарняної системи «Hospital».

Для апробації створеної моделі нейромережі була використана додаткова база даних рентгенографій в прямій проекції за Вотерсом, яка була отримана в відділенні рентгенології КНП «Олександрівська клінічна лікарня в м. Київ». Всього було відібрано 900 рентгенографії, які були асоційовані в системі з діагнозом «Гострий риносинусит». Етапи підготовки бази даних для тренування нейромережі наведені в наступних розділах.

Всього в дослідження було включено 213 пацієнтів з діагнозом хронічний риносинусит, яким під час надання стаціонарної допомоги було проведено хірургічне лікування. Вся кінцева вибірка була розподілена на дві групи – основну (87 осіб) та контрольну (126 осіб). Основна група була розподілена на дві підгрупи – підгрупа А (35 осіб) та підгрупа Б (52 особи).

Дані розподілу пацієнтів за віком та статтю наведені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Розподіл пацієнтів за віком.

Група	Середнє	Стандартне відхилення	Медіана	25-й перцентиль (Q1)	75-й перцентиль (Q3)	Мінімальне значення	Максимальне значення
Контрольна група, n=87	43.53	7.41	42	40	46	24	64
Основна група, n=126	45.8	5.56	45	42.25	48.75	33	60

Таким чином, середній вік пацієнтів групи контролю склав 43,5 років, в той час як для основної групи вік досягав 45,8 років. З метою визначення статистично значимої різниці було використано Т-тест (тест Стьюдента)

при рівні значимості 0,05. Дані статистичних розрахунків наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Порівняння груп по віку за допомогою критерію Стьюдента.

Показник	Група	t-статистика	p-знач.
Вік	Основна	1.684	0.0952
	Контрольна		

За даними t-тесту було виявлено, що обидві групи є однорідними за віком, значення  $p=0,095$  ( $p>0,05$ ). Варто зазначити, що такий вік є досить характерним для пацієнтів із ХРС.

Також було визначено та порівняно параметр гендеру пацієнтів. Так, для основної групи частка чоловіків складала 65,5% (57 осіб) та жінок 34,5% (30 осіб), а для групи контролю частка чоловіків досягала 66,6% (84 особи) та 33,4% жінок (42 особи). Дані розподілу за гендером наведені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3.

Розподіл пацієнтів за статтю.

Група	Чоловіки		Жінки		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Основна	57	65,5	30	34,5	87	100,0
Контрольна	84	66,6	42	33,4	126	100,0
$\chi^2=0.0811$ $p=0.7758$						

Для оцінки статистично значимої різниці розподілу за статтю був використаний  $\chi^2$ -тест, значення якого при обчисленні досягло рівня 0.0811, при цьому  $p=0.7758$  ( $p>0,05$ ). За замовчуванням встановлений рівень

значимості  $p=0.05$ , тобто отриманий результат показав однорідність груп за статтю.

Узагальнюючи, обидві групи за показниками віку та статі були достовірно однорідні,  $p>0,05$ .

### **2.3. Підготовка бази даних променевих досліджень.**

#### ***Збір знімків цифрової рентгенографії***

Апробація моделі нейромережі була проведена на базі кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця при КНП “Олександрівська клінічна лікарня” в м. Києві. В дослідження було включено 900 знімків рентгенографії приносних синусів в прямій проекції (за Вотерсом) за період з 2019 року по 2023 року. Рентгенологічні дослідження виконувались на апараті цифрової рентгенографії Orea G5000R за направленням лікарів-отоларингологів з пункту надання невідкладної отоларингологічної допомоги, відділення отоларингології для дорослих та дітей, та бази кафедри оториноларингології НМУ імені О.О.Богомольця при КНП “Олександрівська клінічна лікарня” в місті Києві. Отримані цифрові зображення оброблялись лікарями-рентгенологами в ліцензійному програмному забезпеченні VXvue Software та в ньому ж зберігаються в базі даних. Знімки були анонімізовані та вивчені. Відбирались знімки тільки з наявністю гострих риносинуситів та нормою. Гострий риносинусит на рентгенограмах визначався за наступними критеріями (Mendelsohn M.) [106]:

1. Тотальне затемнення синуса;
2. “Рівень рідини”;
3. Потовщення слизової оболонки більше 3 мм.

Після вивчення суб’єктів дослідження 100 із них було виключено із через наявність артефактів внаслідок проведення синусової хірургії - 16 знімків, наявність інших утворень (кіст, поліпів, сторонніх тіл, тощо) - 67

знімків, наявності артефактів внаслідок неправильної укладки пацієнтів (накладання пірамід скроневих кісток на верхньощелепні синуси, тощо) - 8 знімків, наявності переломів кісток лицевого скелету - 3 знімки, та 6 знімків (4 гострих риносинусити та 2 норми) було виключено з дослідження для полегшення створення рівномірної вибірки. Загальна вибірка після вивчення представлених рентгенографій становила 800 знімків.

Для наступної підготовки датасету, знімки були рівномірно розділені за папками на сети “Навчання” - 480 знімків (60% датасету), “Валідації” - 160 знімків (20% датасету) та “Тесту” - 160 знімків (20% датасету). Такий розподіл гарантує, що модель має достатній обсяг даних для вивчення та фіксації базових закономірностей, дозволяє оцінити продуктивність моделі за різних конфігурацій гіперпараметрів та забезпечує неупереджену оцінку продуктивності моделі на невидимих даних. Що в цілому зазначається в більшості рекомендаціях по створенню нейромереж - стандартний розподіл набору даних може бути в наступних межах: набір навчання 60-70%, набір валідації 15-20% та набір тестування - 15-20%. Також такий розподіл гарантує “ідеальну вибірку”.

Наявність риносинуситу була визначена в 440 знімках всього датасету, тому в кожній папці кількість знімків з патологією становила 55%, для першого сету навчання - 288, для другого (валідації) - 96 та для тестового сету - 96 знімків, рисунок 2.3. Варто зауважити, що якість знімків (можлива пікселізація), за винятком вищезгаданих параметрів виключення, на підбір датасету не впливала. За рахунок такого підходу було зменшено вірогідність “перенавчання” нейромережі.



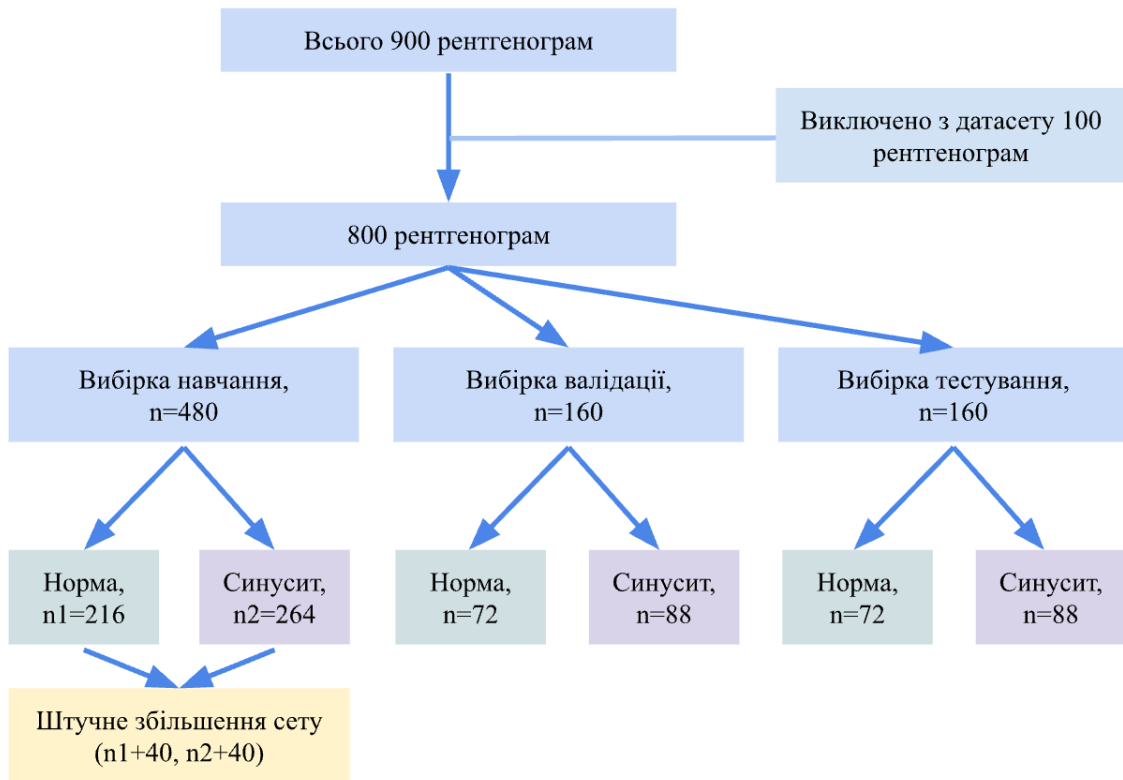


Рисунок 2.3. Розподіл бази даних (датасету) рентгенограм навколоносових синусів для нейромережі.

### ***Обробка рентгенографій***

Всі рентгенограми були завантажені в форматі \*DCM, тому для зручності обробки датасету та зменшення технічного навантаження їх було конвертовано до формату \*JPG та уніфіковано за розширенням до 224x224 із збереженням пропорцій та нульового значення. Для штучного збільшення сету навчання додатково було використано дзеркальні зображення норми та патології, їх ротацію вправо та вліво на 10°, 15° та 30°, та застосовано алгоритми погіршення якості, рисунок 2.4. При цьому кожний опрацьований знімок не використовувався більше 2-х разів. Після процесу обробки рентгенографій загальна кількість вибірки навчання становила 560 знімків - норма 256 рентгенограм, синусит - 344 рентгенограми.

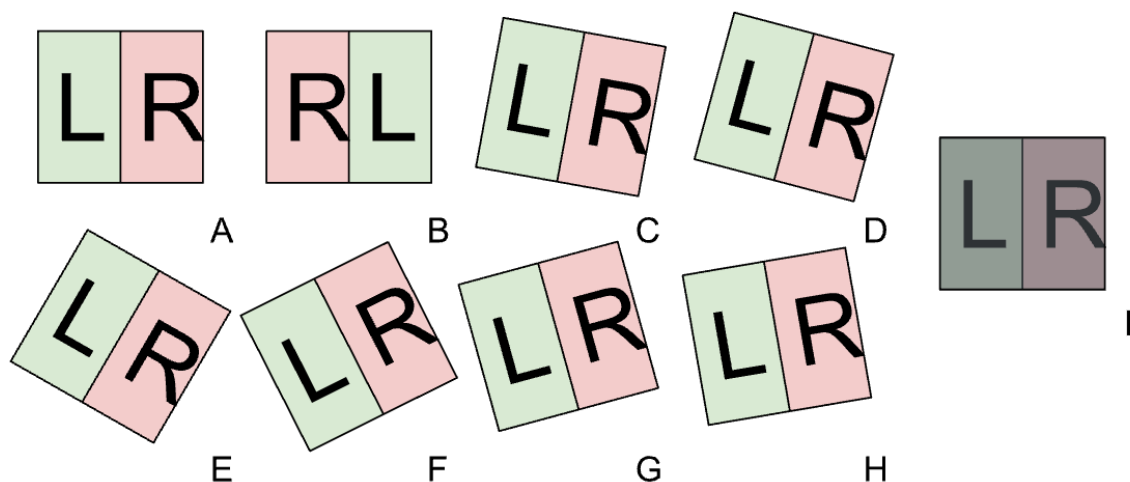


Рисунок 2.4. Схеми штучного збільшення сету навчання. А - нормальне вихідне зображення; В - дзеркальне відображення; С - ротація вправо на  $10^\circ$ ; D - ротація вправо на  $15^\circ$ ; E - ротація вправо на  $30^\circ$ ; F - ротація вліво на  $10^\circ$ ; G - ротація вліво на  $15^\circ$ ; H - ротація вліво на  $30^\circ$ ; I - погіршення якості.

### *Процес створення ярликів зображенням (Лейбелінг)*

Всі знімки оцінювали незалежно два спеціалісти - рентгенолог та отоларинголог, які позначали назву зображення як “норма” чи “синусит”. Далі результати лейбелінга порівнювали між собою. Для вирішення суперечливих рентгенограм додатково був залучений експерт-отоларинголог. Після узгодження всіх суб’єктів дослідження, всі знімки експортувались до CVAT (Computer Vision Annotation Tool), в якому шляхом візуального лейбелінга виділено “зони інтересу” на всіх рентгенограмах датасету, рисунок 2.5. Також оцінено розподіл локалізації гострого процесу в верхньощелепному синусі, дані розподілу наведено в таблиці 2.4.

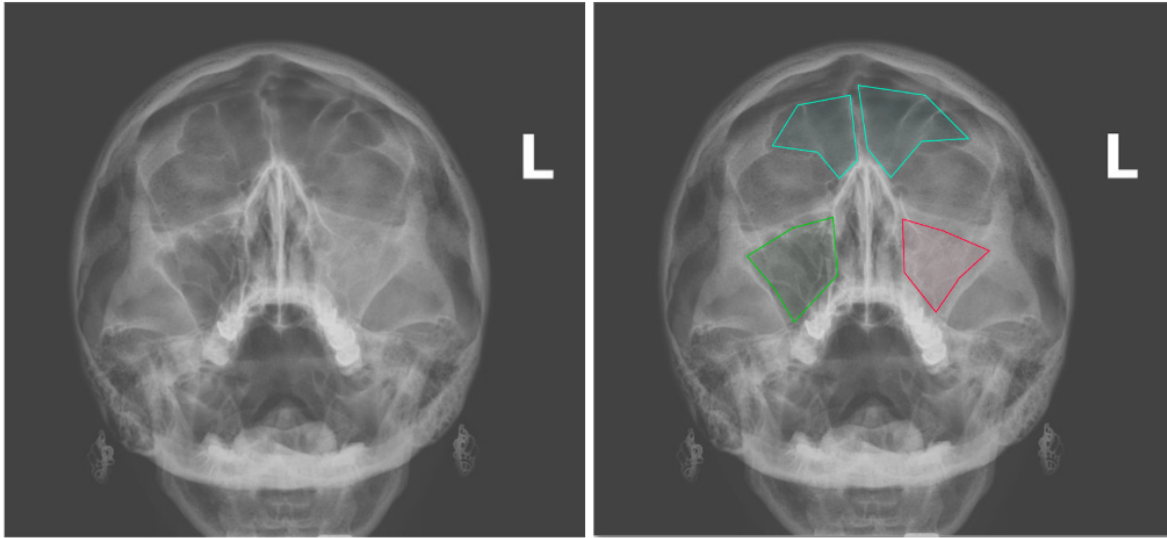


Рисунок 2.5. Приклад процесу візуального лейбелінга рентгенограм: використовувалось виділення зони інтересу полігонами із 5-7 точками (в залежності від форми синусів) різних кольорів, де зелені відтінки відповідають нормі, а червоний та темно-синій - патології.

Так, у всіх наборах даних було виявлене незначне переважання в ураженні лівої верхньощелепної пазухи, при порівнянні топографії (3 групи ураження) за т-тестом, статистично достовірної різниці між топографією правого та лівого верхньощелепних синусів не виникала,  $p > 0,05$ . В той час як при порівнянні з двобічним ураженням в усіх випадках була виявлена достовірно значима різниця,  $p < 0,05$ , що демонструє значно рідше ураження обох верхньощелепних пазух при гострому риносинуситі (за рентгенологічними ознаками).

Таблиця 2.4

Розподіл ураження верхньощелепного синуса за топографією.

	Лівобічний	Правобічний	Двобічний
Сет “Навчання ”	203	189	168
Сет “Валідації”	67	59	34
Сет “Тестування”	70	51	39

### *Робота із базою даних знімків КТ ПНП*

Для формування бази даних КТ ПНП були використані попередньо відібрані архівні дані пацієнтів, для основної групи (з рецидивом ХРС) база даних нараховувала 87 знімків, для контрольної групи (без рецидиву ХРС) – 126 знімків.

Вся база даних знімків КТ ПНП проходила ті ж етапи, що і проводились під час обробки рентгенографій. Для формування тесту валідації було використано по 15 знімків КТ ПНП з кожної групи.

## **2.4. Розробка нейромережі.**

Згортова нейромережа була створена на мові програмування Python в програмному забезпеченні PyCharm CE. У якості API (Application Programming Interface) був використаний Keras на базі відкритої бібліотеки для навчання нейромереж Tensorflow. Структура створеної мережі схематично зображена на Рисунку 2.6. Зважаючи на бінарну класифікацію даних (“синусит” або “норма”) у якості функції активації був обраний “relu”, а для функції оптимізації - “adam”. Також, для зменшення можливості перенавчання моделі використані методи регуляції - відсіювання даних (dropout), що полягає в рандомізованій заміні нульовими значеннями вхідних даних під час навчання моделі, таким чином було зменшено

запам'ятовування сету навчання. Додатково в моделі була прописана автозупинка тренування при досягненні високої точності на тесті валідації, що значно зменшує час навчання та кількість епох, тому як далі може спостерігатись високий рівень перенавчання. Для цього було використано наступну функцію: “*es = EarlyStopping(monitor='val\_accuracy', patience=4, min\_delta=0.01, verbose=1, mode='auto')*”. Підготовка датасету, його обробка, створення нейромережі, її валідація та всі статистичні розрахунки були проведені на базі процесора Apple Silicone M1.

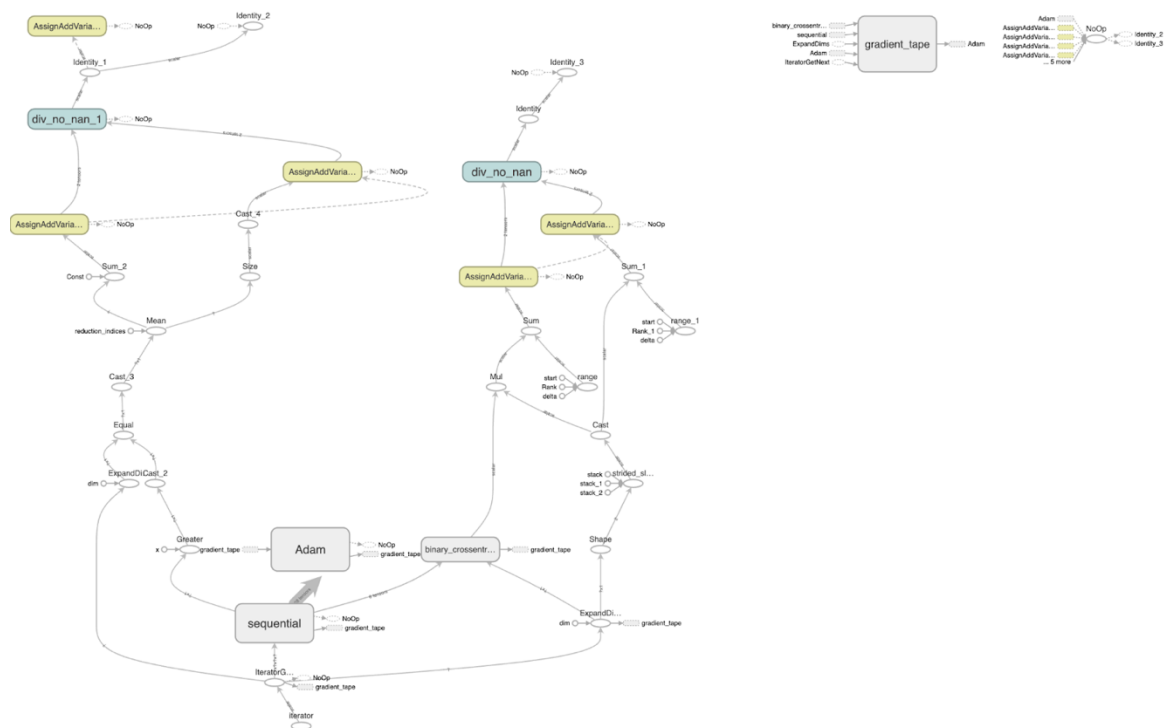


Рисунок 2.6. Схематичне зображення власно створеної нейронної мережі (зображення створено з допомогою модулю Tensorboard).

### ***Оцінка ефективності нейромережі***

Ефективність мережі оцінювалась за допомогою визначення кількісної точності, чутливості та специфічності. Також експертами (отоларингологом та рентгенологом) було оцінено точність роботи нейромережі по класифікації рентгенограм та КТ ПНП сету тестування.

Окремим параметром було визначено передбачення рецидиву ХРС, для якого була прописана додаткова функція всередині нейромережі, при цьому також було оцінено чутливість та специфічність.

## **2.5. Оцінка даних КТ ПНП.**

Всі КТ ПНП було оцінено за допомогою шкал, які враховували анатомічні особливості, тип будови стінок навколоносових пазух, тяжкість перебігу ХРС, тощо. Для цього були використані наступні шкали:

1. Шкала Ланд Маккей (Lund MacKey) [107]
2. Тип співустя лобної пазухи за методикою Gheriani H. [108].
3. Тип будови нижньої стінки верхньощелепного синуса за методикою Lixuan Niu [109].
4. Шкала пневматизації навколоносових синусів (APPS, Assessment of Pneumatization of the Paranasal Sinuses) [110]
5. Шкала обструкції нюхової щілини.

## **2.6. Статистична обробка даних.**

Для характеристики стану пацієнтів, які були розподілені між основною та контрольною групами, були використані методи описової статистики:

- Для кількісних показників були визначені наступні параметри: n (кількість), середнє арифметичне, медіана, стандартне квадратичне відхилення, мінімальне та максимальне значення, 25-й перцентиль та 75-й перцентиль. Щодо якісних показників, були враховані частота та частка відсотків.
- Для оцінки розподілу даних в групах за кількісними показниками використовувався критерій Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі даних в групах порівняння виконувалися за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок. У випадку, коли дані не розподілялись нормально, для порівняння груп застосовувався

критерій Манна-Уїтні. Для порівняння категоріальних показників використовувались критерій  $\chi^2$ .

- Для визначення змін між трьома групами (підгрупа А, підгрупа Б та група контролю, тощо) використовувався тест ANOVA (F-статистика).
- Для оцінки якості бінарної класифікації, та відображення співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознак будувалась крива похибок (ROC-крива)
- Для визначення впливу кожного окремого (попередньо вибраного) показника розроблялась модель логістичної регресії, в якій визначались порогові значення для формування «шкали прогнозу рецидиву ХРС».
- Рівень значущості для критерію Шапіро-Уїлка рівнявся 0,01, а для інших критеріїв - 0,05
- Для базового статистичного аналізу та формування бази даних використовувалось програмне забезпечення Microsoft Office 2019 Excel. Аналіз виконувався з використанням програмного забезпечення IBM SPSS 22.0

### **РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ АНАТОМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ БУДОВИ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ПРИНОСОВИХ ПАЗУХ.**

Існує не велика кількість досліджень присвячених питанню кореляції між анатомічними варіаціями носової порожнини та приносових пазух з риносинуситом. В більшості таких досліджень автори в першу чергу звертали увагу на анатомічні зміни, виявлені на бічних стінках порожнини носа, які можуть відігравати важливу роль у виникненні обструкції остіомеатального комплексу (ОМК). Обструкція Омк сприяє порушенню дренажу та вентиляції насамперед верхньощелепних пазух, які дрениуються проти сили тяжіння [111]. Але в цілому, наслідком обструкції будь-якого приносового синуса є накопичення секрету та можливе його інфікування.

Анатомічні особливості носової порожнини та приносових пазух у якості етіологічного чинника риносинуситу є переважно дискусійними питаннями. Хоча низка авторів вважає, що анатомічні варіації Омк можуть сприяти появі ХРС за певних додаткових умов. Найбільш поширеними варіантами анатомічної будови, які можуть спричинити риносинусит, є клітини *agger nasi* (98%), після яких друге місце займає викривлення носової перегородки (70%).

Оцінка комп'ютерної томографії є найпоширенішим променевим обстеженням у практиці лікаря-отоларинголога. Анатомічна будова приносових пазух, оцінена за допомогою КТ, є надзвичайно важливою для зниження ризику інтраопераційних ускладнень та виявлення додаткових факторів, які потенційно можуть спричинити риносинусит або погіршувати його перебіг.

Зважаючи на вищесказане, ідея дослідження полягала в тому, що у хворих із хронічним риносинуситом можуть мати певні особливості архітектоніки носової порожнини та приносових пазух, а для пацієнтів із високим ризиком рецидиву можуть бути визначальними характеристики ураження носової порожнини та/або приносових пазух.



Тому, за дизайном дослідження було оцінено анатомічні особливості будови носової порожнини та приносних пазух у хворих основної групи (підгрупи А та підгрупи Б) та контрольної групи. Варто зауважити, що всі КТ ПНП проводились пацієнтам в рамках передопераційної підготовки з метою планування об'єму хірургії (FESS) та розуміння анатомічних орієнтирів кожного окремого пацієнта. Ретроспективний аналіз КТ-знімків був проведений завдяки наявній внутрішній базі даних КНП «Олександрівська клінічна лікарня в м. Київ» та записі знімків на флеш-носії чи компакт-диски.

Кожне КТ зображення оцінювалось за наступними характеристиками:

1. Шкала Ланд-Маккей (загальний максимальний бал до 24):
  - a. Оцінка балу передніх комірок решітчастого лабіринту,
  - b. Оцінка балу задніх комірок решітчастого лабіринту,
  - c. Оцінка балу лобних синусів,
  - d. Оцінка балу основних синусів,
  - e. Оцінка балу верхньощелепних синусів,
  - f. Оцінка обструкції остіомеатального комплексу,

*(\*\* оцінювався кожний синус окремо, за наступними характеристиками розподілу балів: 0 - синус чистий, 1 - синус затемнений до 50%, 2 - синус тотально заповнений; щодо остіомеатального комплексу, то його оцінка могла бути 0 або 2 бали).*
2. Тип співустя лобної пазухи за методикою Gheriani H.
3. Тип будови нижньої стінки верхньощелепного синуса за методикою Lixuan Niu.
4. Шкала пневматизації навколоносових синусів (APPS, Assessment of Pneumatization of the Paranasal Sinuses). Шкала включала в оцінку 9 ознак, при кожному з наявних нараховується 1 бал. Ознаки, які були оцінені наведені в таблиці 3.1 та для наочності схематично зображені на рисунку 3.1.

Таблиця 3.1.

Анатомічні утворення, які характеризуються при оцінці шкали APPS

№	Характеристика APPS
1	Дно верхньощелепної пазухи знаходиться нижче dna носової порожнини
2	Наявна надочноямкова клітина (повітряна клітина вище передньої решітчастої артерії)
3	Наявна concha bullosa
4	Наявна лобна пазуха
5	Верхня стінка лобної пазухи знаходиться вище рівня верхнього надочноямкового краю
6	Латеральна стінка лобної пазухи простягається за межі медіального краю очного яблука
7	Латеральна стінка лобної пазухи знаходиться латеральна від середини зіничної лінії
8	Бічна стінка основної пазухи знаходиться латеральніше умовної лінії V2-VN*
9	Пневматизація переднього клиноподібного відростка

\*V2, канал 2-гої гілки трійчастого нерву; VN, канал Відієвого нерву.

У відповідності до номеру критерію за шкалою пневматизації на рисунку 3.1. схематично продемонстровано визначення кожного критерію. Можна помітити, що фактично 9 параметрів можна розділити на блоки пневматизації:

- Верхньощелепні пазухи (пункт 1);
- Решітчастий лабіринт (пункти 2, 3);
- Лобні пазухи (пункти 4, 5, 6, 7);
- Основні пазухи (пункти 8 та 9).

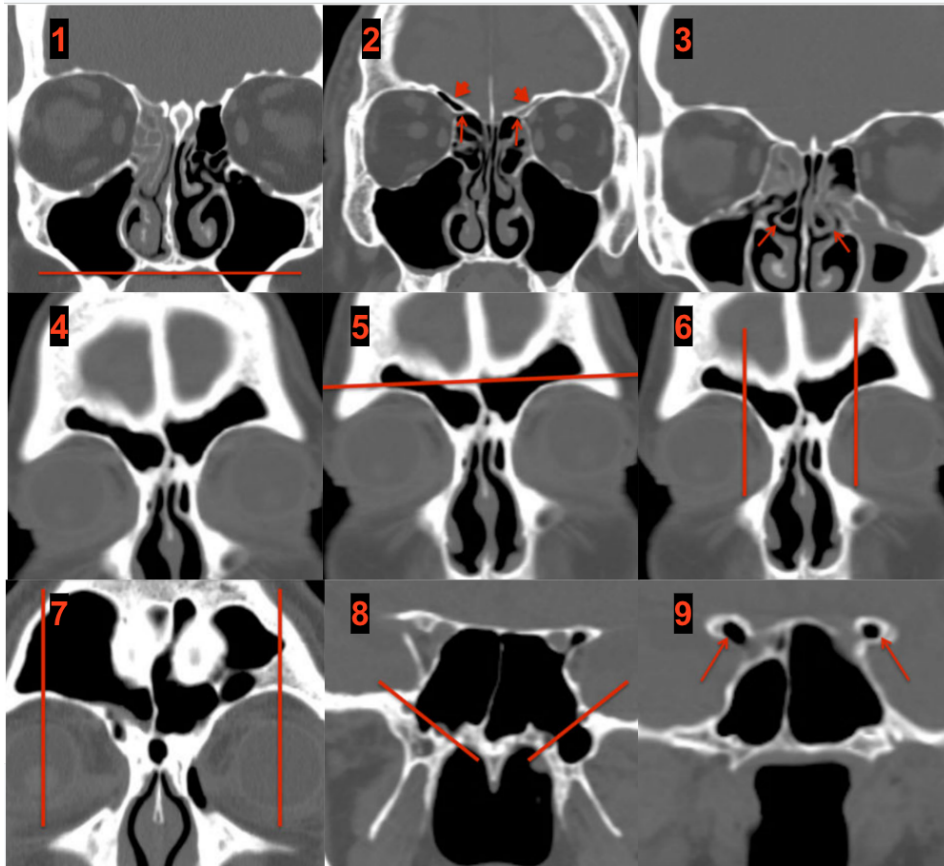


Рисунок 3.1. Оцінка пневматизації за шкалою APPS.

За даними КТ та встановленими діагнозами пацієнтів основної групи було поділено на підгрупи: підгрупа Б - пацієнти із ХРСзНП , підгрупа А - пацієнти із ХРСбезНП та додатково залучена контрольна група – без рецидиву ХРС.

Демографічно-радіологічна характеристика пацієнтів наведена в таблиці 3.1 та таблиці 3.2. Вся обстежувана популяція становила 213 осіб: контрольна група 129 пацієнтів, основна група – 87 (52 пацієнти підгрупи Б та 35 пацієнтів підгрупи А). Однорідність груп описувалась попередньо в розділі «Матеріали та методи».

Таблиця 3.1.

Демографічна характеристика вибірки досліджуваної популяції.

<b>Змінна</b>	<b>Всі пацієнти (n=213)</b>
Вік, $\pm$ СВ*	44,65 $\pm$ 6,49
Гендер, кількість (%):	
• Чоловіки	141 (66,2)
• Жінки	72 (33,8)
ХРСзНП (Підгрупа Б), кількість (%)	52 (24,4)
ХРСбезНП (Підгрупа А), кількість (%)	35 (16,4)
Контрольна група (без рецидиву ХРС), кількість (%)	126 (59,2)

*\*СВ - стандартне відхилення*

За демографічними даними було виявлено, що середній вік всієї вибірки складає 44,65  $\pm$  6,49 років, розподіл за гендером відповідає світовим даним - 66,2% чоловіків (141 особа) та 33,8% жінок (72 особи). Загально відомо, що параметри людського черепа за статевою ознакою можуть відрізнятись, тому для більшої кількості чоловіків зміни архітекtonіки носа можуть бути пов'язані із більшим об'ємом певних структур носової порожнини чи навколоносових пазух.

Таблиця 3.2.

Радіологічна характеристика вибірки досліджуваної популяції.

<b>Змінна</b>	<b>Всі пацієнти (n=213)</b>
Шкала Lund-Mackay, середнє $\pm$ СВ	13,85 $\pm$ 7,38
Шкала обструкції нюхової щілини:	
• Передньої, середнє $\pm$ СВ	3,26 $\pm$ 2,62
• Задньої, середнє $\pm$ СВ	3,25 $\pm$ 2,7
Шкала APPS, середнє $\pm$ СВ	11,23 $\pm$ 2,77

*\*СВ - стандартне відхилення*

Щодо радіологічної характеристики, то не зважаючи на не малу частину хворих із кістозними утвореннями в верхньощелепних пазухах, спостерігається високий середній бал за шкалою площі ураження приносних пазух Ланд Маккей, а саме  $13,85 \pm 7,38$  бали.

Досить очевидним при цьому є факт того, що шкала обструкції нюхової щілини також має високі показники – для передньої частини  $3,26 \pm 2,62$  бали та для задньої -  $3,25 \pm 2,7$  балів. Проте, звертає на себе варіативність даних.

За даними дослідження також була оцінена частка хірургічних втручань за період 2019-2024 років щодо ХРС, яка виявилась 60% серед інших патологій носової порожнини та навколоносових синусів. При цьому значну частку від інших видів хронічного риносинуситу становить ХРСізНП, на який припадає 67,8% ендоназальних втручань. Крім того, захворюваність серед чоловіків по групах була вищою і варіювалась в межах 60 - 65%, що підтверджує дані захворюваності на ХРС від інших фахівців.

Щодо шкали Ланд Маккей, то найбільший середній бал спостерігався в Підгрупі Б -  $12,95 \pm 6,84$ . В Підгрупі А середній бал становив  $3,17 \pm 2,12$ , різниця між групами була статистично значима,  $P < 0,05$ . На рисунку 3.2 зображена діаграма розмахів балів даної шкали по групах, де показано найменше та найбільше значення, тобто мінливість вибірки, а величина “коробок” кожної з груп відповідає за ступінь дисперсії отриманих даних.

Підгрупа Б мала найбільшу дисперсію, що пояснюється особливостями перебігу ХРСізНП, де в одного хворого за даними КТ могло спостерігалось наявність антрохоанального поліпу з частковим ураженням задніх комірок (1 бал або 2 бали), що шкала повноцінно не характеризує, або наявність двобічного поліпозного верхньощелепного риносинуситу при поліпоподібному затемненні синусів на КТ менше 50%, що теж надавало тільки 2 бали в сумі.

Окрім загального балу даної шкали, під час оцінки знімків визначався показник відношення заповненості (затемнення) решітчастого лабіринту (сумарний бал передніх комірок + сумарний бал задніх комірок) до верхньощелепних синусів (Індекс РЛ/ВЩС). Якщо індекс РЛ/ВЩС був  $> 1$ , то ураження переважає в решітчастому лабіринті, якщо  $< 1$  - локалізовано переважно в верхньощелепних синусах.

Так, в підгрупі Б індекс РЛ/ВЩС  $> 1$  спостерігався в 45 осіб (86,5%), в підгрупі А - в 11 осіб (31,42%). Також для підгрупи Б було окремо пораховано середній показник балу лобних синусів та стандартне відхилення,  $1,625 \pm 0,802$ . Отримані дані свідчать про часте ураження цієї ділянки при ХРСзНП. В підгрупі А ураження лобних синусів не спостерігалось, а в контрольній групі ураження лобних синусів виявилось в 23 осіб.

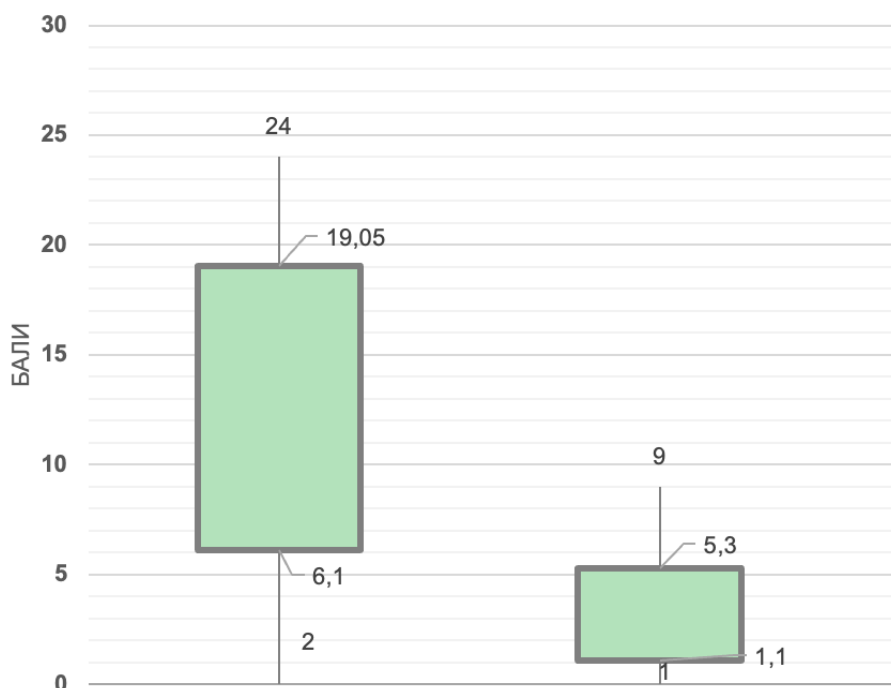


Рисунок 3.2. Діаграма розмаху балів шкали Ланд Маккей по підгрупам.

Для визначення типу лобного каналу за розташуванням *ostium frontalis* було обрано метод Gheriani. За цим методом при візуалізації лобного каналу в сагітальній проекції його поділяють на 3 типи: FOG(+), FOG(0), FOG(-). Було визначено тип лобного каналу для підгрупи А: FOG(+)- 18 пацієнтів, FOG(0) - 12 пацієнтів, FOG(-) - 5 пацієнтів. Для підгрупи Б: FOG(+)- 27 пацієнтів, FOG(0) - 18 пацієнти, FOG(-) - 7 пацієнтів. Для контрольної групи: FOG(+)- 74 пацієнтів, FOG(0) - 35 пацієнтів, FOG(-) - 20 пацієнтів. При цьому статистично достовірної різниці між підгрупами не було виявлено,  $P > 0,05$ .

Згідно класифікації нижньої стінки верхньощелепної пазухи за Lixuan Ni, її поділяють на 5 типів, які характеризують її форму та товщину кісткової пластинки, тому для кожної із груп було визначено її тип. Розподіл типів та вираженість запального процесу за шкалою Ланд Маккей наведено в таблиці 3.3. При цьому розподіл типів нижньої стінки для підгрупи Б був наступний: Тип А - 12 пацієнтів, Тип В - 12 пацієнтів, Тип С - 10, Тип D - 9, Тип Е - 9 пацієнтів. Для підгрупи А - Тип А - 8 пацієнтів, Тип В - 6 пацієнтів, Тип С - 7 пацієнтів, Тип D - 1 пацієнт (недостатня кількість для статистичних розрахунків), Тип Е - 10 пацієнтів. Для контрольної групи дані показники не вираховувались, тому як в даній групі не було рецидивування ХРС, що може бути обумовлено типовою анатомічною будовою. Однак, щодо розподілу, то в цій групі Тип А спостерігався в 44 пацієнтів, Тип В - 38 пацієнтів, Тип С - 20 пацієнтів, Тип D - 12 пацієнтів, Тип Е - 15 пацієнтів.

Таблиця 3.3.

Розподіл балів шкали Ланд Маккей по групам згідно типу нижньої стінки верхньощелепного синуса.

	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D	Тип Е
Підгрупа Б	17,5 ± 5,359	11,41 ± 6,694	16,33 ± 5,465	10,33 ± 6,506	8,66 ± 6,422
Підгрупа А	2,5 ± 1,0	2,5 ± 1,29	3,33 ± 2,51	-	3,0 ± 1,67

Варто зазначити, що типи А - D представляють собою лише різні за об'ємом та формою варіації нижньої стінки, а тип Е - визначається за наявністю коренів зубів верхньої щелепи в верхньощелепній пазусі. В цілому порівнюючи тип нижньої стінки та заповнення пазух згідно шкали Ланд Маккей в межах кожної із груп, незважаючи на суб'єктивну різницю в середніх балах, статистично достовірної різниці виявлено не було,  $P > 0,05$ .

При оцінці КТ майже в усіх пацієнтів спостерігалось викривлення носової переділки. Тільки 6 пацієнтів не мали викривлення носової переділки, 5 із них жінки. За класифікацією Lawson, найчастіше серед всіх груп пацієнтів було виявлено викривлення носової переділки 5-го та 6-го типів, тобто С-подібна деформація та наявність гребня/шипа відповідно. При цьому кількість пацієнтів із С-подібною деформацією становила 78 (36,61% від всієї вибірки), а для наявності гребня чи шипа - 102 пацієнти (47,88% від всієї вибірки).

За оцінкою шкали APPS було виявлено, що підгрупа Б (ХРСзНП) має значно вищий середній бал, а підгрупа А (ХРСбезНП) має подібні результати із контрольною групою. Так, підгрупа Б мала  $13 \pm 2,98$  балів, підгрупа А -  $10,41 \pm 2,64$ , та контрольна група -  $9,9 \pm 2,35$ ,  $P < 0,05$  (визначався т-тест для порівняння окремих груп). Дані оцінки шкали APPS продемонстровані на рисунку 3.3. При визначенні кореляції між показниками шкали Ланд Маккей та шкали APPS, достовірна значущість не наставала,  $P > 0,05$ .

Варто зазначити, що при оцінці КТ ПНП всієї вибірки було виявлено в 2-х пацієнтів клітини Оноді та в 1 пацієнта 1 клітину Галлера. Також у 6 пацієнтів особливостями будови була агенезія одного із лобних синусів.



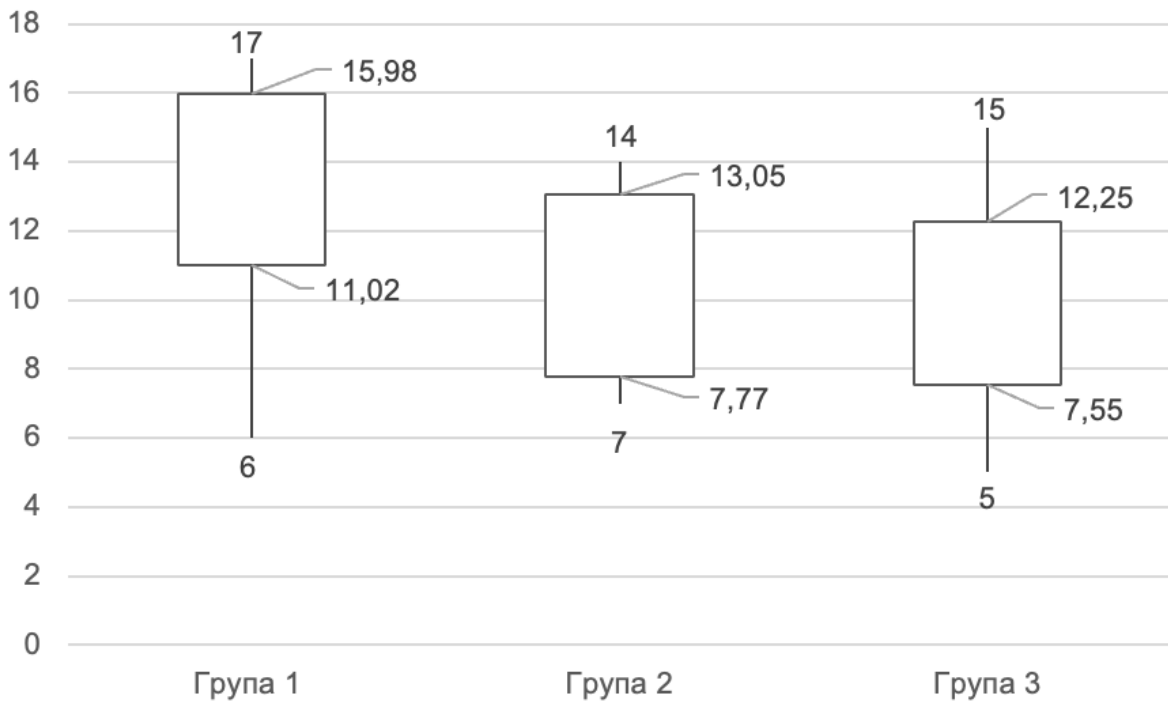


Рисунок 2. Дані шкали APPS по групам. Достовірно вищий показник шкали спостерігається в підгрупі Б (на рисунку група 1).

### Узагальнення отриманих результатів

За результатами дослідження було виявлено, що при ХРСзНП середній бал за шкалою Ланд Маккей був достовірно вищий порівняно із ХРСбезНП, що пояснюється поступовим дифузним розповсюдження захворювання. При ХРСзНП характерним є тотальне ураження решітчастого лабіринту, в порівнянні з ХРСбезНП, де частіше вражались верхньощелепні синуси. Однак, на початкових етапах прогресування ХРСзНП результати оцінки згідно шкали Ланд Маккей є суперечливими, тому для кращого визначення заповненості приноскових синусів необхідно модернізувати наявні алгоритми оцінки або розробити нові шкали.

При визначенні впливу типу лобного каналу до вираженості рентгенологічних змін в лобних пазухах при ХРСзНП виявилось, що тип

розташування анатомічних утворів лобної кишені не впливає на розповсюдженість поліпозних змін слизової оболонки за даними КТ ПНП.

Тип нижньої стінки може впливати на формування різних захворювань верхньощелепного синуса та складність при проведенні дентальних втручань на верхній щелепі. Відомо, що при захворюваннях зубів верхньої щелепи може виникати запальний процес (переважно кістозні утворення) в максиллярних синусах. Тому для розуміння взаємозв'язку анатомії та ХРС (в тому числі одонтогенні кісти) було проведено визначення кореляції рентгенографічної картини та наявності особливостей будови нижньої стінки верхньощелепного синуса. При цьому статистично достовірності між типами будови і наявністю ХРСзНП чи ХРСбезНП не було виявлено.

Варто відзначити, що додатково оцінювалася тип викривлення носової переділki - найчастіше зустрічається S-подібне викривлення та шип/гребінь носової переділki. Анатомічні деформації носової переділki спостерігались в 207 із 213 випадків. Тому потенційний вплив на раннє рецидивування хронічних захворювань носа при наявності даного типу порушення архітектоніки носа залишається дискусійним.

При оцінці пневматизації носової порожнини та приносівих синусів за шкалою APPS було виявлено, що при ХРСзНП пневматизація достовірно вища, ніж при ХРСбезНП. В свою чергу статистичної різниці між ХРСбезНП та контрольною групою не було виявлено. Таким чином, більша пневматизація може бути пов'язана із вищим ризиком виникнення ХРСзНП та можливим раннім рецидивуванням. Даний факт можна пояснити потенційною більшою поверхнею дотику, що обумовлює тривалішу та більш розповсюджену експозицію алергенів (як можливого етіологічного чиннику) на слизовій оболонці носа. Тому наявність високого балу за APPS може бути одним із факторів ризику виникнення ХРСізНП.

## **Висновок.**

Таким чином, не зважаючи на велику кількість шкал та метрик, які були обрані для визначення анатомічних та рентгенологічних особливостей, серед оцінюваних параметрів КТ ПНП було виявлено лише 2 потенційні маркери – високий бал за шкалою Ланд Маккей та високий бал за шкалою пневматизації приносних синусів APPS. Всі інші параметри, в тому числі будова нижньої стінки верхньощелепної пазухи, з якою деякі пов'язують розвиток одонтогенних кіст та їх рецидиву, не мали статистично достовірної різниці між всіма обстежуваними групами. Тому їх визначення не є принциповим в рутинній клінічній практиці.

## **Матеріали розділу представлені в:**

1. Довгич С.В., Дєєва Ю.В. Аналіз особливостей анатомічної будови порожнини носа та приносних синусів у хворих з хронічним риносинуситом, 2023, "Оториноларингологія", №4(6), С2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-4-02

## **РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ДАНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ.**

Хронічний риносинусит (ХРС) є актуальною проблемою в галузі отоларингології. ХРС має значний вплив на якість життя пацієнтів та водночас серйозно навантажує економічними видатками систему охорони здоров'я. Останні дослідження зосереджуються на вивченні тяжкості перебігу ХРС та факторів, які можуть впливати на ризик рецидиву цього захворювання.

Дослідження Клауса Бахерта та співавторів (2020) показують, що епідеміологія ХРС коливається в межах 5-15% населення різних країн, з високим рівнем захворюваності серед дорослих (в першу чергу старше 40 років). Патогенез ХРС пов'язаний зі збільшеною секрецією мукополісахаридів, дисфункцією мукоциліарного кліренсу, імунодефіцитними станами та мікробіомом слизової оболонки носа та низкою інших факторів, які потребують вивчення [2].

Існують дослідження, які демонструють, впливаючи на якість життя пацієнтів, ХРС також погіршує фізичний та психоемоційний стан пацієнтів. За даними Мюррея та співавторів (2021), персистування симптомів ХРС може призводити до психосоціальних проблем та сприяє появі супутніх захворювань інших органів та систем [112].

Багато досліджень підкреслюють важливість визначення та корекції факторів ризику рецидиву ХРС. Наприклад, роботи Сміта та колег (2021) демонструють, що тютюнопаління, алергічні реакції та імунодефіцитні стани є ключовими чинниками, що сприяють загостренню або рецидиву ХРС [113].

Існує думка, що тяжкість перебігу захворювання впливає на ризик рецидиву. Тому, нами був проведений аналіз клінічних даних пацієнтів із ранжуванням кожної групи за тяжкістю перебігу ХРС. Для цього була застосована шкала перебігу ХРС за EPOS, її критерії наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

## Шкала критеріїв перебігу ХРС за EPOS.

Характеристика	Контрольований перебіг (всі із нижченаведених пунктів)	Частково контрольований перебіг (хоча б 1 пункт із наведених нижче)	Неконтрольований перебіг
<b>Закладеність носа</b>	відсутня або періодична	наявна майже постійно	Наявні 3 або більше пунктів частково контрольованого ХРС
<b>Ринорея/постназальне затікання</b>	незначна	постійні значні та густі виділення	
<b>Біль або тиск в проекції ПНП</b>	відсутній або періодичний	наявний	
<b>Нюх</b>	збережений	порушений	
<b>Порушення сну/ втома</b>	відсутні	наявні	
<b>Дані ендоскопії або передньої риноскопії</b>	звичайна слизова оболонка носа	запалення слизової оболонки, можливі поліпоподібні утворення	
<b>Використання препаратів для контролю захворювання</b>	не потребується	Впродовж останніх 3х місяців застосовувались антибіотики чи системні стероїди	Потреба у використанні тривалого лікування антибіотиками або системними стероїдами

Таким чином, для розподілу пацієнтів за тяжкість перебігу потребувало наявності в архівних даних описаних симптомів захворювання: закладеності носа, ринореї, болю чи тиску в проекції ПНП, порушення нюху, порушення сну або швидка стомлюваність. Та також, даних передньої риноскопії або ендоскопії носа та даних щодо прийому лікарських засобів для контролю ХРС на постійній основі.

Під час селективних заходів було відібрано 584 історії хвороб із хронічним риносинуситом. Під час аналізу первинної документації виявилось, що 371 історій не відповідають дизайну дослідження (хворі з діагнозом міцетома або кіста). Таким чином, остаточна вибірка налічувала

213 пацієнтів, 126 хворий не звертались повторно з приводу реоперацій, тому були включені в контрольну групу. Після аналітичних та селективних заходів загальна вибірка пацієнтів основної групи склала 87 пацієнтів, які у відповідності до симптомів захворювання були розподілені на 3 групи - з контрольованим перебігом, з частково контрольованим перебігом та з неконтрольованим перебігом. Мультипараметрична характеристика сформованої вибірки основної групи наведена в таблиці 4.1. Щодо контрольної групи, зважаючи на відсутність рецидивування ХРС, варто вважати, що у всієї вибір можна було спостерігати контрольований або частково контрольований перебіг захворювання. Зведені дані контрольної групи наведені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.1.

Характеристика вибірки основної групи досліджуваної популяції (n=87).

Змінна	Контрольований перебіг (n=15)	Частково контрольований перебіг (n=49)	Неконтрольований перебіг (n=23)	P
Вік, ± СВ	45,2 ± 6,4	41,7 ± 3,6	44,9 ± 4,4	0,061
<b>Гендер, кількість (%):</b>				
Чоловіки	11 (73,3)	34 (69,38)	12 (52,17)	-
Жінки	4 (26,7)	15 (30,42)	11 (57,93)	-
Двобічний процес, кількість (%)	2 (13,3)	39 (79,6)	23 (100)	0,04
Тривалість захворювання, рік, Ме, (діапазон)	5 (2 - 6)	7 (4 - 8)	8 (5 - 11)	0,38

За отриманими даними було виявлено, що у хворих основної групи з неконтрольованим перебігом ХРС в 100% випадків наявний двобічний

процес, тобто можлива наявність саме пансинуситу, що достовірно вище порівняно із контрольованим та частково контрольованим перебігом. Двобічне ураження також було характерне для пацієнтів з частково контрольованим перебігом та досягало 79,6%. При визначенні  $\chi^2$  для порівняння груп за тяжкістю перебігу було виявлено статистично достовірну різницю між всіма групами,  $p < 0,05$ . Цікаві дані виявились при оцінці тривалості захворювання, медіана тривалості для контрольованого, частково контрольованого та неконтрольованого перебігу ХРС була 5 років, 7 років та 8 років відповідно. Хоча такі результати візуально мають різницю між собою, при їх статистичному порівнянні різниця не виникала,  $p > 0,05$ .

За цими ж параметрами була проаналізована група контролю, її дані наведені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2.

Мультипараметрична характеристика контрольної групи досліджуваних (n=126).

<b>Змінна</b>	<b>Контрольований перебіг (n=54)</b>	<b>Частково контрольований перебіг (n=72)</b>
Вік, $\pm$ СВ	42,2 $\pm$ 5,8	44,5 $\pm$ 4,4
<b>Гендер, кількість (%):</b>		
Чоловіки	34 (62,9)	50 (69,4)
Жінки	20 (37,1)	22 (30,6)
Двобічний процес, кількість (%)	9 (16,6)	56 (77,77)
Тривалість захворювання, рік, Me, (діапазон)	4 (1 - 6)	7 (3 - 9)

Для контрольної групи не було жодного пацієнта із неконтрольованим перебігом ХРС, тому визначались базові статистичні показники для контрольованого перебігу та частково контрольованого перебігу. При цьому дані за двобічний перебіг та тривалість захворювання в основній та контрольній групі при контрольованому та частково контрольованому перебігу були подібними – в контрольній групі двобічний процес спостерігався в 16,6% контрольованого перебігу та 77,7% частково контрольованого перебігу. При порівнянні частоти даної ознаки кожної відповідної тяжкості перебігу між основною та контрольною групою, достовірна різниця виявлена не була,  $p > 0,05$  (використаний  $\chi^2$ -тест).

Щодо даних за супутні захворювання, то розподіл в основній групі наведений в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3.

Анамнестичні дані пацієнтів основної групи, кількість (%):

Змінна	Контрольований перебіг (n=15)	Частково контрольований перебіг (n=49)	Неконтрольований перебіг (n=23)	P
Алергічний риніт	3 (20)	20 (40,81)	18 (78,26)	0,02
Бронхіальна астма	-	7 (14,28)	5 (21,74)	0,14
Аспіринова триада	-	3 (6,12)	2 (8,69)	-
Викривлення носової перегородки	6 (40)	19 (38,77)	11 (47,82)	0,06
Гіпертонічна хвороба	8 (53,3)	17 (34,69)	8 (34,78)	0,59
Цукровий діабет	1 (6,66)	3 (6,12)	2 (8,69)	-
ГЕРХ	2 (13,33)	16 (32,65)	7 (30,43)	-
Тютюнопаління	4 (26,6)	25 (51,02)	21 (91,3)	0,04



Отримані дані демонструють, що визначальними параметрами за неконтрольованого перебігу у пацієнтів основної групи є алергічний риніт, який спостерігався в 78,26% популяції та тютюнопаління 91,3%. Також дещо частіше в них було виявлено викривлення носової перегородки – 47,82%, порівняно з пацієнтами контрольованого та частково контрольованого перебігу ХРС, для вищезгаданих показників була виявлена достовірна різниця при статистичній обробці,  $p < 0,05$ . При цьому варто пам'ятати, що в більшій частині вибірки основної групи спостерігався поліпозний фенотип ХРС (52 пацієнти із 87), причиною якого часто є алергічні захворювання.

За анамнестичними характеристиками (супутні захворювання, коморбідні стани та шкідливі звички) була проаналізована контрольна група, результати аналізу наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4.

Анамнестичні дані пацієнтів контрольної групи.

Змінна	Контрольований перебіг, n=54	Частково контрольований перебіг, n=72
Алергічний риніт	12 (22,2)	19 (26,38)
Бронхіальна астма	-	9 (12,5)
Аспіринова триада	-	-
Викривлення носової перегородки	23 (42,59)	31 (43,05)
Гіпертонічна хвороба	20 (37,03)	37 (51,38)
Цукровий діабет	-	2 (2,77)
ГЕРХ	8 (14,81)	19 (26,38)
Тютюнопаління	19 (35,18)	32 (44,4)

За цими даними було виявлено, що для контрольованого і частково контрольованого перебігу ХРС контрольної групи частота алергічного риніту достовірно менша, порівняно із відповідними підгрупами основної групи,  $p < 0,05$ . Для частково контрольованого перебігу алергічний риніт спостерігався в 26,38% випадків, а для пацієнтів основної групи 40,8%. Всі інші показники були подібні, та при статистичним розрахункам між групами хворих (основною та контрольною в межах відповідного перебігу захворювання) не мали достовірної різниці,  $p > 0,05$  (використаний  $\chi^2$ -тест).

Окремо було визначено розподіл даних КТ ПНП, клінічного аналізу крові (показник еозинофілії) та тривалість хірургічного втручання (FESS). Відтак, для основної групи результати наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5.

Характеристики КТ ПНП, еозинофілії та тривалості FESS за перебігом ХРС у пацієнтів основної групи.

Змінна	Контрольований перебіг, n=15	Частково контрольований перебіг, n=49	Неконтрольований перебіг, n=23	P
Шкала Lund-Маскау, середнє $\pm$ СВ	8,2 $\pm$ 1,1	14,3 $\pm$ 3,2	19 $\pm$ 4,4	0,001
Шкала обструкції нюхової щілини, середнє $\pm$ СВ (однобічний бал)	1,2 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,6	3,1 $\pm$ 1,4	0,06
Індекс РЛ/ВЩС $\geq$ 1, кількість (%)	5 (28,6)	26 (54,1)	23 (100)	0,003
Еозинофілія крові, %, середнє $\pm$ СВ	1,3 $\pm$ 1,1	6,9 $\pm$ 2,8	12,2 $\pm$ 2,7	0,0001
Тривалість FESS, хв, середнє $\pm$ СВ	61,5 $\pm$ 4,3	84,2 $\pm$ 5,1	89,6 $\pm$ 4,6	0,053

Згідно з отриманими даними, для неконтрольованого перебігу найбільше характерне тотальне ураження носової порожнини та приносних пазух за даними КТ-шкали Ланд Маккей. Так, для неконтрольованого перебігу ХРС у пацієнтів з раннім рецидивом (в перші 5 років) середнє значення шкали дорівнює  $19 \pm 4,4$  балів, що є надзвичайно високим показником. Для частково контрольованого перебігу  $14,3 \pm 3,2$ , та для контрольованого перебігу  $8,2 \pm 1,1$ . При порівнянні цих результатів в кожному випадку спостерігалась достовірна статистична різниця,  $p < 0,05$  (використовувався тест ANOVA).

Також, достовірно вищими для неконтрольованого перебігу були показники шкали обструкції нюхової щілини -  $3,1 \pm 1,4$  бали, індекс РЛ/ВЩС, який був більше 1 – в 100% випадків та середнє значення еозинофілії крові -  $12,2 \pm 2,7\%$ . Тому, з огляду на достовірно тяжчий перебіг ХРС такі пацієнти з надзвичайно високою ймовірністю можуть мати ранній рецидив захворювання.

Варто зауважити, що така ж оцінка проводилась для пацієнтів контрольної групи, результати якої наведені нижче в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

Характеристики КТ ПНП, еозинофілії та тривалості FESS за перебігом ХРС у пацієнтів контрольної групи.

Змінна	Контрольований перебіг, n=54	Частково контрольований перебіг, n=72
Шкала Lund-Маккау, середнє $\pm$ СВ	$6,1 \pm 1,5$	$13,8 \pm 4,1$
Шкала обструкції нюхової щілини, середнє $\pm$ СВ (однобічний бал)	$1,02 \pm 0,6$	$2,4 \pm 1,6$
Індекс РЛ/ВЩС $\geq 1$ , кількість (%)	12 (22,2)	38 (52,77)
Еозинофілія крові, %, середнє $\pm$ СВ	$3,7 \pm 2,1$	$6,5 \pm 3,5$

Тривалість FESS, хв, середнє ± СВ	66,7 ± 8,3	79,2 ± 12,4
-----------------------------------	------------	-------------

За даними аналізу виявилось, що характеристика КТ ПНП, еозинофілії та тривалості хірургії в контрольній групі подібна до такої, що була наведена в таблиці 4.5 попередньо для основної групи.

Отримані дані показують, що найбільше пацієнтів, які звертались за хірургічною допомогою з приводу ХРС мали частково контрольований перебіг захворювання, n=121 (сума пацієнтів обох груп). При цьому всі групи за віковими характеристиками були подібні та з класичним для ХРС віком - старше 40 років.

Типовим проявом захворювання для частково контрольованого та неконтрольованого перебігу є двобічний поліпозний процес, який в обох групах спостерігався в 77% та вище випадків відповідно. Статистична оцінка медіани тривалості ХРС, показала відсутність достовірної різниці між групами, що може бути обумовлено малою кількістю включених в дослідження хворих. При цьому, медіани показують, що триваліше хворіють люди із неконтрольованим перебігом ХРС, в першу чергу з ХРСзНП.

При оцінці коморбідних станів, супутніх захворювань та шкідливих звичок було виявлено статистично достовірну різницю між групами за критеріями алергічного риніту - найбільш розповсюджений серед групи неконтрольованого перебігу, викривлення носової перегородки, яка частіше виявлялась у пацієнтів неконтрольованого перебігу, що може бути обумовлено первинним скринінгом, та тютюнопаління, яке спостерігалось в групі неконтрольованого перебігу майже в усіх випадках (91,3%).

Щодо КТ показників (середній бал за шкалою Lund-Mackay, середній бал за шкалою обструкції нюхової щілини та індекс РЛ/ВЦС), то всі вони були достовірно вищі в групі неконтрольованого перебігу ХРС (основна група хворих), проте дані шкали обструкції нюхової щілини

продемонстрували близькі результати в групі часткового контролю обох клінічних груп (контрольної та основної).

Як і випадку променевих досліджень яскраву різницю між групами можна побачити за показником еозинофілії крові. Що й не дивно еозинофілія була достовірно вища в групі з неконтрольованим перебігом ХРС -  $12,2 \pm 2,7$  (основна група хворих).

Дані ж тривалості хірургічного втручання показали достатньо близькі результати всіх груп досліджування, в тому числі між розподілом за перебігом захворювання. При цьому достовірна різниця не виникала,  $p > 0,05$ .

Серед виявлених показників було відібрані лише ті, які показали достовірно вищі результати в групі неконтрольованого перебігу основної групи хворих. Таким чином, визначення граничних значень для кількісних змінних проводилось для критеріїв: Шкала Lund-Maskaу та Еозинофілія крові (результати наведені в таблиці 4.7).

Таблиця 4.7.

Допустимі граничні значення для кількісних змінних.

Показник	Граничне значення	Чутливість	Специфічність	AUC
Шкала Lund-Maskaу	15	0,879	0,728	0,744
Еозинофілія крові	8,4	0,683	0,705	0,734
AUC - area under curve				

Якісні критерії були окремо відібрані для подальших досліджень, серед них: двобічний процес, алергічний риніт, тютюнопаління та індекс РЛ/ВЩС  $\geq 1$ .

Таким чином, при пошуку кількісних факторів ризику були проведені регресійні моделі, де було виявлено, що до факторів ризику неконтрольованого перебігу ХРСзНП належать середній бал за Ланд Маккей вище 15 та еозинофілія сироватки крові більше 8,4%.

### **Узагальнення отриманих результатів та їх обговорення**

Хронічний риносинусит з назальним поліпозом - це багатофакторне гетерогенне захворювання, яке характеризується значним погіршенням якості життя, схильністю до рецидивів і високій частоті ревізійної FESS. Згідно з настановою EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), риносинусит є одним із 10 найдорожчих станів здоров'я для роботодавця в США [23]. При цьому найвищі прямі витрати та погіршення якості життя були пов'язані з пацієнтами, які мали рецидив ХРС після операції.

Аналіз обстежень пацієнта для точної ідентифікації контрольованості перебігу захворювання, сприятиме розвитку індивідуалізованого підходу до лікування та зниженню частоти рецидивів.

Останніми десятиліттями з'явилося багато досліджень щодо можливих факторів раннього рецидиву ХРС: Лу та інш., 2023, продемонстрували, що велика кількість тканинних еозинофілів відіграє важливу роль у рецидиві поліпозних елементів [114]. Мен та ін. припустили, що співвідношення балів шкали Ланд-Маккея для решітчастої та верхньощелепної пазух (індекс РЛ/ВЩС) є показником рецидиву ХРСзНП. Окрім цього, бронхіальна астма та алергічний риніт також були чинниками ризику рецидиву ХРС [86].

Проте з розвитком системи електронної медичної бази даних у Україні з'явилась можливість оцінити не кожний окремий показник, а відразу групу показників, що ми зробили в даному дослідженні.

Таким чином, визначено, що для пацієнтів основної групи, які мали рецидив ХРС в більше 26% випадків характерний неконтрольований перебіг захворювання, порівняно з контрольною групою, де були відсутні пацієнти з такою ж тяжкістю перебігу. Крім того, при визначенні можливих показників для обчислення ризику рецидиву, було виявлено наявність кількісних показників, які впливають на перебіг та рецидив захворювання, до них належить загальний бал за шкалою Ланд Маккей та еозинофілія крові. Щодо якісних показників, то серед них було виявлено, що двобічний процес, алергічний риніт, тютюнопаління та індекс РЛ/ВЩС  $\geq 1$  погіршують перебіг захворювання та можуть мати місце в підвищенні ризику рецидиву ХРС в перші 5 років після хірургічного лікування.

Проаналізовані параметри можуть допомогти в створенні математичної моделі прогнозування раннього рецидиву ХРСЗНП, або алгоритму машинного навчання, які є наразі досить популярними та водночас корисними елементами в медичній сфері.

## **Висновки**

Отримані дані свідчать про важливість ідентифікації факторів ризику та моніторингу хворих з ХРСЗНП, для покращення стратегій хірургічного та консервативного лікування. Наразі було визначено серед різних факторів, ті які впливають на ранній рецидив захворювання в пацієнтів з неконтрольованим перебігом ХРС. До них належать: двобічне ураження приносових синусів, супутній алергічний риніт, тютюнопаління, середній бал за Ланд Маккей та еозинофілія сироватки крові більше 8,4%.

**Матеріали розділу представлені в:**

1. Довгич С.В., Дєєва Ю.В., Оцінка ризику раннього рецидиву хронічного риносинуситу з назальним поліпозом після FESS, 2024, "Оториноларингологія", №1(6), С2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-28.



## **РОЗДІЛ 5. МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ НЕЙРОМЕРЕЖ ДЛЯ БІНАРНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ РИНОСИНУСИТІВ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЇХ ПЕРЕБІГУ.**

Нейромережі в останні роки знайшли широке застосування в медицині, особливо для аналізу зображень, таких як КТ або рентген знімки, що може допомагати з діагностикою різних захворювань, зокрема риносинуситів. КТ-знімки містять велику кількість даних, які можуть бути складними для аналізу, що додатково підвищує навантаження на лікарів. Використання нейромереж дозволяє автоматизувати процес аналізу зображень та сприятиме швидшій та одночасно достатньо точній діагностиці.

Нейромережі можуть бути навчені розпізнавати характерні для риносинуситів патологічні зміни на КТ ПНП. Їх навчання відбувається на основі великої кількості попередньо анотованих даних, де кожна анотація може мати діагноз та особливу розмітку, нанесену з допомогою додаткового програмного забезпечення.

Після навчання нейромережу можна використовувати для автоматичної класифікації умовно нових КТ-знімків пацієнтів. Важливо відзначити, що точність класифікації нейромережі може залежати від якості та обсягу навчальної бази даних, а також від архітектури самої нейромережі.

Узагальнюючи, застосування нейромереж для класифікації КТ ПНП або рентгенограм в прямій проекції (за Вотерсом) може значно полегшити та прискорити роботу лікарів, забезпечуючи при цьому якісні результати. Окрім можливостей застосування нейромереж для класифікації зображень, достатній інтерес представляє можливість прогнозування маніфестації або рецидиву риносинуситів. При цьому, зважаючи на об'єми баз даних знімків, особливу увагу слід приділити хронічному риносинуситу, на який припадає величезна частка КТ-досліджень.

Опираючись на вищесказане, нами було розроблено нейромережу для бінарної класифікації знімків рентгенограм за Вотерсом та КТ ПНП. В першому випадку нейромережа проходила апробацію щодо її ефективності, що обґрунтовано досить великою базою даних. А в другому – її було налаштовано на розпізнавання ХРСзНП та ХРСбезНП, та також на прогноз рецидиву на меншій кількості даних, які базуються на наявних досліджуваних групах: основна група (87 хворих) та контрольна група (126 хворих).

Першочергово було оцінено роботу нейромережі з рентгенологічними знімками. Згідно отриманих результатів можна зазначити, що показник відтворюваності, який базується на основі лейбелінга (анотації) рентгенологічних зображень приносівих синусів отоларинголога та рентгенолога, дуже високий - каппа  $> 0.85$ .

У таблиці 5.1 наведено оцінку продуктивності наборів даних для навчання, валідації та тестування для створеної моделі CNN. Точність CNN в наборах даних була оцінена безпосередньо після закінчення роботи нейромережі за допомогою функцій бібліотеки “matplotlib”. Для набору даних навчання точність становила 99,34%, для набору даних валідації - 97,61% та для набору тестування мережі - 92,12%.

Таблиця 5.1.

Оцінка продуктивності наборів даних рентгенограм для навчання, валідації та тестування нейромережі.

	Точність	Функція втрат	Специфічність	Чутливість
Набір Навчання	99,34%	0.0213	-	-
Набір Валідації	97,61%	0.0513	-	-
Набір Тестування	92,12%	-	92,04%	89,97%

Значення втрат (Loss), яке показує поведінку моделі після кожної оптимізації ітерації ( $batch\_size = 64$ ), для сету навчання становить 0.0213 для набору валідації - 0.0513. Функція втрат використовується для оптимізації алгоритму машинного навчання. Втрата обчислюється під час навчання та валідації (саме тому показник для тестового набору даних не визначався), а її інтерпретація базується на тому, наскільки добре модель працює в цих двох наборах. Це сума помилок, зроблених для кожного прикладу в наборах для навчання та валідації. Тому отримані нами показники демонструють низький рівень перенавчання моделі та досить високий рівень точності. Чутливість для моделі становила 89,97%, специфічність методу у визначенні гострих риносинуситів - 92,04%.

Для кращої візуалізації вищезгадані параметри наведені на рисунку 5.1, де червона крива відповідає за сет даних для навчання, а зелена крива за набір для валідації. Також на рисунках можна помітити, що вісь абсцис, яка відповідає за кількість епох навчання моделі, обривається на епосі №12. Саме в цей момент спрацював механізм автозупинки, коли нейромережа почала працювати без покращення точності в більш ніж 0,01 впродовж 4-х епох, тобто почала перенавчатись.

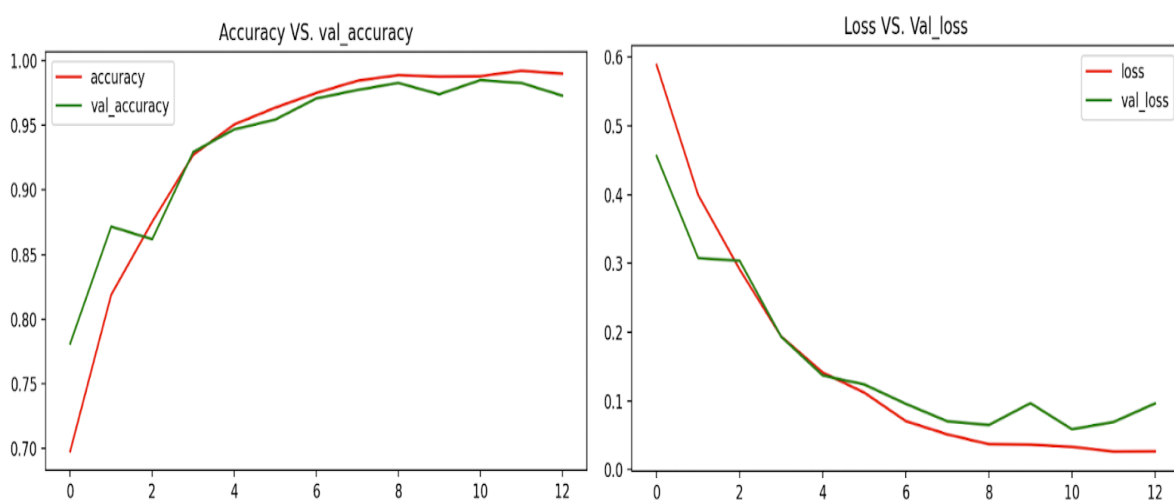


Рисунок 5.1. Показники точності (accuracy) та втрати (loss) на наборах даних рентгенограм для навчання та валідації. Червоні криві відповідають набору

навчання, зелені криві - валідації. Вісь абсцис відповідає за кількість епох, вісь ординат визначає відповідно показник точності та втрати. Графіки побудовані з допомогою бібліотеки matplotlib.

Таким чином, створена та навчена неймережа показала високі результати в бінарній класифікації рентгенографії ПНП в прямій проекції на рівні подібних неймереж, таких як VGG-16, VGG-19, ResNet-101 та інші [115, 116]. Тому, продовжуючи роботи, ми вирішили застосувати її для класифікації та прогнозування на знімках КТ ПНП.

Зображення КТ ПНП готувались для навчання та валідації дещо інакше – без використання CVAT. Проте, всі етапи, в тому числі розрішення знімків відповідало таким, які проводились при підготовці рентгенограм. Лейбелінг проводився шляхом підписання назви зображення: ХРСзНП або ХРСбезНП. Після чого всі зображення були поділені на датасет тестування та датасет валідації. Дані розподілу створеної бази даних КТ наведено в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

Розподіл бази даних КТ ПНП для навчання та валідації неймережі.

База даних		Основна група, n=87 (з рецидивом)	Контрольна група, n=126 (без рецидиву)
Сет «Навчання»	ХРСзНП	42	66
	ХРСбезНП	30	30
Сет «Валідації»	ХРСзНП	10	20
	ХРСбезНП	5	10

Таким чином, до бази даних зображень для навчання ввійшло 168 зображень з ХРС, а для валідації було використано 45. Кількість епох для

навчання складала 64, проте як було вказано раніше, при початку перенавчання моделі спрацьовувала автозупинка, яка фіксувала поточні значення. Результати щодо роботи нейромережі з бінарною класифікацією даних КТ ПНП на класи ХРСзНП та ХРСбезНП наведено в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3.

Оцінка продуктивності наборів даних КТ ПНП для навчання та валідації нейромережі.

	Точність	Функція втрат	Специфічність	Чутливість
Набір Навчання	96,17%	0.0229	-	-
Набір Валідації	84,53%	0.0475	86,33%	78,84%

Отримані дані показують, що із знімками КТ ПНП нейромережа працює дещо гірше ніж з рентгенологічними знімками. Так, при навчання точність роботи мережі склала 96,17% (після додаткової оптимізації), при функції втрат 0.0229, що є гарним результатом. Але під час валідації точність роботи програмної нейронної мережі становила вже 84,53% при функції втрат 0.0475. Специфічність та чутливість при цьому склали 86,33% та 78,84% відповідно. Тобто рівень хибно позитивних результатів роботи мережі наближається до 14%, а рівень хибно негативних – до 22%, що зважаючи на невеликий об’єм бази даних є гарним результатом. Проте для її застосування в практичних умовах такого результату все ще не достатньо. В зв’язку з чим необхідно значно розширювати базу даних КТ ПНП або залучати додаткові групи пацієнтів.

Щодо можливостей передбачення рецидиву нейромережі, то для цієї задачі довелось провести додаткову індексацію бази даних, з введення змінної «рецидив» та «без рецидиву». Нейромережа була створена тим же

програмним кодом в окремому середовищі (для уникнення можливості перенавчання). Результати роботи нейромережі наведені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4.

Оцінка можливостей нейромережі у передбаченні рецидиву ХРС за даними КТ ПНП.

	Точність	Функція втрат	Специфічність	Чутливість
Набір Навчання	98,43%	0.0199	-	-
Набір Валідації	80,82%	0.0358	77,54%	74,09%

Із наведених даних можна зробити висновок, що нейромережа навіть на обмеженій кількості даних навчилась розпізнавати на КТ ПНП хворих із високим ризиком рецидиву ХРС, точність при цьому знаходиться в межах 80%, специфічність 77,5%, а чутливість 74,09%. Тому помилкові значення рецидиву або його відсутності можуть варіювати в рамках 20-25%. За умов наявності більшої бази даних знімків КТ ПНП хворих в яких ХРС рецидивував в перші 5 років після хірургічного лікування (FESS) ймовірно показники точності, специфічності та чутливості будуть значно вищі. Проте, навіть наявну навчену модель нейромережі можна застосовувати для прогнозування рецидиву ХРС.

### **Узагальнення отриманих результатів та їх обговорення**

В нинішній час використання нейромереж в вітчизняній медичній сфері один з нових та прогресивних напрямків, який може забезпечити зниження навантаження на медичних працівників та знизити прямі економічні витрати на діагностичні заходи риносинуситу.

Незважаючи на швидкість проведення, мінімальне променеве навантаження та низьку вартість обстеження, рентгенографія приносових синусів за Вотерсом почала втрачати свою діагностичну цінність. Модифікація оксипіто-фронтальної позиції рентгенографії приносових синусів була описана Чарльзом Вотерсом ще в 1915 році, тобто методиці вже більше 100 років [117]. При цьому в 1971 році був створений перший апарат КТ, який пройшов клінічні випробування на скануванні голови. Саме за розробку цього винаходу Годфрі Гаунсфілд і Аллан Кормак отримали в 1979 році Нобелівську премію [118]. З початком ери 3-D сканування традиційна рентгенографія почала втрачати свою діагностичну цінність у всіх фахівців. Однак пандемія коронавірусу [119] та як її наслідок у вигляді величезної кількості проведених рентгенографій органів грудної клітки, посприяли розвитку напрямку «datascience» та створенню нейромереж в медицині. Так, фахівці розробили алгоритми за яких можливо було визначити коронавірсну, бактеріальну та грипозну пневмонії з високою точністю всього лише за даними такого “старого” методу як рентгенографія. Проте, в різних дослідження точність все ж таки була варіабельною, що залежало від різних параметрів [120, 121, 122].

Для забезпечення високої точності роботи нейромережі з найменшою кількістю помилок необхідно правильно та якісно готувати набір даних. Такий набір має бути достатньо великим. Слід зазначити, що існують можливості штучного збільшення набору даних, одну із таких можливостей ми використали в своєму дослідженні, збільшивши сет навчання шляхом ротації рентгенограм та програмного погіршення їх якості. При цьому ротація була не більше ніж  $\pm 30^\circ$ , а для погіршення якості використовувався параметр розмиття фону з градієнтом не більше  $\pm 30^\circ$ , що імітувало порушення правил укладання пацієнтів при проведенні рентгенографії.

Стандартом в підготовці набору даних є їхній коректний розподіл, який вже згадувався попередньо, та процес ярликування (анотації)

рентгенограм, який має забезпечуватись кваліфікованими спеціалістами - лікарями рентгенологами чи отоларингологами. В проведеному дослідженні за підготовку ярликування відповідали 2 визначені фахівці та 1 експерт, який додатково опрацьовував суперечливі рентгенограми. Таким чином знімки були максимально уніфіковані. Саме оцінка даних рентгенографії може вносити значний вплив на постановку діагнозу та подальше лікування пацієнта. Тому зосередженість роботи в підготовці бази даних є одним із головних чинників коректної роботи та налаштування нейромережі.

Яскравим прикладом правильної роботи стала створена нами нейромережа, яка показала високі показники успішності бінарної класифікації знімків рентгенографії приносних синусів за категоріями “синусит” та “норма”. Її точність роботи у визначенні гострих риносинуситів та норми на тестовому наборі даних досягла 92,12%, що не поступається відомим створеним моделям нейромереж - VGG-16, VGG-19, ResNet-101 [115, 116], які вже довели свою ефективність.

Ще одним елементом нашої роботи була підготовка даних рентгенограм для їх наступної аплікації в нейромережі. Вся база даних складала 213 знімків, за допомогою яких проводилось навчання нейромережі щодо класифікації хронічного риносинуситу за фенотипом – ХРСзНП та ХРСбезНП. В цьому аспекті на наборі даних для валідації програмна нейронна мережа продемонструвала точність на рівні 84,53%. Також дану нейромережу було використано для передбачення рецидиву в перші 5 років після FESS. Для цього був використаний цей же набір даних, проте з додатковим ярликуванням щодо наявності рецидиву. Таким чином при валідації було виявлено точність на рівні 80,82%. Тому таку нейромережу в перспективі можна застосовувати і в клінічній практиці.



Однак, для більш точної діагностики, на підставі проведених нами досліджень, є доцільним за можливості збільшувати базу даних, що дозволить створити нейромережі з точністю діагностики більше 95%.

### **Висновки.**

Запропонована нами нейромережа може бути використана як додатковий інструмент для покращення точності діагностики гострого риносинуситу на основі рентгенологічних зображень приносних синусів та може допомогти уніфікувати думки кожного окремого лікаря щодо визначення риносинуситу на рентгенограмах та потребу в призначенні додаткових необов'язкових обстежень чи антибактеріальних засобів.

Також, дана нейромережа може використовуватись для бінарної класифікації знімків КТ ПНП за фенотипом ХРС та з метою визначення груп ризику рецидиву ХРС після хірургічного лікування.

### **Матеріали розділу представлені в:**

1. Деєва Ю.В. Довгич С.В., Можливості покращення клінічної ефективності методу рентгенографії навколоносових синусів в діагностиці гострих риносинуситів шляхом використання згорткових нейромереж, Оториноларингологія, №3(6), 2023, С2-10. DOI 10.37219/2528-8253-2023-3-02

## **РОЗДІЛ 6. РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ**

Хронічний риносинусит часто призводить до тривало персистуючих симптомів та рецидивів після хірургічного лікування. Здатність передбачити ймовірні рецидиви хронічного риносинуситу відіграє вирішальну роль у виборі лікувальної тактики, оптимізації післяопераційного періоду та реабілітаційних заходів, що в сукупності матиме позитивний вплив на результати лікування в довготривалій перспективі.

Розробка алгоритму прогнозування рецидиву хронічного риносинуситу наразі є досить актуальною темою. Використовуючи підходи, що базуються на даних, і клінічне мислення, цей алгоритм може надати лікарям цінний інструмент для прогнозування рецидивів ХРС.

Завдяки систематичному підходу, що ґрунтується на наших статистичних даних, такий алгоритм може об'єднати ключові фактори ризику, клінічні показники та прогностичні маркери, щоб уможливити раннє виявлення пацієнтів із вищим ризиком рецидиву.

Цей проактивний підхід не тільки покращує контроль за захворюванням у пацієнтів, але й дає можливість своєчасно розпізнати ознаки рецидиву та, використовуючи персоналізований підхід, призначати обґрунтовані діагностичні заходи та лікування.

Для розробки такого алгоритму ми використали комбінацію ретроспективних клінічних даних пацієнтів із рецидивом ХРС в перші 5 років після FESS та даних пацієнтів з ХРС без рецидиву, та додатково модель нейромережі, яка визначає можливість рецидивування за даними зображень КТ ПНП. В попередніх розділах нами було описано елементи, які можуть бути застосовані для прогнозування рецидиву ХРС, до них належать такі змінні: шкала APPS, шкала Ланд Маккей, індекс РЛ/ВЦС,

шкала обструкції нюхової щілини, двобічний процес, тютюнопаління, еозинофілія крові та інші.

Проте, створення коректної шкали прогнозу ризику рецидиву вимагає розуміння значення коефіцієнту регресії для кожної змінної, тобто наскільки сильно той чи інший показник може впливати на рецидивування ХРС. Тому для визначення коефіцієнту регресії та коефіцієнту перехоплення був використаний метод лінійної регресії. Дані цих коефіцієнтів наведені в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1.

Дані коефіцієнтів регресії та перехоплення обчислені методом лінійної регресії.

<b>Змінна</b>	<b>Коефіцієнт регресії</b>	<b>Коефіцієнт перехоплення</b>
Вік	0.233397	-10.405600
Двобічний процес	0.528783	-0.710000
Тривалість захворювання	0.721420	-3.926630
Попередні FESS	1.952420	-0.536286
Алергічний риніт	0.511843	-0.597924
ГЕРХ	-0.095723	-0.321250
Тютюнопаління	0.330562	-0.553476
Шкала Lund McKay	0.116787	-2.135950
Шкала обструкції НЩ	1.917060	-3.640400
Індекс РЛ/ВЦС	0.645036	-0.694485
Шкала APPS	0.520295	-6.733630
Еозинофілія крові	0.474204	-0.372000
Бронхіальна астма	0.569272	-0.425426

Коефіцієнт перехоплення демонструє базовий рівень (значення) залежної змінної, коли всі інші незалежні змінні дорівнюють нулю або відсутні, тобто якщо всі інші змінні, крім обраної, дорівнюють нулю, а обрана змінна при цьому відсутня. Наприклад, для показника «попередні FEES в анамнезі» коефіцієнт перехоплення дорівнює -0.536. Це означає, що якщо у пацієнта не було хірургічних втручань щодо ХРС його базовий ризик тільки за цим показником буде від’ємним (низьким).

Найцікавішими із наведених показників коефіцієнту перехоплення є вік (-10.4), тривалість захворювання (-3.92), шкала Ланд Маккей (-2.13), шкала обструкції нюхової щілини (-3.64) та шкала APPS (-6.73). Їх коефіцієнти перехоплення вказують на те, що чим нижчий кожен із цих показників, тим більше знижується ризик рецидиву ХРС. Для наочності даних було побудовано діаграму «forest-plot», яка зображена на рисунку 6.1.

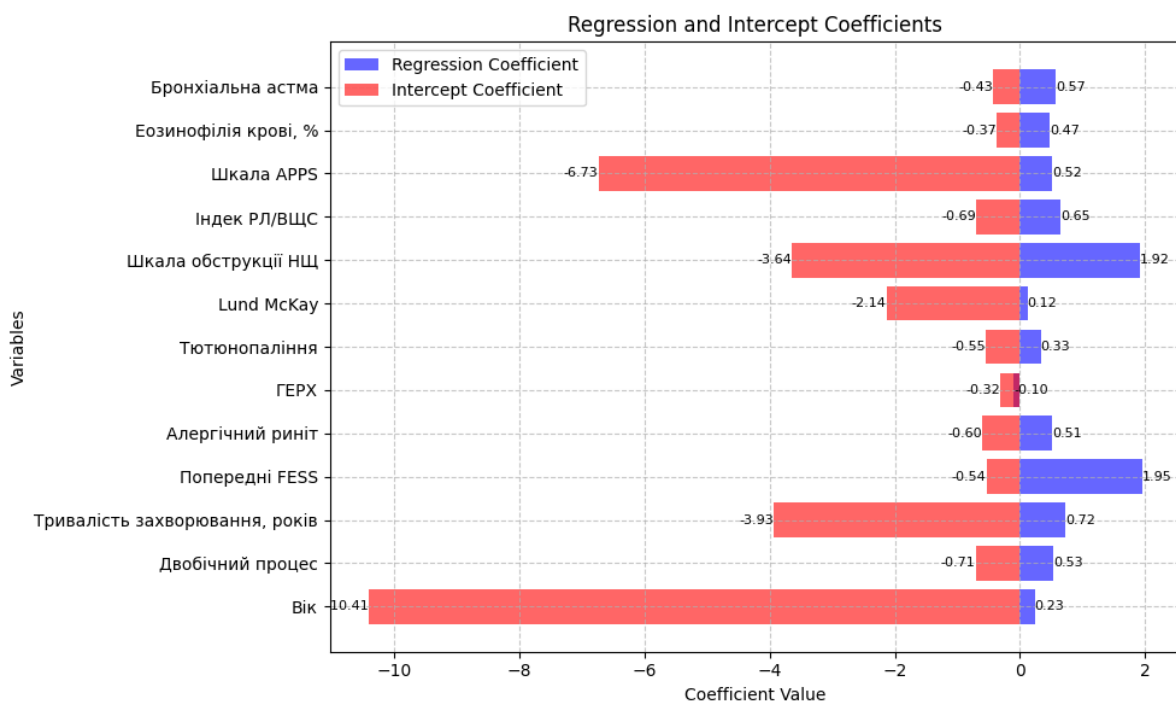


Рисунок 6.1. Діаграма розподілу змінних за коефіцієнтами кореляції та перехоплення.

В протигагу коефіцієнту перехоплення, коефіцієнт регресії показує базовий ризик певної змінної, коли всі інші змінні залишають не зміненими. Тобто, якщо, наприклад у хворого є шкідлива звичка тютюнопаління, його базовий ризик для цієї змінної складатиме 0.33. Більш важливими в контексті коефіцієнта регресії є дещо інші показники – шкала обструкції нюхової щілини (1.91) та наявність попередніх FESS (1.95) в анамнезі.

Варто зазначити, що нами для визначення RMSE і R-квадрату була обрана модель логістичної регресії. При цьому в моделі логістичної регресії були використані як кількісні, так і категоріальні змінні. Оскільки логістична регресія є методом для класифікації даних, вона автоматично перетворювала кількісні змінні в ймовірності віднесення до класу (ймовірність рецидиву). Таким чином було отримано  $RMSE = 3.0928863356602905e-16$  (наближається до нульового значення) та R-квадрат (коефіцієнт детермінації) = 1.0.

Отримані значення RMSE та R-квадрат свідчать про гарну відповідь моделі на навчальних даних. RMSE близьке до нуля означає, що модель точно прогнозує цільову змінну на навчальних даних, а значення R-квадрат, яке дорівнює 1.0, означає, що модель повністю пояснює варіативність цільової змінної. Дані тренування моделі логістичної регресії наведені на рисунку 6.2.

На рисунку помітно, що модель має високу тенденцію до перенавчання наявних даних. Але під час перехресної валідації точність моделі досягла 0.96, що є високим показником. При тому, що точність моделі, яка оцінювалась на тестовому наборі даних, становить близько 95.24%. Водночас показник відклику (recall) для цільового класу (рецидив) складає приблизно 90.91%, що вказує на здатність моделі правильно ідентифікувати позитивні випадки рецидиву ХРС.

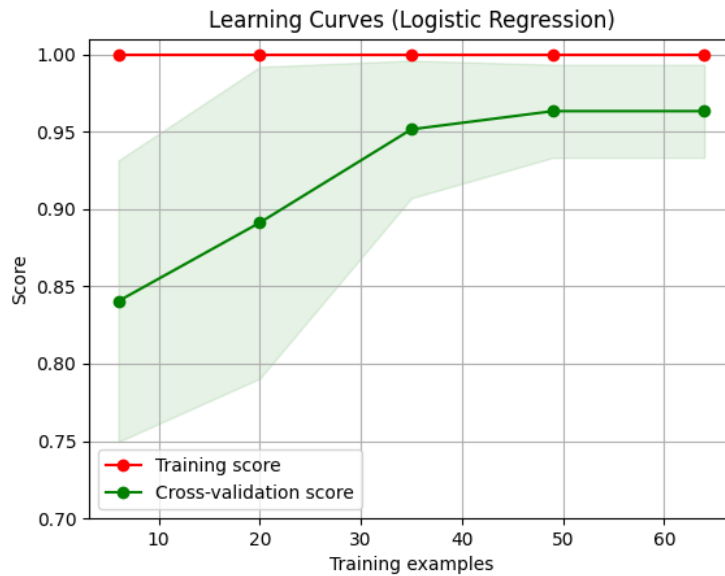


Рисунок 6.2. Криві логістичної регресії.

З огляду на високий показник точності моделі логістичної регресії при проведенні перехресної валідації, нами був проведений ROC-аналіз, крива якого зображена на рисунку 6.3. При цьому площа під ROC-кривою (ROC AUC Score) становить близько 0.9818, що є високим значенням і свідчить про високу дискримінативну здатність моделі.

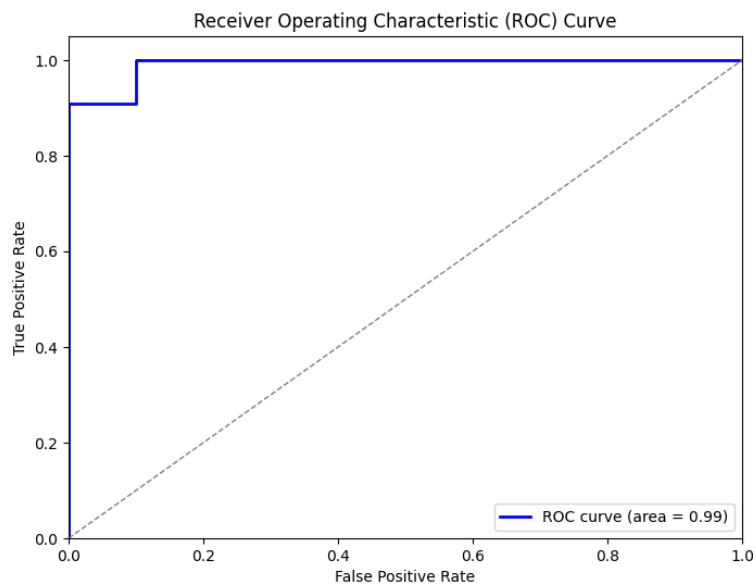


Рисунок 6.3. ROC-крива моделі логістичної регресії.

Таким чином, з допомогою моделі логістичної регресії було виявлено, що відібрані нами дані (змінні) в сукупності мають високий ступінь впливу на розвиток рецидиву ХРС після хірургічного втручання. Однак, як зазначалось раніше, кожна змінна за даними методу лінійної регресії має різний ступінь впливу на ризик рецидиву, особливо важливим це є для кількісних показників, для яких необхідно визначити порогові значення вищого ризику рецидиву ХРС. Тому для цих показників було визначено медіану, 1й та 3й квартилі. Розподіл статистичних даних зазначених показників наведений на рисунку 6.4.

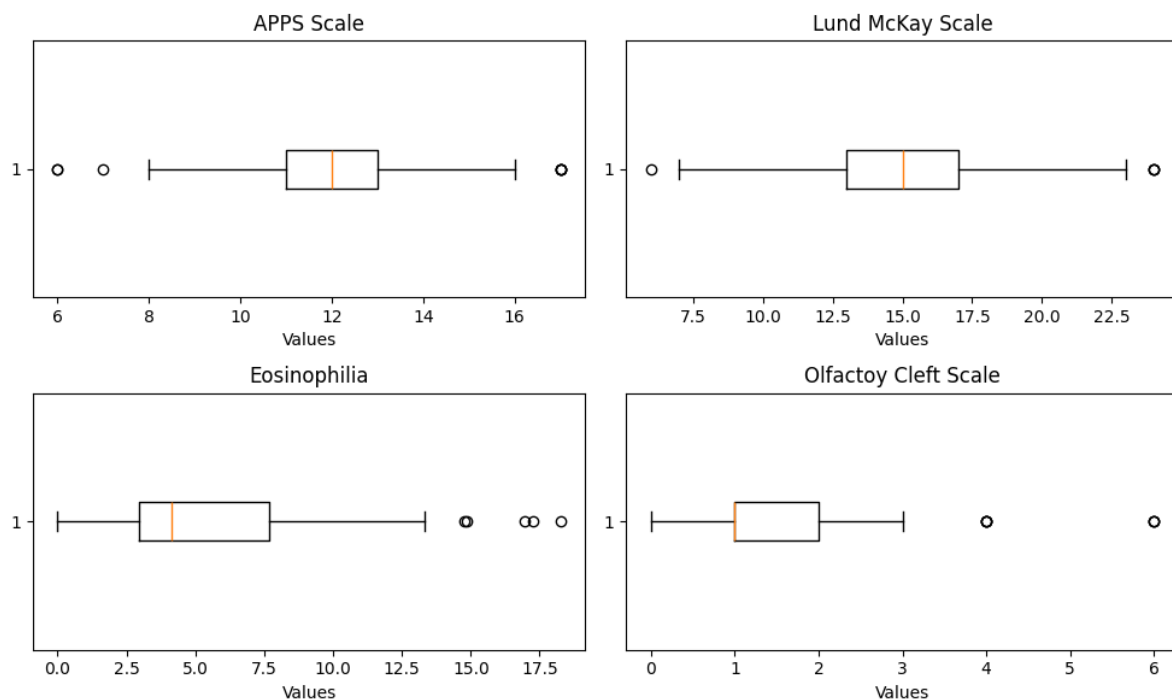


Рисунок 6.4. Розподіл вибірки за шкалами APPS, Ланд Маккей, обструкції нюхової щілини та еозинофілії (%).

Таким чином було виявлено, що для шкали APPS перший квартиль менше або дорівнює 11 балам, медіана 12 балів, а третій квартиль, який є пороговим, 13 та вище балів. Для шкали Ланд Маккей медіана дорівнює 15 балам, а третій квартиль  $\geq 17$  балів. Для шкали обструкції нюхової щілини

(однобічна оцінка) медіана становить 1 бал, а  $Q3 \geq 2$  бали. Та для еозинофілії медіана знаходиться на рівні 4.1%, а  $Q3 \geq 7,6\%$ . Також додатково такі розрахунки проводились для змінної «вік», де було отримано наступні результати:  $Q1 \leq 39$ ,  $Me = 42$ ,  $Q3 \geq 46$ .

Отже для розробки шкали були використані дані  $Q3$  кожного кількісного показника, які фактично є пороговими для оцінки ризику рецидиву. Та на основі проаналізованих даних була розроблена шкала, яка наведена в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2.

Шкала ризику рецидиву хронічного риносинуситу.

Вік $\geq 46$ років	0	1
Тютюнопаління	0	1
Алергічний риніт	0	1
Бронхіальна астма	0	1
Еозинофілія крові $\geq 7,6\%$	0	1
Двобічне ураження носових синусів	0	1
Lund McKay $\geq 17$	0	1
Шкала APPS $\geq 13$	0	1
Індекс РЛ/ВЩС $\geq 1$	0	1
<b>Шкала обструкції НЩ <math>\geq 2</math> (з одного боку)</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>Попередні FESS</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>Дані нейронної мережі</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>Сума балів:</b>		

Згідно з включеними параметрами розробленої шкали прогнозу максимальна сума балів дорівнює 15, тобто максимальний ступінь ризику рецидиву ХРС. Окремим доданим елементом стала оцінка нейромережі



щодо класифікації знімків КТ ПНП на наявність рецидиву. За позитивним виявленням класу «рецидив» в шкалі буде присвоюватись 2 бали. Також більші бали (2 бали) нараховуються за наявності параметрів «Шкала обструкції НЩ  $\geq 2$  (з одного боку)» та «Попередні FESS», що обумовлено вищим значення їх коефіцієнту регресії.

Ранжування ризику за цією шкалою наступне:

- Низький ризик: 0-5 балів;
- Помірний ризик: 6-10 балів;
- Високий ризик: 11 і більше балів.

Таким чином, згідно із даною шкалою більше уваги щодо об'єму хірургічного втручання та післяопераційного лікування необхідно приділяти пацієнтам, які за даними шкали ризику рецидиву отримали 11 або більше балів. Для таких пацієнтів необхідно проводити додаткові дообстеження щодо визначення ендотипу ХРС, обов'язковий щорічний КТ-контроль та тривалий період приймати лікарські засоби, які зменшують ризики рецидиву. Щодо пацієнтів, які потрапляють в діапазон помірною ризику рецидиву – для них ми рекомендуємо проводити щорічний огляд з КТ-контролем (за наявності симптомів захворювання). У випадку низького ризику, додаткові обстеження чи контроль за захворюванням не передбачені.

### **Узагальнення отриманих результатів та їх обговорення**

У даному розділі було розроблено алгоритм для прогнозування рецидиву хронічного риносинуситу після проведення функціональної ендоскопічної хірургії носа та приносівих синусів (FESS) на основі ретроспективних клінічних даних та моделі нейромережі.

Аналіз коефіцієнтів регресії та перехоплення показав, що показники, такі як вік, тривалість захворювання, шкала Ланд Маккей, шкала обструкції нюхової щілини та шкала APPS, мають значний вплив на ризик рецидиву ХРС.

Для апробації всіх обраних клінічних даних був використаний метод логістичної регресії. Створена модель логістичної регресії показала високу точність та здатність ідентифікувати рецидив ХРС ще до проведення хірургічного втручання, а саме на етапі передопераційної підготовки. При цьому модель була протестована з використанням перехресної валідації, де підтвердила свою високу точність.

На основі аналізу даних була розроблена шкала ризику рецидиву ХРС, яка дозволяє класифікувати пацієнтів за рівнем ризику та надавати їм відповідні рекомендації щодо лікування та контролю.

## **Висновок**

Отримані результати свідчать про ефективність моделі для прогнозування рецидиву ХРС та можливість використання розробленої шкали для індивідуалізації підходу до лікування пацієнтів з ризиком рецидиву. Додаткові дослідження та валідація можуть підтвердити придатність цього підходу в клінічній практиці.

## **Матеріали розділу представлені в:**

1. Довгич С.В., Деєва Ю.В., Можливості покращення клінічної ефективності методу рентгенографії навколоносових синусів в діагностиці

гострих риносинуситів шляхом використання згорткових нейромереж, Оториноларингологія, №3(6), 2023, С2-10. DOI 10.37219/2528-8253-2023-3-02

2. Довгич С.В., Деєва Ю.В., Оцінка ризику раннього рецидиву хронічного риносинуситу з назальним поліпозом після FESS, 2024, "Оториноларингологія", №1(6), С2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-28.

3. Довгич С.В., Деєва Ю.В. Аналіз особливостей анатомічної будови порожнини носа та приноскових синусів у хворих з хронічним риносинуситом, 2023, "Оториноларингологія", №4(6), С2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-4-02

## РОЗДІЛ 7. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Хронічний риносинусит (ХРС) — це запальне захворювання носа та навколоносових пазух із поширеністю 5-12%, яке характеризується значним погіршенням якості життя, специфічними змінами за даними комп'ютерної томографії та ендоскопічними ознаками. Це захворювання прийнято фенотипово розділяти на ХРС без назальних поліпів (ХРСбезНП) і ХРС з назальними поліпами (ХРСзНП) [23].

Для пацієнтів із хронічним риносинуситом лікуванням першої лінії є тривала медикаментозна терапія в поєднанні з хірургічним лікуванням (FESS), за необхідністю. Однак спрогнозувати ранній рецидив у пацієнтів з ХРС все ще неможливо, особливо для пацієнтів з ХРСзНП. Крім того, дослідження показують, що частота ревізійних FESS щодо ХРСзНП досягає 20–50% [53]. Таким чином, виявлення факторів ризику раннього рецидиву та ідентифікація пацієнтів із високим ризиком рецидиву перед операцією є важливою для вибору оптимальної хірургічної тактики FESS.

У 2012 році в рекомендаціях EPOS були опубліковані критерії для оцінки клінічного перебігу ХРС. Так, контрольований перебіг ХРС визначається як стан, при якому пацієнти не мають симптомів у поєднанні із умовно “здоровою” слизовою оболонкою носа. Такий стан вимагає лише місцевого лікування (використання топічного мометазона фууроата) [123]. При цьому, лише два дослідження демонструють клінічний контроль ХРС після FESS, і обидва вони з Бельгії [124, 125]. Подібних вітчизняних даних щодо клінічного перебігу ХРС наразі не має. Крім того, ще немає досліджень, які б передбачали перебіг ХРС після проведення хірургічного втручання. Тому, розробка моделі прогнозування, яка може диференціювати варіанти перебігу або рецидиву ХРС є актуальною.

Нещодавні дослідження наших авторів виявили, що еозинофільна інфільтрація за назоцитогорамою, еозинофілія крові та підвищений показник

еозинофільного катіонного білку тісно пов'язані з вираженістю симптомів ХРСзНП, що може слугувати предиктором тяжкості ХРС [126, 127]. Токунага та інш., створили модель класифікації тяжкості ХРС на основі співвідношення еозинофілів крові у пацієнтів японської популяції [128]. Однак ступінь еозинофілії має значні географічні та етнічні відмінності. Так, ХРС в Японії має більш виражене еозинофільне запалення, ніж в Європі [129]. У деяких дослідженнях бронхіальна астма та високий загальний бал КТ ПНП за Ланд Маккей розглядаються як фактори ризику раннього рецидиву хронічного риносинуситу [15]. Крім того, дослідники продемонстрували, що важливими факторами в прогнозі ХРС є вік, стать, попередні FESS та алергія [124]. Тому створення умов для розробки моделі прогнозу рецидивів хронічного риносинуситу з назальним поліпозом нами на базі аналізу даних історій хвороб є досить важливим.

За результатами проведеного дослідження було виявлено, що при ХРСзНП середній бал за шкалою Ланд Маккей був достовірно вищий порівняно із ХРСбезНП, що пояснюється поступовим дифузним розповсюдження захворювання. При ХРСзНП характерним є тотальне ураження решітчастого лабіринту, в порівнянні з ХРСбезНП, де частіше вражались верхньощелепні синуси. Однак, на початкових етапах прогресування ХРСзНП результати оцінки згідно шкали Ланд Маккей є суперечливими, тому для кращого визначення заповненості приносних синусів необхідно модернізувати наявні алгоритми оцінки або розробити нові шкали.

При визначенні впливу типу лобного каналу до вираженості рентгенологічних змін в лобних пазухах при ХРСзНП виявилось, що тип розташування анатомічних утворів лобної кишені не впливає на розповсюдженість поліпозних змін слизової оболонки за даними КТ ПНП.

Тип нижньої стінки може впливати на формування різних захворювань верхньощелепного синуса та складність при проведенні

дентальних втручань на верхній щелепі. Відомо, що при захворюваннях зубів верхньої щелепи може виникати запальний процес (переважно кістозні утворення) в максиллярних синусах. Тому для розуміння взаємозв'язку анатомії та ХРС (в тому числі одонтогенні кісти) було проведено визначення кореляції рентгенографічної картини та наявності особливостей будови нижньої стінки верхньощелепного синуса. При цьому статистично достовірності між типами будови і наявністю ХРСзНП чи ХРСбезНП не було виявлено.

Варто відзначити, що додатково оцінювалася тип викривлення носової переділки - найчастіше зустрічається С-подібне викривлення та шип/гребінь носової переділки. Анатомічні деформації носової переділки спостерігались в 207 із 213 випадків. Тому потенційний вплив на раннє рецидивування хронічних захворювань носа при наявності даного типу порушення архітекτονіки носа залишається дискутабельним.

При оцінці пневматизації носової порожнини та приносівих синусів за шкалою APPS було виявлено, що при ХРСзНП пневматизація достовірно вища, ніж при ХРСбезНП. В свою чергу статистичної різниці між ХРСбезНП та контрольною групою не було виявлено. Таким чином, більша пневматизація може бути пов'язана із вищим ризиком виникнення ХРСзНП та можливим раннім рецидивуванням. Даний факт можна пояснити потенційною більшою поверхнею дотику, що обумовлює тривалішу та більш розповсюджену експозицію алергенів (як можливого етіологічного чиннику) на слизовій оболонці носа. Тому наявність високого балу за APPS може бути одним із факторів ризику виникнення ХРСізНП.

Аналіз обстежень пацієнта для точної ідентифікації контрольованості перебігу захворювання, сприятиме розвитку індивідуалізованого підходу до лікування та зниженню частоти рецидивів.

Останніми десятиліттями з'явилося багато досліджень щодо можливих факторів раннього рецидиву ХРС: Лу та інш., 2023,

продемонстрували, що велика кількість тканинних еозинофілів відіграє важливу роль у рецидиві поліпозних елементів [114]. Мен та ін. припустили, що співвідношення балів шкали Ланд-Маккея для решітчастої та верхньощелепної пазух (індекс РЛ/ВЩС) є показником рецидиву ХРСзНП. Окрім цього, бронхіальна астма та алергічний риніт також були чинниками ризику рецидиву ХРС [86].

Проте з розвитком системи електронної медичної бази даних у Україні з'явилась можливість оцінити не кожний окремий показник, а відразу групу показників, що ми зробили в даному дослідженні.

Таким чином, визначено, що для пацієнтів основної групи, які мали рецидив ХРС в більше 26% випадків характерний неконтрольований перебіг захворювання, порівняно з контрольною групою, де були відсутні пацієнти з такою ж тяжкістю перебігу. Крім того, при визначенні можливих показників для обчислення ризику рецидиву, було виявлено наявність кількісних показників, які впливають на перебіг та рецидив захворювання, до них належить загальний бал за шкалою Ланд Маккей та еозинофілія крові. Щодо якісних показників, то серед них було виявлено, що двобічний процес, алергічний риніт, тютюнопаління та індекс РЛ/ВЩС  $\geq 1$  погіршують перебіг захворювання та можуть мати місце в підвищенні ризику рецидиву ХРС в перші 5 років після хірургічного лікування.

Проаналізовані параметри можуть допомогти в створенні математичної моделі прогнозування раннього рецидиву ХРСзНП, або алгоритму машинного навчання, які є наразі досить популярними та водночас корисними елементами в медичній сфері.

В нинішній час використання нейромереж в вітчизняній медичній сфері один з нових та прогресивних напрямків, який може забезпечити зниження навантаження на медичних працівників та знизити прямі економічні витрати на діагностичні заходи риносинуситу.

В 1971 році був створений перший апарат КТ, який пройшов клінічні випробування на скануванні голови. Саме за розробку цього винаходу Годфрі Гаунсфілд і Аллан Кормак отримали в 1979 році Нобелівську премію [118]. З початком ери 3-D сканування традиційна рентгенографія почала втрачати свою діагностичну цінність у всіх фахівців. Однак пандемія коронавірусу [119] та як її наслідок у вигляді величезної кількості проведених рентгенографій органів грудної клітки, посприяли розвитку напрямку «data science» та створенню нейромереж в медицині. Так, фахівці розробили алгоритми за яких можливо було визначити коронавірусну, бактеріальну та грипозну пневмонії з високою точністю всього лише за даними такого “старого” методу як рентгенографія. Проте, в різних дослідження точність все ж таки була варіабельною, що залежало від різних параметрів [120, 121, 122].

Для забезпечення високої точності роботи нейромережі з найменшою кількістю помилок необхідно правильно та якісно готувати набір даних. Такий набір має бути достатньо великим. Слід зазначити, що існують можливості штучного збільшення набору даних, одну із таких можливостей ми використали в своєму дослідженні, збільшивши сет навчання шляхом ротації рентгенограм та програмного погіршення їх якості. При цьому ротація була не більше ніж  $\pm 30^0$ , а для погіршення якості використовувався параметр розмиття фону з градієнтом не більше  $\pm 30^0$ , що імітувало порушення правил укладання пацієнтів при проведенні рентгенографії.

Стандартом в підготовці набору даних є їхній коректний розподіл, який вже згадувався попередньо, та процес ярликування (анотації) рентгенограм, який має забезпечуватись кваліфікованими спеціалістами - лікарями рентгенологами чи отоларингологами. В проведеному дослідженні за підготовку ярликування відповідали 2 визначені. Таким чином знімки були максимально уніфіковані. Саме оцінка даних рентгенографії може вносити значний вплив на постановку діагнозу та



подальше лікування пацієнта. Тому зосередженість роботи в підготовці бази даних є одним із головних чинників коректної роботи та налаштування нейромережі.

Яскравим прикладом правильної роботи стала створена нами нейромережа, яка показала високі показники успішності бінарної класифікації знімків рентгенографії приносних синусів за категоріями “синусит” та “норма”. Її точність роботи у визначенні гострих риносинуситів та норми на тестовому наборі даних досягла 92,12%, що не поступається відомим створеним моделям нейромереж - VGG-16, VGG-19, ResNet-101 [115, 116], які вже довели свою ефективність.

Ще одним елементом нашої роботи була підготовка даних набору знімків КТ ПНП для їх наступної аплікації в нейромережі. Вся база даних складала 213 знімків, за допомогою яких проводилось навчання нейромережі щодо класифікації хронічного риносинуситу за фенотипом – ХРСзНП та ХРСбезНП. В цьому аспекті на наборі даних для валідації програмна нейронна мережа продемонструвала точність на рівні 84,53%. Також дану нейромережу було використано для передбачення рецидиву в перші 5 років після FESS. Для цього був використаний цей же набір даних, проте з додатковим ярликуванням щодо наявності рецидиву. Таким чином при валідації було виявлено точність на рівні 80,82%. Тому таку нейромережу в перспективі можна застосовувати і в клінічній практиці.

Однак, для більш точної діагностики, на підставі проведених нами досліджень, є доцільним за можливості збільшувати базу даних, що дозволить створити нейромережі з точністю діагностики більше 95%.

При аналізі коефіцієнтів регресії та перехоплення було виявлено, що показники, такі як вік, тривалість захворювання, шкала Ланд Маккей, шкала обструкції нюхової щілини та шкала APPS, мають значний вплив на ризик рецидиву ХРС.

Для апробації всіх обраних клінічних даних був використаний метод логістичної регресії. Створена модель логістичної регресії показала високу точність та здатність ідентифікувати рецидив ХРС ще до проведення хірургічного втручання, саме на етапі передопераційної підготовки. При цьому модель була протестована з використанням перехресної валідації, де підтвердила свою високу точність.

На основі аналізу даних була розроблена шкала ризику рецидиву ХРС, яка дозволяє класифікувати пацієнтів за рівнем ризику та надавати їм відповідні рекомендації щодо лікування та контролю.

Отримані результати свідчать про ефективність моделі для прогнозування рецидиву ХРС та можливість використання розробленої шкали для індивідуалізації підходу до лікування пацієнтів з ризиком рецидиву.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі теоретично узагальнена та вирішена актуальна задача оториноларингології: створення алгоритму прогнозування рецидиву хронічного риносинуситу на основі ретроспективних клінічних даних пацієнтів та даних комп'ютерної томографії носа та приносних пазух з використанням нейромереж:

1. Розроблена модель нейромережі для класифікації знімків променевих обстежень (рентгенографії ПНП в прямій проекції за Вотерсом та КТ ПНП), яка має високі показники точності (92,12%) для визначення гострих риносинуситів за даними рентгенографії та високу точність у визначенні фенотипу ХРС та ризику рецидиву ХРС – 84,53% та 80,82% відповідно, тому дана модель може бути застосована в клінічній практиці.

2. Проаналізовано ретроспективні дані КТ ПНП у пацієнтів з хронічним риносинуситом та визначено анатомічні особливості будови носової порожнини та приносних пазух, серед яких було визначено, ті які статистично достовірно відрізняються у основної групи (з рецидивом ХРС). До таких факторів належать високий ступінь пневматизації носової порожнини та приносних пазух за шкалою APPS, високий бал за шкалою Ланд Маккей, індекс РЛ/ВЩС  $\geq 1$  та високий бал за шкалою обструкції нюхової щілини. При цьому достовірних даних про вплив інших факторів на ризик рецидиву виявлено не було (серед них тип викривлення носової перегородки, тип будови нижньої стінки верхньощелепної пазухи, тип *ostium frontalis*.)

3. Проведено ретроспективний аналіз даних історій хвороб пацієнтів, які були прооперовані з приводу хронічного риносинуситу та виявлено фактори, які можуть впливати на рецидив ХРС в перші 5 років після FESS. До них належать наступні: із кількісних показників - загальний бал за шкалою Ланд Маккей та еозинофілія крові; із якісних показників, то серед

них було виявлено, що двобічний процес, алергічний риніт, тютюнопаління та індекс РЛ/ВЩС  $\geq 1$  погіршують перебіг захворювання та можуть мати місце в підвищенні ризику рецидиву ХРС в перші 5 років після хірургічного лікування.

4. Визначено фактори ризику рецидиву хронічного риносинуситу та проведено їх аналіз методом лінійної регресії, визначено для кожного із показників коефіцієнт перехоплення та коефіцієнт регресії (додатково для кількісних показників було розраховано порогове значення) – із 11 показників виявилось, що 2 мають найбільший вплив на ймовірність рецидиву, до них належать шкала обструкції НЩ  $\geq 2$  та наявність попередніх FESS в анамнезі.

5. Створена комбінована логістична та прогностична модель рецидиву хронічного риносинуситу, яка на наборі валідації показала точність на рівні 95.24%, а при розрахунку показника AUC було отримано значення 0.9818.

6. На основі даних нейромережі, проаналізованих та статистично оброблених клінічних даних розроблена 15-ти бальна шкала прогнозу рецидиву ХРС із пороговими значеннями ризику рецидиву (низький, помірний, високий), на основі якої можна персоніфікувати підхід до діагностично-лікувальних заходів для кожного пацієнта.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Запропонований нами «маршрут пацієнта» передбачає оптимізацію економічних витрат, пов'язаних з діагностикою хронічного риносинуситу та його лікування, використовуючи принципи прецизійної медицини. Даний «маршрут пацієнтів» передбачає наступні пункти:

1. У хворих на хронічний риносинусит під час підготовки до хірургічного втручання слід визначити ризик рецидиву хронічного риносинуситу за запропонованою нами шкалою.
2. У разі наявності високого ризику, пацієнт має бути попереджений, що після проведення операції йому в обов'язковому порядку необхідно дообстежитись для визначення ендотипу хронічного риносинуситу. Після чого можна буде обрати коректне лікування та обмежити вплив факторів ризику на рецидиви захворювання (високий ризик рецидивів хронічного риносинуситу передбачає більш часті візити до лікаря отоларинголога – 1 раз в півроку, для контролю захворювання та швидкої корекції консервативного лікування, у разі потреби).
3. За наявності помірного ризику рецидивів хронічного риносинуситу дообстеження щодо визначення ендотипу слід проводити тільки у випадках фенотипу з назальним поліпозом, для виключення еозинофільного ендотипу та/або його лікування.
4. Хворі з низьким ризиком рецидиву хронічного риносинуситу жодного дообстеження на предмет визначення ендотипу захворювання не потребують.

## ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Hamilos, D. (2011). Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management *The Journal of allergy and clinical immunology*, 128 4, 693-707; quiz 708-9 . <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.004>.
2. Bachert, C., Marple, B., Schlosser, R., Hopkins, C., Schleimer, R., Lambrecht, B., Bröker, B., Laidlaw, T., & Song, W. (2020). Adult chronic rhinosinusitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00218-1>.
3. Deconde, A., & Soler, Z. (2016). Chronic Rhinosinusitis: Epidemiology and Burden of Disease. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 30, 134 - 139. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4297>.
4. Halawi, A., Smith, S., & Chandra, R. (2013). Chronic rhinosinusitis: epidemiology and cost.. *Allergy and asthma proceedings*, 34 4, 328-34 . <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3675>.
5. Sedaghat, A. (2017). Chronic Rhinosinusitis.. *American family physician*, 96 8, 500-506 . [https://doi.org/10.1007/978-3-319-74835-1\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-74835-1_13).
6. Publication, Part of Hospital Admitted Patient Care Activity, Hospital Episode Statistics, Admitted Patient Care, England - 2013-14
7. Geramas, I., Terzakis, D., Hatzimanolis, E., & Georgalas, C. (2018). Social Factors in the Development of Chronic Rhinosinusitis: a Systematic Review. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0763-0>.
8. Dayhoff, J., & DeLeo, J. (2001). Artificial neural networks. *Cancer*, 91. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010415\)91:8+<1615::AID-CNCR1175>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010415)91:8+<1615::AID-CNCR1175>3.0.CO;2-L).
9. Karako, K., Chen, Y., & Tang, W. (2018). On medical application of neural networks trained with various types of data.. *Bioscience trends*, 12 6, 553-559 . <https://doi.org/10.5582/bst.2018.01264>.

10. Levy, J., Mace, J., Deconde, A., Steele, T., & Smith, T. (2016). Improvements in psychological dysfunction after endoscopic sinus surgery for patients with chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 6, 906 - 913. <https://doi.org/10.1002/alr.21776>.
11. Stevens, W., Schleimer, R., & Kern, R. (2016). Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps.. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 4 4, 565-72 . <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012>.
12. Wardas, P., Markowski, J., Piotrowska-Seweryn, A., Ślaska-Kaspera, A., Latacz, B., & Kołodziej, W. (2014). Impact of rhinosinusitis symptoms on patients' self-esteem before and after FESS.. *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*, 68 6, 293-7 . <https://doi.org/10.1016/j.otpol.2014.05.001>.
13. Bousquet, J., Burney, P., Zuberbier, T., Cauwenberge, P., Akdis, C., Bindslev-Jensen, C., Bonini, S., Fokkens, W., Kauffmann, F., Kowalski, M., Lodrup-Carlsen, K., Mullol, J., Nizankowska-Mogilnicka, E., Papadopoulos, N., Toskala, E., Wickman, M., Antó, J., Auvergne, N., Bachert, C., Bousquet, P., Brunekreef, B., Canonica, G., Carlsen, K., Gjomarkaj, M., Haahtela, T., Howarth, P., Lenzen, G., Lotvall, J., Radon, K., Ring, J., Salapatas, M., Schünemann, H., Szczeklik, A., Todo-Bom, A., Valovirta, E., Mutius, E., & Zock, J. (2009). GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma ‘epidemic’. *Allergy*, 64. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02059.x>.
14. Sundaresan, A. S. et al. Longitudinal evaluation of chronic rhinosinusitis symptoms in a population- based sample. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 6, 1327–1335.e3 (2018).
15. Deconde, A., Mace, J., Levy, J., Rudmik, L., Alt, J., & Smith, T. (2017). Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic

- rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope*, 127. <https://doi.org/10.1002/lary.26391>.
16. Philpott C, Hopkins C, Erskine S, et al. The burden of revision of sinonasal surgery in the UK-data from the Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES): a cross-sectional study. *BMJ open*. 2015; 5: e006680
  17. Lanza DC, Kennedy DW. Adult Rhinosinusitis Defined. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1997;117(3\_suppl):S1-S7. doi:10.1016/S0194-59989770001-9
  18. Bartley, J., & Wong, C. (2013). Nasal Pulmonary Interactions. , 559-566. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-37250-6\\_37](https://doi.org/10.1007/978-3-642-37250-6_37).
  19. Rosenfeld, R., Andes, D., Neil, B., Cheung, D., Eisenberg, S., Ganiats, T., Gelzer, A., Hamilos, D., Haydon, R., Hudgins, P., Jones, S., Krouse, H., Lee, L., Mahoney, M., Marple, B., Mitchell, C., Nathan, R., Shiffman, R., Smith, T., & Witsell, D. (2007). Clinical practice guideline: Adult sinusitis. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*, 137, S1 - S31. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.06.726>.
  20. Davidson, T., Murphy, C., Mitchell, M., Smith, C., & Light, M. (1995). Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *The Laryngoscope*, 105. <https://doi.org/10.1288/00005537-199504000-00002>.
  21. Gliklich, R., & Metson, R. (1995). Chronic sinusitis. *The Laryngoscope*, 105. <https://doi.org/10.1288/00005537-199509000-00030>.
  22. Hamilos, D. (2000). Chronic sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 106 2, 213-27 . <https://doi.org/10.1067/mai.2000.109269>.
  23. Fokkens, W., Lund, V., Hopkins, et al. (2020). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58 Suppl S29, 1-464 . <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
  24. Laidlaw, T., Mullol, J., Woessner, K., Amin, N., & Mannent, L. (2020). Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps and Asthma.. *The journal of*



*allergy and clinical immunology. In practice.*  
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.063>.

25. Gevaert, P. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 110–116.e1 (2013). Omalizumab treatment reduces polyp size and symptoms in CRSwNP, although nasal polyps are not related to allergy: a proof-of-concept study
26. Gevaert, P. et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128, 989–995.e1-8 (2011)
27. Bachert, C. et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *JAMA* 315, 469–479 (2016).
28. Cao, P., Wang, Z., Schleimer, R., & Liu, Z. (2019). Pathophysiologic mechanisms of chronic rhinosinusitis and their roles in emerging disease endotypes.. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 122 1, 33-40 . <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.10.014>.
29. Akdis, C., Bachert, C., Cingi, C., Dykewicz, M., Hellings, P., Naclerio, R., Schleimer, R., & Ledford, D. (2013). Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology.. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 131 6, 1479-90 . <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.036>.
30. Crombruggen, K., Zhang, N., Gevaert, P., Tomassen, P., & Bachert, C. (2011). Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation.. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 128 4, 728-32 . <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.049>.

31. Schleimer, R. (2017). Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis.. *Annual review of pathology*, 12, 331-357 .  
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052016-100401>.
32. Lam, K., Schleimer, R., & Kern, R. (2015). The Etiology and Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis: a Review of Current Hypotheses. *Current Allergy and Asthma Reports*, 15, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0540-2>.
33. Bachert, C., Zhang, N., Hellings, P., & Bousquet, J. (2018). Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis.. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141 5, 1543-1551 .  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.004>.
34. Avdeeva, K., & Fokkens, W. (2018). Precision Medicine in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0776-8>.
35. Bachert, C., Zhang, L., & Gevaert, P. (2015). Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis.. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 136 6, 1431-1440 .  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.010>.
36. Hamilos, D. (2011). Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management.. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 128 4, 693-707; quiz 708-9 . <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.004>.
37. Bachert, C., & Zhang, N. (2019). Medical algorithm: Diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis. *Allergy*, 75.  
<https://doi.org/10.1111/all.13823>.
38. Marple, B., Stankiewicz, J., Baroody, F., Chow, J., Conley, D., Corey, J., Ferguson, B., Kern, R., Lusk, R., Naclerio, R., Orlandi, R., & Parker, M. (2009). Diagnosis and Management of Chronic Rhinosinusitis in Adults. *Postgraduate Medicine*, 121, 121 - 139.  
<https://doi.org/10.3810/pgm.2009.11.2081>.

39. Pilan, R. R. et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology* 50, 129–138 (2012).
40. Shi, J. B. et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 70, 533–539 (2015).
41. Ahn, J.-C., Kim, J.-W., Lee, C. H. & Rhee, C.-S. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and nasal septal deviation. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 142, 162–167 (2016).
42. Hastan, D. et al. Chronic rhinosinusitis in Europe — an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy* 66, 1216–1223 (2011).
43. Hirsch, A. G. et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 72, 274–281 (2016).
44. Clarhed, U. K. E. et al. Chronic rhinosinusitis related to occupational exposure. *J. Occup. Environ. Med.* 60, 656–660 (2018).
45. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope* 2003;113:1199-205.
46. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253:435-9.
47. Johansson, L., Åkerlund, A., Melén, I., Holmberg, K. & Bende, M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 112, 625–629 (2003).
48. Johansson, L. et al. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol.* 124, 77–81 (2004).
49. Won, H.-K. et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 120, 389–394 (2018).
50. Bulfamante, A., Saibene, A., Felisati, G., Rosso, C., & Pipolo, C. (2019). Adenoidal Disease and Chronic Rhinosinusitis in Children—Is There a

- Link?. *Journal of Clinical Medicine*, 8.  
<https://doi.org/10.3390/jcm8101528>.
- 51.Neff, L., & Adil, E. (2015). What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis?. *The Laryngoscope*, 125.  
<https://doi.org/10.1002/lary.25090>.
- 52.Snidvongs, K., Sangubol, M., & Poachanukoon, O. (2020). Pediatric Versus Adult Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00924-6>.
- 53.Philpott, C., Hopkins, C., Erskine, S., Kumar, N., Robertson, A., Farboud, A., Ahmed, S., Anari, S., Cathcart, R., Khalil, H., Jervis, P., Carrie, S., Kara, N., Prinsley, P., Almeyda, R., Mansell, N., Sunkaraneni, S., Salam, M., Ray, J., Panesaar, J., Hobson, J., Clark, A., & Morris, S. (2015). The burden of revision sinonasal surgery in the UK—data from the Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES): a cross-sectional study. *BMJ Open*, 5. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006680>.
- 54.Benjamin MR, Stevens WW, Li N, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps in an academic setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):1010–1016. doi:10.1016/j.jaip.2018.10.014
- 55.Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(4):392-5
- 56.Rudmik, L. Economics of chronic rhinosinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017, 17, 20
- 57.Bachert, C., Bhattacharyya, N., Desrosiers, M., & Khan, A. H. (2021). Burden of disease in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of asthma and allergy*, 127-134.
- 58.Soler ZM, Wittenberg E, Schlosser RJ, Mace JC, Smith TL. Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2011;121(12):2672–2678. doi:10.1002/lary.21847

59. Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: a review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2(5):362–9.
60. Lee WH et al. Effects of cigarette smoking on rhinologic diseases: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(10):937–43.
61. Hur K, Liang J, Lin SY. The role of secondhand smoke in sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(1):22–8.
62. Lee HS, Kim J. Cigarette smoke inhibits nasal airway epithelial cell growth and survival. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(3):188–92.
63. Biswas, K., Chang, A., Hoggard, M., Radcliff, F., Jiang, Y., Taylor, M., Darveau, R., & Douglas, R. (2017). Toll-like receptor activation by sinonasal mucus in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 55 1, 59-69 . <https://doi.org/10.4193/Rhin16.201>.
64. Pace E et al. Oxidative stress and innate immunity responses in cigarette smoke stimulated nasal epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2014;28(2):292–9.
65. Goldstein-Daruech N et al. Tobacco smoke mediated induction of sinonasal microbial biofilms. *PLoS One.* 2011;6(1):e15700.
66. Ramakrishnan VR, Frank DN. Impact of cigarette smoking on the middle meatus microbiome in health and chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(11):981–9.
67. Kaspar, U., Kriegeskorte, A., Schubert, T., Peters, G., Rudack, C., Pieper, D., Wos-Oxley, M., & Becker, K. (2016). The culturome of the human nose habitats reveals individual bacterial fingerprint patterns. *Environmental microbiology*, 18 7, 2130-42 . <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12891>.
68. Bascom, R., Kesavanathan, J., Fitzgerald, T., Cheng, K., & Swift, D. (1995). Sidestream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal

- mucociliary clearance.. *Environmental Health Perspectives*, 103, 1026 - 1030. <https://doi.org/10.1289/EHP.951031026>.
- 69.Jaspers, I. (2014). Cigarette smoke effects on innate immune mechanisms in the nasal mucosa. Potential effects on the microbiome.. *Annals of the American Thoracic Society*, 11 Suppl 1, S38-42 . <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201306-154MG>.
- 70.Shen, P., Morissette, M., Vanderstocken, G., Gao, Y., Hassan, M., Roos, A., Thayaparan, D., Merlano, M., Dorrington, M., Nikota, J., Bauer, C., Kwiecien, J., Labiris, R., Bowdish, D., Stevenson, C., & Stämpfli, M. (2016). Cigarette Smoke Attenuates the Nasal Host Response to *Streptococcus pneumoniae* and Predisposes to Invasive Pneumococcal Disease in Mice. *Infection and Immunity*, 84, 1536 - 1547. <https://doi.org/10.1128/IAI.01504-15>.
- 71.Hellings, Peter W., et al. "Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today?." *Allergy* 68.1 (2013): 1-7.
- 72.Rosati MG, Peters AT. Relationships among Allergic Rhinitis, Asthma, and Chronic Rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2016;30(1):44-47. doi:10.2500/ajra.2016.30.4252
- 73.Berrettini, S., Carabelli, A., Sellari-Franceschini, S., Bruschini, L., Quartieri, F., Sconosciuto, F., & Abruzzese, A. (1999). Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy*, 54(3), 242-248
- 74.Lin, S. Y., Reh, D. D., & Navas-Acien, A. (2012, January). Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and symptom severity: a population-based study. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 2, No. 1, pp. 51-56). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- 75.Gutman, M., Torres, A., Keen, K. J., & Houser, S. M. (2004). Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 130(5), 545-552.

76. Jones NS et al. The prevalence of allergic rhinitis and nasal symptoms in Nottingham. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998;23(6):547–54.
77. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy.* 1971;29(12):631–4.
78. Setticone GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59(1):17–21.
79. Tan BK et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(2):88–94.
80. Gorgulu O et al. Analysis of the roles of smoking and allergy in nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012;121(9):615–9.
81. Yacoub MR et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):23.
82. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(2):93–103.
83. Burney P et al. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* 1996. 9(4): 687–95.
84. Tan BK et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1350–60.
85. Laidlaw, T., Mullol, J., Woessner, K., Amin, N., & Mannent, L. (2020). Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps and Asthma.. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice.* <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.063>.

86. Bachert, C., Claeys, S., Tomassen, P., Zele, T., & Zhang, N. (2010). Rhinosinusitis and Asthma: A Link for Asthma Severity. *Current Allergy and Asthma Reports*, 10, 194-201. <https://doi.org/10.1007/s11882-010-0096-0>.
87. Klossek JM et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy*. 2005;60(2):233–7.
88. Hedman J et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*. 1999;28(4):717–22.
89. Riccardo Castagnoli, Amelia Licari, Ilaria Brambilla, Mariangela Tosca, Giorgio Ciprandi & Gian Luigi Marseglia (2020) An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a co-morbidity in severe asthma, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 14:12, 1197-1205, DOI: 10.1080/17476348.2020.1812388
90. Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2002;27(1):11–7.
91. PÉREZ-PIÑAS, I., Sabaté, J., Carmona, A., Catalina-Herrera, C., & Jimenez-Castellanos, J. (2000). Anatomical variations in the human paranasal sinus region studied by CT. *Journal of Anatomy*, 197. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19720221.x>.
92. Kaygusuz A et al. Sinonasal anatomical variations: their relationship with chronic rhinosinusitis and effect on the severity of disease—a computerized tomography assisted anatomical and clinical study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(3):260–6.
93. Azila A et al. The prevalence of anatomical variations in osteomeatal unit in patients with chronic rhinosinusitis. *Med J Malaysia*. 2011;66(3):191–4.



94. Tiwari, R., & Goyal, R. (2015). Study of Anatomical Variations on CT in Chronic Sinusitis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 67, 18-20. <https://doi.org/10.1007/s12070-014-0734-2>.
95. Vincent TE, Gendeh BS. The association of concha bullosa and deviated nasal septum with chronic rhinosinusitis in functional endoscopic sinus surgery patients. *Med J Malaysia*. 2010;65(2):108–11.
96. Poorey VK, Gupta N. Endoscopic and computed tomographic evaluation of influence of nasal septal deviation on lateral wall of nose and its relation to sinus diseases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(3):330–5.
97. W.S. McCulloch and W. Pitts, *Bull. Math. Biophys.*, A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity 5, 115-133 (1943)
98. G. Litjens, T. Kooi, B. E. Bejnordi, A. A. A. Setio, F. Ciompi, M. Ghafoorian, J. A. Van Der Laak, B. Van Ginneken, and C. I. Sánchez, “A survey on deep learning in medical image analysis,” *Med. Image Anal.*, vol. 42, pp. 60–88, 2017.
99. G. Wang, W. Li, M. A. Zuluaga, R. Pratt, P. A. Patel, M. Aertsen, T. Doel, A. L. David, J. Deprest, S. Ourselin et al., “Interactive medical image segmentation using deep learning with image-specific fine tuning,” *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 37, no. 7, pp. 1562–1573, 2018.
100. S. S. M. Salehi, S. R. Hashemi, C. Velasco-Annis, A. Ouaalam, J. A. Estroff, D. Erdogmus, S. K. Warfield, and A. Gholipour, “Real-time automatic fetal brain extraction in fetal MRI by deep learning,” in *Proc. ISBI*, 2018, pp. 720–724.
101. J. Hu, L. Shen, and G. Sun, “Squeeze-and-excitation networks,” in *Proc. CVPR*, 2018, pp. 7132–7141.
102. O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, “U-Net: Convolutional networks for biomedical image segmentation,” in *Proc. MICCAI*, Oct 2015, pp. 234–241

103. Y. Wang, Z. Deng, X. Hu, L. Zhu, X. Yang, X. Xu, P.-A. Heng, and D. Ni, “Deep attentional features for prostate segmentation in ultrasound,” in MICCAI, Sep 2018, pp. 523–530.
104. He, S., Chen, W., Wang, X., Xie, X., Liu, F., Ma, X., ... & Feng, X. (2023). Deep learning radiomics-based preoperative prediction of recurrence in chronic rhinosinusitis. *Iscience*, 26(4).
105. Szaleniec, J., Szaleniec, M., Stręk, P., Boroń, A., Jabłońska, K., Gawlik, J., & Skladzien, J. (2014). Outcome prediction in endoscopic surgery for chronic rhinosinusitis - a multidimensional model.. *Advances in medical sciences*, 59 1, 13-8 .  
<https://doi.org/10.1016/j.advms.2013.06.003>.
106. Kim HG, Lee KM, Kim EJ, Lee JS. Improvement diagnostic accuracy of sinusitis recognition in paranasal sinus X-ray using multiple deep learning models. *Quant Imaging Med Surg* 2019;9(6):942-951. doi: 10.21037/qims.2019.05.15
107. Lund, V. J., & Mackay, I. S. (1993). Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*, 31, 183-183.
108. Gheriani H, Al-Salman R, Habib A-RR, Javer A. Frontal Ostium Grade (FOG): A New Computer Tomography Grading System for Endoscopic Frontal Sinus Surgery. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2020;163(3):611-617. doi:10.1177/0194599820917400
109. Niu, L., Wang, J., Yu, H., & Qiu, L. (2018). New classification of maxillary sinus contours and its relation to sinus floor elevation surgery. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 20(4), 493–500. doi:10.1111/cid.12606
110. Marino MJ, Weinstein JE ,Riley CA ,Levy JM ,Emerson NA ,McCoul ED .Assessment of pneumatization of the paranasal sinuses: acomprehensive and validated metric. *Int Forum AllergyRhinol*.2016Apr;6(4): 429-436.doi:10.1002/alr.21671.

111. Phatak, S., & Agrawal, R. (2019). Rhinosinusitis: How Common Are Anatomical Variations Responsible?. *Rhinosinusitis*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.83689>.
112. Penza, K. S., Murray, M. A., Myers, J. F., Furst, J. W., & Pecina, J. L. (2021). Management of acute sinusitis via e-Visit. *Telemedicine and e-Health*, 27(5), 532-536.
113. Pandrangi, V. C., Farrell, N. F., Mace, J. C., Detwiller, K. Y., Smith, T. L., & Geltzeiler, M. (2021). Perceived financial insecurity impacts healthcare decision-making among patients with sinusitis. *The Laryngoscope*, 131(11), 2403-2412.
114. Cai, S., Lou, H., & Zhang, L. (2023). Prognostic factors for post-operative outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review. *Expert Review of Clinical Immunology*, 19(8), 867-881.
115. Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. ArXiv 2014.
116. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition 2016*:770-8.
117. Waters CA, Waldron CW. Roentgenology of the accessory nasal sinuses describing a modification of the occipito-frontal position. *AJR Am J Roentgenol*. 1915 Feb;2:633-39.
118. Seeram, Euclid (2023). *Computed tomography : physical principles, patient care, clinical applications, and quality control (5th edition)*. Maryland Heights, Missouri. ISBN 978-0-323-79063-5
119. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID- 19—11 March 2020. World Health Organization.
120. A.K. Jaiswal, P. Tiwari, S. Kumar, D. Gupta, A. Khanna, J.J.P.C. Rodrigues Identifying pneumonia in chest X-rays: a deep learning

- approach Measurement, 145 (2019), pp. 511-518, 10.1016/j.measurement.2019.05.076
121. V. Chouhan, S.K. Singh, A. Khamparia et al, A novel transfer learning based approach for pneumonia detection in chest X-ray images, 2020, Appl. Sci. 10(2), 559. <https://doi.org/10.3390/app10020559>.
122. L. Wang, A. Wong, COVID-Net: A tailored deep convolutional neural network design for detection of covid-19 cases from chest radiography images, 2020, Sci. Rep 10, 19549. Doi: 10.1038/s41598-020-76550-z.
123. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl 2012;3:1-298.
124. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. Allergy 2017;72:282–290.
125. Bosteels C, Dejonckheere S. Twelve-year follow-up study in patients with nasal polyposis after functional endoscopic sinus surgery. Ghent, Belgium: Ghent University; 2013. Available at: <https://lib.ugent.be/en/catalog/rug01:002061676>.
126. Об'єктивні маркери алергічного запалення, Муса А., Дєєва Ю.В., Оториноларингологія №1-2(6) 2023, DOI 10.37219/2528-8253-2023-1-30.
127. Хронічний риносинусит – діагностичне значення ендотипів, Муса А., Дєєва Ю.В., Оториноларингологія, №4(6) 2023, DOI 10.37219/2528-8253-2023-4-39
128. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. Allergy 2015;70:995–1003.

129. Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1344–1353.
130. Tsepkolenko, O.V., Pukhlik, S.M. "Nasal septal deviation and olfactory dysfunction: septoplasty and autoplalelet mesoconcentrate *Oftalmologicheskii Zhurnal*, 2023, (4), страницы 41–47"
131. Пухлік СМ, Богданов ВК Визначення впливу імуномодуляторів на імунні показники у хворих на цілорічний алергічний риніт / *Отриноларингологія*. № 5(6), 2023
132. Пухлік С.М., Дедикова І.В., Богданов В.К. Новий підхід до лікування алергічного риніту / *Отриноларингологія*. № 5(4), 2021"
133. Shkorbotun, Y. (2021). CLINICAL AND RADIOLOGICAL FEATURES OF THE MAXILLARY SINUS IN PATIENTS AFTER REMOVAL OF FUNGAL BALL AND THEIR IMPACT ON THE FREQUENCY OF SUBANTRAL BONE AUGMENTATION COMPLICATIONS. *Clinical and Preventive Medicine*, (3), 13-20.
134. Шкорботун Я.В. Кіста верхньощелепного синусу як фактор ризику блоку остіомеатального комплексу *Отриноларингологія*, №4 (4), 2021
135. Шкорботун Я.В. (2021). ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ РИНОСИНУСИТ З ПОЛІПАМИ ПРИ ЗАПЛАНОВАНІЙ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ З СИНУСЛІФТИНГОМ. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 21 (3 (75)), 123-128.

## **Додаток А. Список публікацій здобувача.**

1. Довгич С.В., Дєєва Ю.В., Можливості покращення клінічної ефективності методу рентгенографії навколоносових синусів в діагностиці гострих риносинуситів шляхом використання згорткових нейромерж, *Оториноларингологія*, №3(6), 2023, С2-10. DOI 10.37219/2528-8253-2023-3-02.

2. Довгич С.В., Дєєва Ю.В., Оцінка ризику раннього рецидиву хронічного риносинуситу з назальним поліпозом після FESS, 2024, *"Оториноларингологія"*, №1(6), С2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-28.

3. Довгич С.В., Дєєва Ю.В. Аналіз особливостей анатомічної будови порожнини носа та приносових синусів у хворих з хронічним риносинуситом, 2023, *"Оториноларингологія"*, №4(6), С2-10, doi: 10.37219/2528-8253-2023-4-02.