

# EPoS

## Европейский согласительный документ по риносинуситу и назальным полипам, 2012

### Авторы

#### Wytske Fokkens, председатель

Кафедра оториноларингологии Медицинского центра г. Амстердама, Нидерланды  
PO Box 22660, 1100 DD Amsterdam, The Netherlands  
Email: w.j.fokkens@amc.nl; www.ep3os.org

**Valerie J. Lund**, сопредседатель (Лондон, Великобритания), **Joachim Mullol**, сопредседатель (Барселона, Испания), **Claus Bachert**, сопредседатель (Гент, Бельгия), **Isam Alobid** (Барселона, Испания),

**Fuad Baroody** (Чикаго, США), **Anders Cervin** (Хельсингборг, Швеция), **Noam Cohen** (Пенсильвания, США), **Richard Douglas** (Окленд, Новая Зеландия), **Christos Georgalas** (Амстердам, Нидерланды), **Philippe Gevaert** (Гент, Бельгия), **Herman Goossens** (Эдегем, Бельгия), **Richard Harvey** (Сидней, Австралия), **Peter Hellings** (Левен, Бельгия), **Claire Hopkins** (Лондон, Великобритания), **Nick Jones** (Ноттингем, Великобритания), **Guy Joos** (Гент, Бельгия), **Livije Kalogjera** (Загреб, Хорватия), **Bob Kern** (Чикаго, США),

**Marek Kowalski** (Лодзь, Польша), **David Price** (Абердин, Великобритания), **Herbert Riechelmann** (Инсбрук, Австрия), **Rodney Schlosser** (Чарльстон, США), **Brent Senior** (Чапел Хилл, США), **Mike Thomas** (Саутгемптон, Великобритания), **Elna Toskala** (Филадельфия, США), **Richard Voegels** (Сан-Паулу, Бразилия), **De Yun Wang** (Сингапур), **Peter John Wormald** (Аделаида, Австралия)

Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012 Mar (23): 1-298; www.rhinologyjournal.com; www.ep3os.org

### Задачи и цели

Риносинусит – значимая и растущая проблема здравоохранения, которая приводит к существенной финансовой нагрузке на общество. Настоящая карманная версия руководства содержит основанные на доказательствах рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания.

Полный текст документа, на котором основана карманная версия, является современным обзором по данной проблеме для ЛОР-врачей, специалистов других профилей, а также врачей первичного звена и решает следующие задачи:

- повысить уровень знаний о риносинусите и назальном полипозе;
- обосновать с позиций доказательной медицины методы диагностики заболевания;
- обосновать с позиций доказательной медицины доступные методы лечения;
- предложить ступенчатый подход к ведению заболевания;
- предложить рекомендации для оценки результатов исследований в различных условиях.

### Категории доказательств

- Ia Доказательства получены в метаанализе рандомизированных контролируемых исследований
- Ib Доказательства получены по крайней мере в одном рандомизированном контролируемом исследовании
- IIa Доказательства получены по крайней мере в одном контролируемом исследовании без рандомизации
- IIb Доказательства получены по крайней мере в одном квазиэкспериментальном исследовании другого типа
- III Доказательства получены в неэкспериментальных описательных исследованиях (сравнительных, корреляционных, типа «случай-контроль»)
- IV Выводы, основанные на клиническом опыте, заключениях экспертов и экспертных комиссий

### Сила рекомендаций

- A Рекомендация сделана непосредственно на основании доказательств I категории
- B Рекомендация сделана непосредственно на основании доказательств II категории или экстраполирована из доказательств I категории
- C Рекомендация сделана непосредственно на основании доказательств III категории либо экстраполирована из доказательств I или II категории
- D Рекомендация сделана непосредственно на основании доказательств IV категории либо экстраполирована из доказательств I, II или III категории

### Клиническое определение острого и хронического риносинусита с назальными полипами и без них

#### Риносинусит у взрослых

Риносинусит у взрослых определяется как:

- воспаление носа и околоносовых пазух, характеризующееся двумя или более симптомами, один из которых – затруднение носового

дыхания/заложенность носа или выделения из носа (наружу, в носоглотку)

- ± боль/давление в области лица,
- ± снижение или потеря обоняния,

а также

- эндоскопические признаки:

- полипов носа и/или
- слизисто-гнойные выделения преимущественно из среднего носового хода и/или
- отек/набухание слизистой оболочки преимущественно в среднем носовом ходе и/или

- КТ-признаки:

- изменения слизистой оболочки остиомеатального комплекса и/или околоносовых пазух.

#### Риносинусит у детей

Риносинусит у детей определяется как:

- воспаление носа и околоносовых пазух, характеризующееся двумя или более симптомами, один из которых – затруднение носового дыхания/заложенность носа или выделения из носа (наружу, в носоглотку)
- ± боль/давление в области лица,
- ± кашель,

а также

- эндоскопические признаки:

- полипов носа и/или
- слизисто-гнойные выделения преимущественно из среднего носового хода и/или
- отек/набухание слизистой оболочки преимущественно в среднем носовом ходе и/или

- КТ-признаки:

- изменения слизистой оболочки остиомеатального комплекса и/или околоносовых пазух.

#### Длительность болезни

Острый

- <12 недель
- полное исчезновение симптомов

Хронический

- ≥12 недель
- без полного исчезновения симптомов
- повторные обострения

Чтобы оценить общую степень тяжести заболевания, пациента просят показать на визуально-аналоговой шкале (ВАШ), насколько его беспокоят симптомы риносинусита.



Оценка по ВАШ >5: заболевание влияет на качество жизни пациента

#### Степень тяжести риносинусита у детей и взрослых

Оценка степени тяжести – по ВАШ (0-10)

- легкий = ВАШ 0-3
- средней степени тяжести = ВАШ >3-7
- тяжелый = ВАШ >7-10

## Острый риносинусит

### Острый риносинусит (ОРС) у взрослых

Острый риносинусит определяется как внезапное появление двух или более симптомов, один из которых представляет собой заложенность носа/затрудненное носовое дыхание или выделения из носа (наружу, в носоглотку)

- ± боль/давление в области лица,
- ± снижение или потеря обоняния.
- Симптомы сохраняются <12 недель.
- Могут наблюдаться бессимптомные промежутки, в течение которых симптомы отсутствуют, если заболевание носит рецидивирующий характер.
- Подтверждение диагноза при сборе анамнеза или при опросе по телефону.

### Острый риносинусит у детей

Острый риносинусит у детей определяется как внезапное появление двух или более симптомов:

- заложенность носа/затрудненное носовое дыхание
- или бесцветные/светлые выделения из носа,

– или кашель (в дневное или ночное время).

- Симптомы сохраняются <12 недель.
- Могут наблюдаться бессимптомные промежутки, в течение которых симптомы отсутствуют, если заболевание носит рецидивирующий характер.
- Подтверждение диагноза при сборе анамнеза или при опросе (родителей) по телефону.

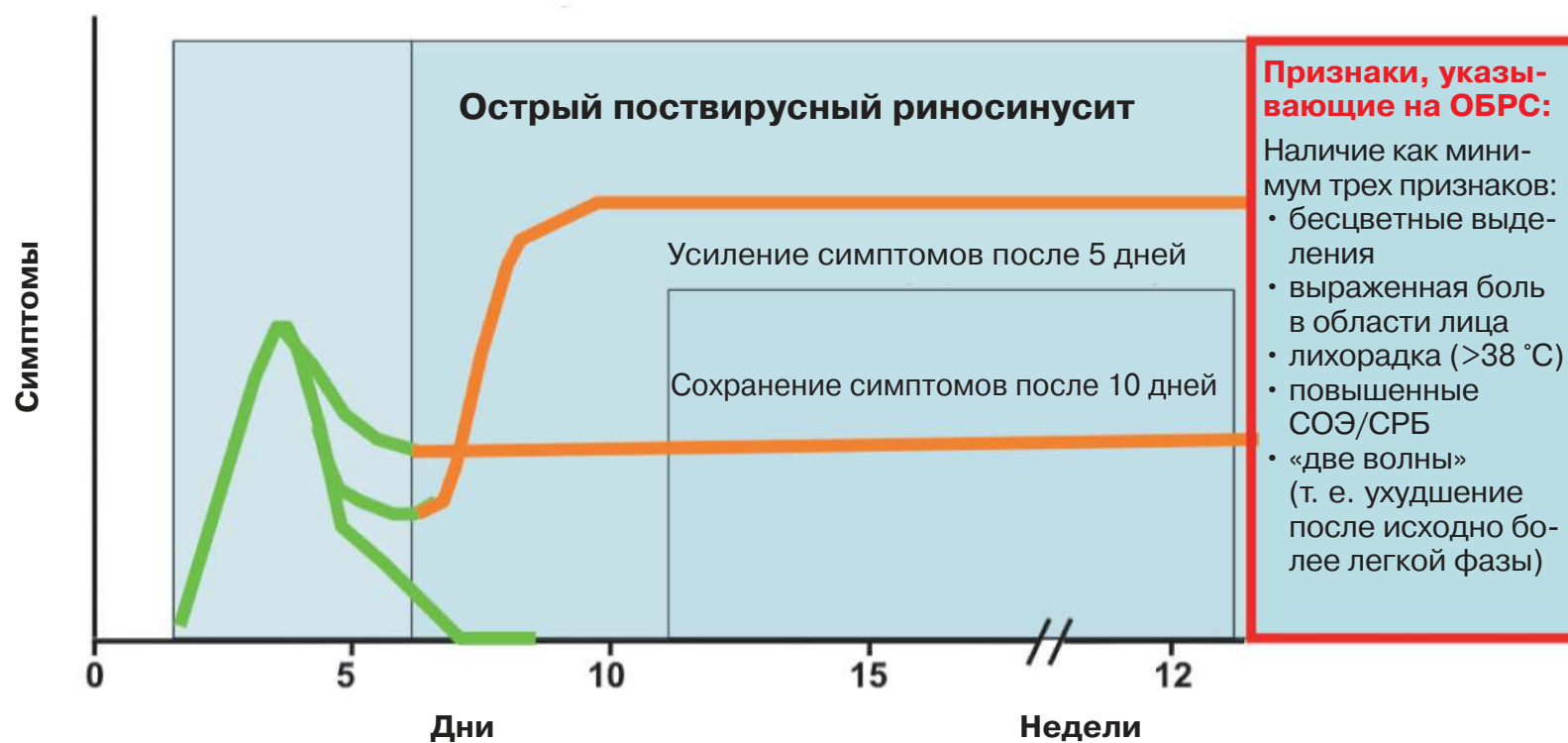
При расспросе необходимо задать вопрос о наличии симптомов аллергии (таких как чихание, водянистые выделения из носа, зуд и слезотечение). ОРС может возникнуть один или несколько раз за определенный период времени. Это обычно проявляется в виде эпизодов заболевания в течение одного года, но может наблюдаться и полное разрешение симптомов между эпизодами болезни, что является критерием рецидивирующего ОРС.

**Обычная простуда/острый вирусный риносинусит:** длительность сохранения симптомов заболевания менее 10 дней.

**Острый поствирусный риносинусит:** усиление симптомов заболевания после 5-го дня или сохранение симптомов более 10 дней, но с общей продолжительностью менее 12 недель.

## Определение острого риносинусита

**Усиление симптомов после 5-го дня или сохранение симптомов более 10 дней, но с общей продолжительностью менее 12 недель**



### Острый бактериальный риносинусит (ОБРС)

ОБРС следует подозревать при наличии по крайней мере трех следующих признаков:

- бесцветные выделения (больше с одной стороны) и гнойная секреция в полости носа;
- выраженная боль в области лица (больше с одной стороны);
- лихорадка (> 38°C);
- повышение СОЭ, СРБ (С-реактивного белка);
- «две волны» (т.е. ухудшение состояния после исходно более легкой фазы заболевания).

### Определения

#### Хронический риносинусит

Хронический риносинусит (с полипами/без полипов) у взрослых определяется как: наличие двух или более симптомов, один из которых представляет собой заложенность носа/затрудненное носовое дыхание или выделения из носа (наружу/в носоглотку):

± боль/давление в области лица,  
± снижение или потеря обоняния.

- Симптомы сохраняются ≥12 недель.
- Подтверждение диагноза при сборе анамнеза или при опросе по телефону.
- При расспросе необходимо задать вопрос о наличии симптомов аллергии (таких как чихание, водянистые выделения из носа, зуд и слезотечение).

Хронический риносинусит с полипами: признаки риносинусита, указанные выше, а также визуально определяемые полипы в средних носовых ходах с обеих сторон. Хронический риносинусит без полипов: признаки риносинусита, указанные выше, при этом полипы в среднем носовом ходе не определяются даже после анемизации полости носа (использовании деконгестантов).

Это определение допускает, что существуют варианты хронического риносинусита, при которых имеются полипозные изменения в околоносовых пазухах и/или среднем носовом ходе, но не включающие те случаи, при которых полипы присутствуют в полости носа, чтобы избежать дублирования.

**Основанный на доказательствах алгоритм ведения взрослых с острым синуситом для врачей первичного звена и других специалистов (кроме ЛОР-врачей)**

**Диагноз**

Основан на клинических проявлениях, нет необходимости в методах лучевой диагностики (рентгенография не рекомендуется).

Симптомы сохраняются менее 12 недель.

Внезапное появление двух или более симптомов, один из которых представляет собой заложенность носа/затрудненное носовое дыхание или выделения из носа (наружу/в носоглотку)  
± боль/давление в области лица,  
± снижение или потеря обоняния.

**Обследование**

Передняя риноскопия: отечность, гиперемия, гной в носовых ходах.  
Рентгенография/КТ ОНП не рекомендуются, за исключением следующих ситуаций:

- тяжело протекающее заболевание;
- пациенты с иммунодефицитными состояниями;
- признаки развивающихся осложнений.

Должны быть бессимптомные промежутки при рецидивирующем характере заболевания.

Подтверждение диагноза при сборе анамнеза или при опросе по телефону, при расспросе необходимо задать вопрос о наличии симптомов аллергии (таких, как чихание, водянистые выделения из носа, зуд и слезотечение).

**Алгоритм ведения острого риносинусита у взрослых для врачей первичного звена**



**Уровень доказательств и рекомендации по лечению острого риносинусита у взрослых**

Терапия	Уровень доказательств	Сила рекомендации	Значимость
Антибиотики Ia	A	Да,	при ОБРС
Топические кортикостероиды (КС)	Ia	A	Да, в основном при поствирусном ОРС
Добавление топического КС к антибиотiku	Ia	A	Да, при ОБРС
Добавление перорального КС к антибиотiku	Ia	A	Да, при ОБРС
Промывание солевым раствором	Ia	A	Да
Антигистаминный препарат (АГП) + деконгестант	Ia	A	Да, при вирусном ОРС
Ипратропия бромид	Ia	A	при вирусном ОРС
Пробиотики	Ia	A	Для профилактики вирусного ОРС
Цинк	Ia	C	Нет

Терапия	Уровень доказательств	Сила рекомендации	Значимость
Витамин С	Ia	C	Нет
Эхинацея	Ia	C	Нет
Фитопрепараты	Ib	A	Да, при вирусном и поствирусном ОРС
Аспирин/НПВП	Ib	A	Да, при вирусном и поствирусном ОРС
Парацетамол	Ib	A	Да, при вирусном и поствирусном ОРС
Добавление пероральных АГП у пациентов с аллергией	Ib (1 исследование)*	B	Нет
Паровые ингаляции	Ia (-) <sup>§</sup>	A (-)**	Нет
Кромогликат	Ib (-)*	A (-)	Нет
Деконгестанты (монотерапия)	Нет данных	D	Нет
Муколитики	Нет данных	D	Нет

\*исследование с отрицательными результатами;  
<sup>§</sup>уровень доказательства того, что лечение не эффективно;  
 \*\*рекомендация силы А относительно того, чтобы не использовать лечение.

**Уровень доказательств и рекомендации по лечению острого риносинусита у детей**

Терапия	Уровень доказательств	Сила рекомендации	Значимость
Антибиотики Ia	A	Да,	при ОБРС
Топические КС	Ia	A	Да, в основном при поствирусном ОРС, исследования у детей с 12 лет
Добавление КС к антибиотiku	Ia	A	Да, при ОБРС
Муколитики	Ib (-)*	A (-)**	Нет
Промывание солевым раствором	IV	D	Да
Пероральные антигистаминные препараты	IV	D	Нет
Деконгестанты	IV	D	Нет

\*исследование с отрицательными результатами;  
 \*\*рекомендация силы А относительно того, чтобы не использовать лечение.

**Алгоритм ведения острого риносинусита у детей и взрослых для ЛОР-врачей**





**Основанный на доказательствах алгоритм ведения детей с острым синуситом для врачей первичного звена и других специалистов (кроме ЛОР-врачей)**

**Диагноз**

Симптомы (2 или более):  
внезапно возникшее затруднение носового дыхания/заложенность носа, выделения из носа, стекание слизи по задней стенке глотки  
± боль или чувство давления в области лица,  
± кашель.

**Осмотр**

- риноскопия (отек, гиперемия слизистой оболочки, гнойное отделяемое);
- стекание отделяемого по задней стенке глотки.

Исключить одонтогенный процесс.

Обычная рентгенография не рекомендуется.

КТ рекомендуется только в следующих ситуациях:

- очень тяжелое течение заболевания;
- пациенты с иммунодефицитными состояниями;
- признаки развития осложнений.

**Алгоритм ведения острого риносинусита у детей для врачей первичного звена**



**Хронический риносинусит**

**Доказательная база и рекомендации по лечению взрослых с хроническим риносинуситом без назальных полипов\*, %**

Терапия	Уровень доказательств	Сила рекомендации	Значимость
Топические стероиды	Ia	A	Да
Промывание солевым раствором	Ia	A	Да
Бактериальные лизаты (OM-85 BV)	Ib	A	Неясная
Пероральные антибиотики курсом до 4 недель	II	B	Во время обострения
Пероральные антибиотики курсом до 12 недель**	Ib	C	Да, особенно если уровень IgE не повышен
Пероральные КС	IV	C	Неясная
Муколитики	III	C	Нет
Ингибиторы протонной помпы	III	D	Нет
Деконгестанты (перорально или интраназально)	Нет данных	D	Нет

Терапия	Уровень доказательств	Сила рекомендации	Значимость
Исключение контакта с аллергенами у пациентов с аллергией	IV	D	Да
Добавление пероральных АГП у пациентов с аллергией	Нет данных	D	Нет
Фитотерапия	Нет данных	D	Нет
Иммунотерапия	Нет данных	D	Нет
Пробиотики	Ib (-)	A (-)	Нет
Противогрибковые препараты местно	Ib (-)	A (-)	Нет
Противогрибковые препараты системно	Нет данных	A (-)	Нет
Антибиотики местно	Ib (-)	A (-) <sup>§</sup>	Нет

\* В некоторые исследования включены пациенты с полипозным риносинуситом.

§ Обострение ХРС лечится так же, как и острый риносинусит.

\*\* Исследование с отрицательными результатами.

§ Рекомендация силы А относительно того, чтобы не использовать лечение.

\*\* Уровень доказательств эффективности макролидов для лечения ХРС Ib, сила рекомендаций C, поскольку результаты двух слепых плацебо-контролируемых исследований противоречивы; имеются указания на более высокую эффективность у пациентов с ХРС при нормальном уровне IgE (сила рекомендации A). Рандомизированные контролируемые исследования с другими антибиотиками не проводились.

**Основанный на доказательствах алгоритм ведения взрослых с хроническим риносинуситом и назальными полипами или без них для врачей первичного звена и других специалистов (кроме ЛОР-врачей)**

**Диагноз**

Симптомы (2 или более) в течение 12 недель и более:  
внезапно возникшее затруднение носового дыхания / заложенность носа или выделения из носа / стекание слизи по задней стенке глотки  
± лицевая боль или чувство давления,  
± снижение обоняния, anosmia.

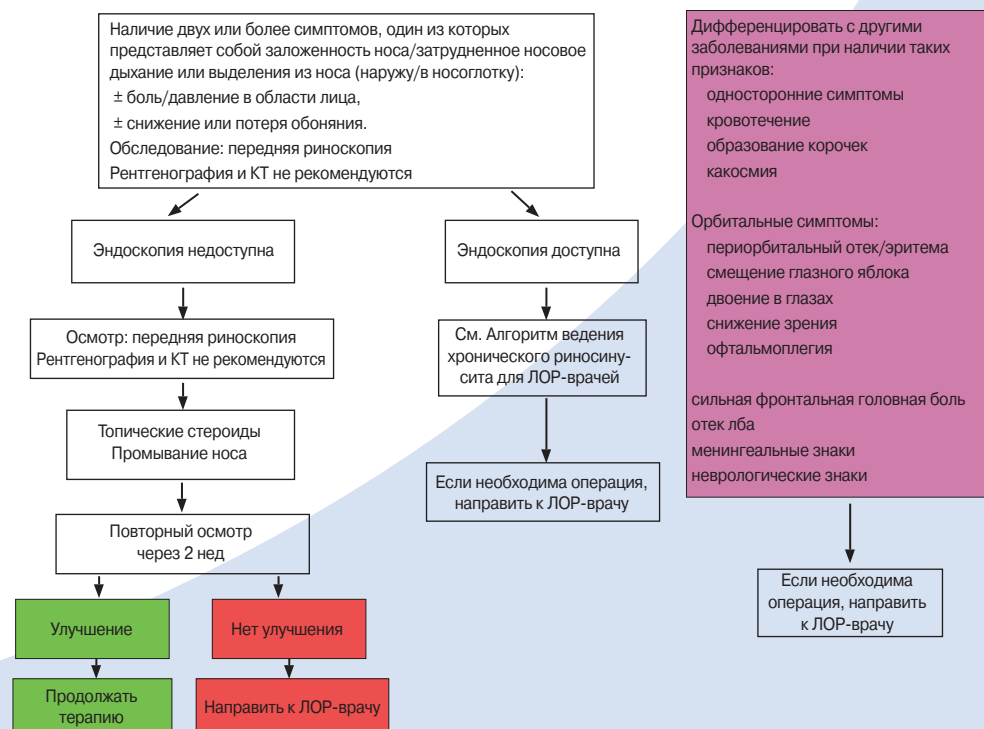
**Осмотр**

- риноскопия (отек, гиперемия слизистой оболочки, гнойное отделяемое);
- стекание отделяемого по задней стенке глотки.

Исключить одонтогенный процесс.

Собрать аллергологический анамнез, в случае необходимости провести аллергологическое обследование.  
Рентгенография и КТ не рекомендуются.

**Алгоритм ведения взрослых с хроническим риносинуситом и назальными полипами или без них для врачей первичного звена и других специалистов (кроме ЛОР-врачей)**



**Доказательная база и рекомендации по послеоперационному ведению взрослых с хроническим риносинуситом без назальных полипов\***

Терапия	Уровень доказательств	Сила рекомендации	Значимость
Топические стероиды	Ia	A	Да
Промывание носа физраствором	Ia	A	Да
Промывание носа солевым раствором с ксилитолом	Ib	A	Да
Пероральные антибиотики курсом до 4 нед	II	B	Во время обострений
Промывание физраствором с гипохлоридом натрия	IIb	B	Да
Пероральные антибиотики курсом ≥12 нед**	Ib	C	Да, особенно если IgE не повышен
Промывание физраствором с детским шампунем	III	C	Нет
Пероральные кортикостероиды	IV	C	Неясная
Антибиотики местно	Ib (-)*	A (-)§	Нет

**Доказательная база и рекомендации по послеоперационному ведению взрослых с хроническим риносинуситом с назальными полипами\***

Терапия	Уровень доказательств	Сила рекомендации	Значимость
Топические стероиды	Ia	A	Да
Пероральные стероиды	Ia	A	Да
Пероральные антибиотики курсом до 4 нед	Ib	A	Да, небольшой эффект
Анти-ИЛ-5	Ib	A	Да
Пероральные антибиотики курсом >12 нед	Ib	C**	Да, только если IgE не повышен
Пероральные антигистаминные препараты у пациентов с аллергией	Ib	C	Неясная
Фуросемид	III	D	Нет
Промывание носа солевым раствором	Нет данных	D	Неясная
Антилейкотриеновые препараты	Ib (-)#	D	A (-)§ Нет
Анти-IgE	Ib (-)	C	Неясная

\* В некоторые исследования включены пациенты с полипозным риносинуситом.

\*\* Исследование с отрицательными результатами.

§ Рекомендация силы A относительно того, чтобы не использовать лечение.

# Уровень доказательств эффективности макролидов для лечения ХРС Ib, сила рекомендаций C, поскольку результаты двух слепых плацебо-контролируемых исследований противоречивы; имеются указания на более высокую эффективность у пациентов с ХРС при нормальном уровне IgE (сила рекомендации A). Рандомизированные контролируемые исследования с другими антибиотиками не проводились.

**Основанный на доказательствах алгоритм ведения взрослых с хроническим риносинуситом для ЛОР-врачей**

**Диагноз**

Симптомы (2 или более) в течение 12 недель и более, один из которых: затруднение носового дыхания/заложенность носа  
выделения из носа (стекание слизи по задней стенке глотки)  
± лицевая боль или чувство давления,  
± снижение обоняния, anosmia.

**Осмотр**

- осмотр ЛОР-органов;
- эндоскопические исследования.
- оценить диагноз, установленный врачом первичного звена, и назначенное им лечение;
- собрать аллергологический анамнез; аллергологическое тестирование (если ранее не проводилось).

**Лечение**

См. «Доказательная база и рекомендации по лечению взрослых с хроническим риносинуситом без назальных полипов». Лечение должно быть основано на тяжести симптомов (оценивается с помощью ВАШ и эндоскопического исследования полости носа). Обострение хронического риносинусита лечится так же, как и острый риносинусит.

**Алгоритм ведения взрослых с хроническим риносинуситом без назальных полипов для ЛОР-врачей**



**Доказательная база и рекомендации по лечению взрослых с хроническим риносинуситом и назальными полипами\***

Терапия	Уровень доказательств	Сила рекомендации	Значимость
Топические стероиды	Ia A	A	Да
Пероральные стероиды	Ia	A	Да
Пероральные антибиотики курсом до 4 недель	Ib и Ib (-)	C%	Да, небольшой эффект
Пероральные антибиотики курсом до 12 недель	III	C	Да, особенно если IgE не повышен, небольшой эффект
Капсаицин	II	C	Нет
Ингибиторы протонной помпы	II	C	Нет
Десенситизация к аспирину	II	C	Неясная
Фуросемид	III	D	Нет
Иммуносупрессанты	IV	D	Нет
Промывание носа солевым раствором	Ib, нет данных	D	Да, для симптоматического улучшения

Терапия	Уровень доказательств	Сила рекомендации	Значимость
Топические антибиотики	Нет данных	D	Нет
Анти-ИЛ-5	Нет данных	D	Неясная
Фитотерапия	Нет данных	D	Нет
Деконгестанты (топические/пероральные)	Нет данных	D	Нет
Муколитики	Нет данных	D	Нет
Антигистаминные препараты перорально у пациентов с аллергией	Нет данных	D	Нет
Противогрибковые препараты местно	Ia (-)**	A (-)	Нет
Противогрибковые препараты системно	Ib (-)#	A (-)§	Нет
Антилейкотриеновые препараты	b (-)	A (-)	Нет
Анти-IgE	b (-)	A (-)	Нет

\* В некоторые исследования включены пациенты с полипозным риносинуситом.

% Краткосрочная антибиотикотерапия в 1 одном исследовании была эффективной и еще в одном – неэффективной, поэтому сила рекомендации – C.

# Исследование с отрицательными результатами.

\*\* Уровень доказательств того, что лечение не эффективно.

§ Рекомендация силы A относительно того, чтобы не использовать лечение.

### Основанный на доказательствах алгоритм ведения взрослых с хроническим риносинуситом и назальными полипами для ЛОР-врачей

#### Диагноз

Симптомы (2 или более) в течение >12 недель, один из которых: затруднение носового дыхания/заложенность носа выделения из носа (стекание слизи по задней стенке глотки) ± лицевая боль или чувство давления, ± снижение обоняния, anosmia.

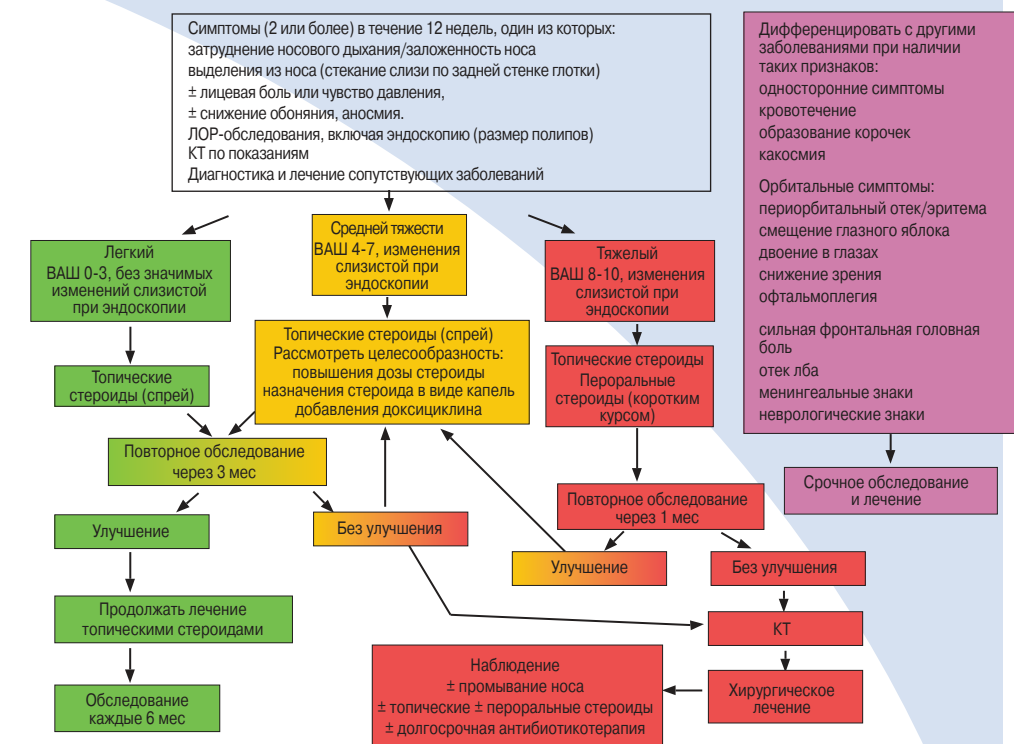
#### Осмотр

- осмотр ЛОР-органов;
- оценить диагноз, установленный врачом первичного звена, и назначенное им лечение;
- собрать аллергологический анамнез, аллергологическое тестирование (если ранее не проводилось).

#### Лечение

См. «Доказательная база и рекомендации по лечению взрослых с хроническим риносинуситом и назальными полипами». Лечение должно быть основано на тяжести симптомов (оценивается с помощью ВАШ и эндоскопического исследования полости носа).

### Алгоритм ведения взрослых с хроническим риносинуситом без назальных полипов для ЛОР-врачей



### Основанный на доказательствах алгоритм ведения детей с хроническим риносинуситом без назальных полипов для ЛОР-врачей

#### Диагноз

Симптомы (2 или более) в течение 12 недель и более, один из которых: затруднение носового дыхания/заложенность носа или выделения из носа (стекание слизи по задней стенке глотки) ± лицевая боль или чувство давления, ± кашель.

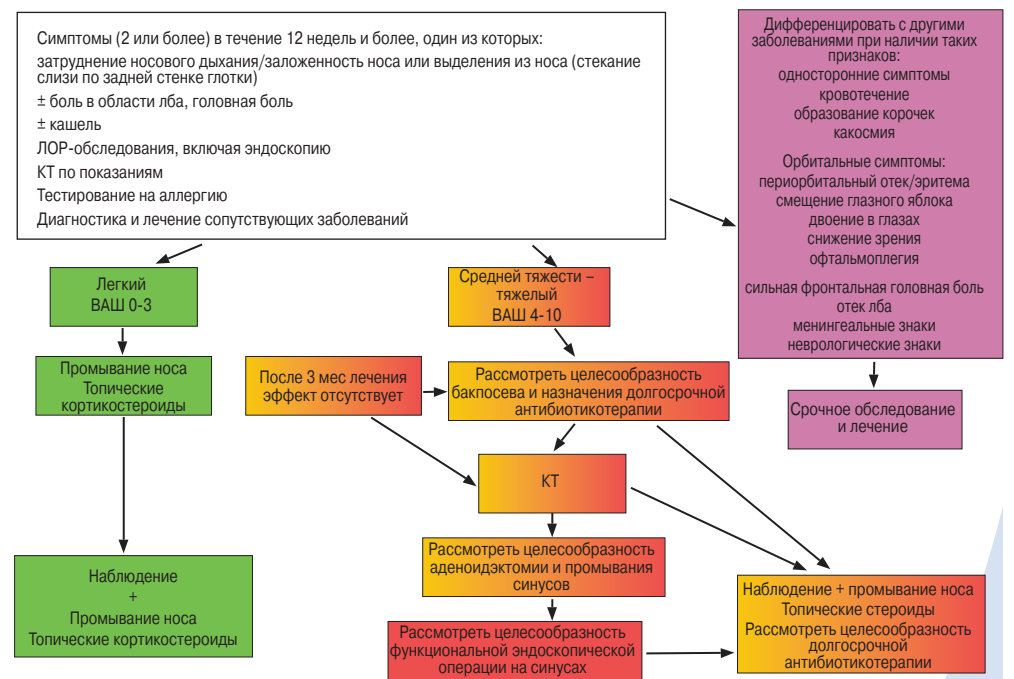
#### Дополнительная диагностическая информация

- Собрать аллергологический анамнез, в случае необходимости провести аллергологическое обследование.
- Обследование ЛОР-органов, по возможности – эндоскопическое исследование.
- Рентгенография и КТ не рекомендуются (кроме случаев, если не планируется хирургическое вмешательство).

#### Лечение

См. «Доказательная база и рекомендации по лечению детей с хроническим риносинуситом». Алгоритм предназначен для лечения детей раннего возраста. Детей старшего возраста (в том возрасте, когда аденоиды уже не считаются значимыми) следует лечить так же, как и взрослых. Обострение хронического риносинусита лечится так же, как и острый риносинусит. Лечение должно быть основано на тяжести симптомов.

### Алгоритм ведения детей с хроническим риносинуситом без назальных полипов для ЛОР-врачей



### Доказательная база и рекомендации по лечению детей с хроническим риносинуситом

Терапия	Уровень доказательств	Сила рекомендации	Значимость
Промывание носа солевым раствором	Ia	A	Да
Лечение гастроэзофагеального рефлюкса	III	C	Нет
Топические кортикостероиды	IV	D	Да
Пероральные антибиотики длительно	Нет данных	D	Неясная
Пероральные антибиотики длительностью <4 нед	Ib (-) <sup>#</sup>	A (-) <sup>*</sup>	Нет
Антибиотики внутривенно	IIb (-) <sup>##</sup>	C (-) <sup>**</sup>	Нет

<sup>#</sup> Исследование с отрицательными результатами.  
<sup>\*</sup> Рекомендация силы A относительно того, чтобы **не** использовать лечение.  
<sup>##</sup> Исследование с отрицательными результатами.  
<sup>\*\*</sup> Рекомендация силы C относительно того, чтобы **не** использовать лечение.

EPOS