

СЪВРЕМЕННИ КОНЦЕПЦИИ ЗА КОНСЕРВАТИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНИЯ РИНОСИНУИТ

Автори:

Асен Куцаров

Боряна Сеизова

Венцислав Цветков

Веселин Павлов

Диляна Вичева

Марио Милков

Петко Кабакчиев

Румен Бенчев

Самуил Милев

Светла Василева

Силвия Вълчева

Тома Аврамов

Христо Златанов

Редакционна Колегия:

Проф. Д-р Румен Бенчев;

Проф. Д-р Карен Джамбазов;

Доц. Д-р Венцислав Цветков

Доц. Д-р Диляна Вичева;

Доц. Д-р Пламен Недев;

СЪВРЕМЕННИ КОНЦЕПЦИИ ЗА КОНСЕРВАТИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНИЯ РИНОСИНУИТ



Награда на Българското Ринологично Сдружение
за принос в Ринологията „Проф. Д-р Огнян
Деспотов”, която се връчва ежегодно на видни
ринолози със завидни научно –изследователски и
клинично - практически заслуги

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА

Румен Бенчев

Въведение:

Ако направим преглед на учебниците по УНГ болести от преди 15-20 години в световен мащаб, ще видим, че не съществуват почти никакви съмнения около класификацията и патогенезата на синусита. Твърдо се подчертава, че синуситът е заболяване на околоносните кухини, което има 3 форми: остър, подостър и хроничен. За да се стигне до хроничен синусит задължително се преминава през фазите на остър рецидивиращ и подостър синусит. Според нашите учебници, носната полипоза беше отделна нозологична единица, свързана почти винаги с алергичния ринит поради наличието на Ео в полипите. Поради тази причина антихистамините присъстваха неизменно в списъка на медикаментите за тяхното лечение.

Какво се промени в наши дни в познанията ни за синусита? Какви нови факти и доказателства за развитието на синусита се установиха през последните години? Какви са новостите при неговото лечение?

На първо място изчезна тази категоричност на класификацията. Установи се че запушването на остиумите на синусите и смутения дренаж са в основата на възникване на хроничния синусит. Тази теория доведе и до обосноваването и развитието на функционалната ендоскопична синусна хирургия /FESS/ през 80 години на 20 век. Натрупаха се данни за протичане на възпалителния процес на биохимично и клетъчно ниво. Проучена бе ролята на различните медиатори на възпалението и тяхното участие в патогенезата на хроничния риносинусит. Постигнато бе съгласие, че точното наименование на синусита е риносинусит. Установено бе, че риносинуситът е хетерогенна нозологична единица и нито един причиняващ фактор не може да обясни изцяло патологоанатомичното представяне и клиничното му разнообразие. Хроничният риносинусит –/ХРС/ се разглежда едновременно като инфекция и възпаление. Няколко механизма могат да действат едновременно или независимо при отделния пациент. Функционалната ендоскопска синусна хирургия /FESS/ не е панацея за лечение на хроничния риносинусит. Все по-голямото значение се отдава на комплексното – оперативно и медикаментозно лечение на риносинусита.

Честота:

Риносинуситът е сериозен здравен проблем, чиято честота нараства успоредно с тази на алергичния ринит /1/. От ХРС в САЩ е засегнато около 16% от населението /около 31 млн. годишно/, което го прави второто по честота хронично заболяване след артериалната хипертония. Заболеваемостта от риносинусит струва на САЩ 13 млн. загубени работни дни, 59 млн. работни дни с намалена работоспособност и 3.5 млрд. USD здравни разходи, предимно за антибиотици /2/. На нивото на индивидуалния пациент, лечението на един епизод на остра инфекция на синусите струва средно 304 USD, а всяко последващо лечение струва съответно 667 и 1743 USD за втори и трети епизод /3 /. Риносинуситът е един от най-честите заболявания, свързан със значителни разходи и пряко влияние върху долните дихателни пътища /4 /.

Въпреки голямата му честота, много аспекти от етиологията, патогенезата и клиничното протичане на риносинусита остават не съвсем изяснени. Нещо повече, с натрупването на нови научни факти се установява голяма хетерогенност на

риносинусита, което затруднява създаването на единна концепция за неговата патогенеза, класификация и оттам за неговото лечение. Не случайно, на проблема се обръща голямо внимание както в САЩ, така и в Европа. Създадени бяха няколко работни групи /под ръководството на W. Fokkens в Европа 2005 и 2007 г./1/ и E. Meltzer /5/ 2004 г. в САЩ/ от изтъкнати изследователи, които на базата на медицината на доказателствата обобщиха всичко известно за риносинусита до момента и направиха опит за създаване на консенсусни препоръки за дефиницията, диагностиката, патофизиология, класификация и лечението му.

Определение:

Като риносинусит се означава хетерогенна група заболявания, с неясна етиология и патогенеза. Клиничният смисъл на терминът „риносинусит” е „възпаление на носа и синусите”; но от дидактически съображения, за клинични или научни цели е целесъобразно диференцирането на отделни нозологични единици.

Риносинуситът представлява: възпаление на носа и околоносните кухини, характеризиращо се с два или повече от следните симптоми: назална обструкция / конгестия; секрция: към вестибулума или епифаринкса ; лицева болка / тежест; намаление или загуба на обонянието /1/

Класификация:

- остър риносинусит
- хроничен риносинусит без носна полипоза
- хроничен синусит с носна полипоза

Етиология и патогенеза:

Ключова роля в патогенезата на риносинусита играе т.нар. остиомеатален комплекс. Той има водещо значение за оптималната вентилация и клирънс на синусите. Проходимостта на остиомеаталния комплекс и мукоцилиарният транспорт на лигавицата имат значение за състава и количеството на назалните секрети и ефективното отстраняване на частици и бактерии, попаднали върху лигавицата на синусите.

Проблеми се появяват при твърде тясно за отделяното количество секрет отворстие, обикновено вследствие на оток на лигавицата и увеличена мукусна продукция в случаи на инфекция или увреждане на цилиарната функция.

За възникване на хроничен възпалителен процес на носа и околоносните кухини е необходимо:

- 1/ хронично дразнене на лигавицата от различни фактори,
- 2/ преодоляване на естествената бариерна функция на синоназалната мукоза от тези фактори и
- 3/ отключване на поредица от имунологични реакции в лигавицата, водещи в крайна сметка до нейното увреждане и развитие на самоподдържащо се възпаление.

Не е ясно кой от факторите има по-голямо значение, но е възможно увреждащите фактори да имат по-малка роля от имунологичния отговор на организма.

Факторите оказващи хронично дразнене на лигавицата при хроничен риносинусит се разделят на 3 категории:

- 1/ системни фактори от страна на индивида;
- 2/ локални фактори
- 3/ фактори на външната среда

Системни фактори са: алергия, имунен дефицит, генетични/конгенитални, мукоцилиарна дисфункция, ендокринни, неврогенни.

Локалните фактори са: анатомични, неоплазми, придобита мукоцилиарна дисфункция.

Факторите на външната среда са: микроорганизми, гъбички, вируси, химически нокси, медикаменти, травми, хирургични намеси.

Естествените бариерни функции на синусната мукоза включват мукоцилиарната система, чрез която микроорганизми, алергени, химикали и токсични субстанции се абсорбират и изхвърлят към назофаринкса и секреторни имуноглобулини.

Първата фаза на хроничното възпаление е свързана със секретирание и активиране на медиатори и клетки на възпалението. Най-важният момент от начална фаза на хроничното възпаление е персистиращото дразнене на синоназалната лигавица от бактерии, вируси, фунги, замърсители от околната среда, алергени, суперантигени, отделени от различни микроорганизми-предимно *S. Aureus* /6/. Структурни аномалии като изкривена носна преграда, булозна средна конха чрез промяна на посоката и завихряне на въздуха предизвикват аеродинамични промени, които също могат да доведат до хронично дразнене на лигавицата на нивото на остеомеаталния комплекс. Стимулацията на епителните клетки води до засилена секреция на GM-CSF /granulocyte macrophage – colony stimulating factor/, който активира макрофаги, мастоцити и еозинофили. Активират се Т лимфоцитите тип TH1 и TH2, които произвеждат специфични цитокини:

- TH1 – IL-4, IL-10, IL-2, IFN-gamma;
- TH2- IL1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6. /6/

При риносинусит без полипоза доминират GM-CSF, TNF-alpha, IL1-beta, а е подтиснат синтеза на IL-3, IL-4, IL-5. Ефектът от това е активация предимно на неутрофили и подтискане на миграцията и активацията на другите клетки на възпалението. Цитокините IL-2, IL-4, IL-5, INF-gamma, GM-CSF, доминират при хроничен риносинусит с полипоза, което обяснява активацията и миграцията на еозинофили, мастоцити и макрофаги. /7, 8, 9, 10, 11, 12/

Втората фаза на развитие на хронично възпаление на лигавицата на носа и синусите се характеризира със засилено преминаване на клетките на възпалението към огнището на възпаление и натрупването им в мукозата. Тя е свързана с активирането на TNF-alpha и IL1-beta. Най-важната функция на тези цитокини е активиране на експресията на ендотелните адхезионни молекули – ICAM-1 и VICAM-1, които вземат

дейно участие в пренасянето на клетките на възпалението към мястото на епителната увреда /6/. Мощни хемокини като еотаксин и RANTES /regulated upon activation, normal T cell expressed/и цитокини като IL-4 и IL-5 водят както до активация и засилено преминаване на еозинофили към възпалителната лезия, така и до удължаване на преживяемостта им.

Третата фаза на хроничното възпаление е увреждането на епитела от отделените от еозинофилите цитотоксични субстанции като MBP /major basic protein/ и ECP /eosinophil cationic protein/. Лезията на епитела от своя страна предизвиква още по-голяма активация на възпалителните медиатори и клетки с резултат самоподдържащо се и самоактивиращо се хронично възпаление /6/.

Литература:

1. Fokkens W. et al. EAACI. EPOS. Rhinology 2007; Suppl.20.
2. Fendrick et al. Economic burden of non-influenza related viral respiratory tract infections in the USA. Arch Int Med 2003;163:487-494
3. Ober N. Respiratory tract infections: consider the total cost of care. Drug Benefit Trends 1998; 10 (Suppl): 23-29
4. Ray et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contribution to asthma, rhinitis and other airway disorders. J Allergy Clin Immunol 1999;103: 408-414.
4. Meltzer E. Et al. Rhinosinuitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: Suppl. 6.
5. Bernstein JM. Chronic sinusitis with and without nasal polyposis. In Sinusitis. From microbiology to management. Edd. Brook I. 2004; 18: 371-402

Втора глава:

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРЕДРАЗПОЛАГАЩИ ФАКТОРИ

Светла Василева

Клиника по УНГ болести, МВР болница, София

Въведение:

Риносинуситите в различните си форми представляват едни от най-често срещаните заболявания в медицината и с тях или с усложненията им се сблъскват ежедневно различни видове медицински специалисти – лекари от ЦСМП, оториноларинголози, общопрактикуващи лекари, пулмолози, алегролази и дори интернисти и неврохирурзи, когато възникнат тежки усложнения. Актуалните данни за епидемиологията на хроничния ринусинусит (ХР), с или без носна полипоза (НП) са ограничени и основна причина за това е липсата на всеобщо прието определение за ХР. Целта на тази част от настоящия доклад е да даде актуален обзор на наличните епидемиологични данни за ХР(със или без НП) и да представи факторите, за които се смята , че предразполагат за неговото развитие.

I. Хроничен РС (ХРС) без носна полипоза (НП)

Обзорът на наличните литературните данни за ХРС показва, че е невъзможно на този етап да се даде точна информация за разпространението на ХРС. Причина за това е значителната разнородност в изявите на заболяването, както и разнообразието от използвани критерии и методи за диагностиката му в наличните публикации.

В проучване за разпространението на хроничните заболявания в САЩ, беше установено, че ХРС (дефиниран като наличие на проблем със синусите за период повече от 3 месеца през годината преди интервюто), засяга 15,5% от общия брой на населението(1), което нарежда заболяването на второ място по разпространение сред всички хронични заболявания. Разпространението на диагностициран от лекар ХРС обаче, е значително по-ниско - 2% (2). Потвърждението на окончателната диагноза ХРС трябва да бъде направено с носна ендоскопия или КТ (3), защото базирането само на симптоматика води до хипердиагностика. Честотата на разпространение на ХРС е по-висока сред жените, като съотношението жени/мъже е 6/4 (1). Разпространението нараства с възрастта (с 2,7% и 6,6% съответно във възрастовите групи от 20-29 год. и 50-59год). След 60 годишна възраст, нивото на разпространение на ХРС спада с 4,7% (4). При общонационално проучване в Корея, цялостното разпространение на ХРС (дефиниран като персистиране на поне 3 назални симптома, с продължителност повече от 3 месеца и ендоскопска находка полипи и/или стичане на гноевиден секрет от средния носов ход) било 1,01%(5), като нямало съществени различия във възраст и пол. Чрез скринингово проучване, не само сред УНГ пациентите, което може да бъде считано за представително за цялото население на Белгия, Gordts et al. (6) съобщават, че 6% от хората страдат от хроничен проблем с носа. Сравнително проучване в северна Шотландия и Карибите установява, че в УНГ клиниките на двете места има приблизително еднакво разпространение на ХРС (9,6 % и 9,3 % съответно)(7)

В България липсват епидемиологични проучвания, които да установят разпространението на заболяването у нас.

Фактори, предразполагащи към възникване и развитие на ХРС без носна полипоза:

1. Цилиарна дисфункция

Нормалното функциониране на цилиарния епител е базов механизъм за дренаж на синусите и на тази основа играе основна роля за предпазване на околоносните кухини от хронично възпаление. Вторичната цилиарна дискинезия се открива при пациенти с ХРС и вероятно е обратима, но възстановяването изисква време. Логично на очакванията, при пациенти със синдром на Картагенер (първична цилиарна дискинезия) ХРС е обичаен проблем. При пациенти с кистична фиброза, неспособността на цилиите да транспортират гъстия секрет води до цилиарна малфункция, която често резултира в ХРС. Носна полипоза се наблюдава при приблизително 40% от пациентите с кистична фиброза (8).

2. Алергия

Голям брой проучвания излизат със заключението, че алергията е рисков фактор за развитие на синусит, особено в детска възраст. Алергията и хронично разпространението си и често протичат заедно. Отока на носната лигавица в областта на синусните отвори при алергични пациенти нарушава вентилацията и дори може изцяло да затвори остиумите, което води до задръжка на секрет. Той от своя страна е идеална среда за развитие на бактерии. Значителен брой проучвания съобщават, че маркерите за атопия се позитивират във висок процент сред популацията от пациенти с ХРС. Benninger съобщава, че 54% от амбулаторните пациенти с ХРС имат положителни кожни тестове за алергия (9). Сред пациентите с ХРС претърпели оперативна намеса, процентът на тези с положителни кожни тестове е между 50 и 84% (10, 11), като по-голямата част (60%) показват чувствителност към множество алергени (60). От друга страна, задълбоченият анализ на публикациите открива и доклади, излизащи със заключението, че по-високо ниво на разпространение на алергия при пациенти представящи се със симптоми на синусит сравнени с очакваното ниво при общата популация, може би е и резултат от процес на селекция, защото лекарите насочено търсят алергия при такива пациенти (12,13). Ролята на алергията при ХРС се поставя под съмнение и в някои епидемиологични проучвания показващи липса на нарастване на случаите с инфекциозен риносинусит през поленовия сезон при пациенти с поленова алергия (14). В заключение, епидемиологичните данни показват по-широко разпространение на алергичния ринит при пациенти с ХРС, но ролята на алергията за ХРС остава неясна.

3. Астма

Последните данни показват, че алергичните възпаления на горни и долни дихателни пътища съществуват и трябва да бъдат разглеждани като един непрекъснат процес на възпаление – възпалението в една част на дихателните пътища се разпространява към другата. Доказателствата и следствията от това становище са обобщени в ARIA. Риносинуситът и астмата често са налични при един пациент, но техните вътрешни взаимовръзки и взаимозависимости не са добре проучени. След оперативно лечение на риносинусити при децата намаляват симптомите на астмата и съответно нуждите от медикаментозно лечение и за двете заболявания (15). Всички пациенти със стероид - зависима астма (тежка степен) имат патологични изменения в лигавицата на синусите при КТ. При пациенти с лека и средно тежка по степен астма този процент е 88% (16). Отново обаче трябва да се внимава с интерпретирането на тези резултати. Рентгенографските изменения в лигавицата при пациенти със сенсibiliзация може да са израз изцяло на алергично възпаление, без реална инфекция в синусите.

4. Имунodefицитни състояния.

В ретроспективен преглед на пациенти с упорит, трудно поддаващ се на лечение синусит, Chee et al. откриват неочаквано висок процент на лица с имунен дефицит (17). От 60 пациента, при които е изследвана *in vitro* Т- лимфоцитната функция, 55%

показват абнормна пролиферация в отговор на специфични алергени. Установен бил нисък титър на определени имуноглобулини при тези пациенти – при 18% на Ig G, при 17% IgA и при 5% на IgM. При проучване на цялостното разпространение на оториноларингологичните заболявания сред ХИВ позитивни пациенти, Porter et al. (18) съобщават, че синуситите присъстват при повече от половината от ХИВ - позитивното население. Значението на тези данни обаче, е под въпрос, защото няма разлика в тежестта на синуситите при ХИВ-позитивни пациенти (носители на вируса) и пациенти с AIDS (вече болни от СПИН), както не е открита връзка и с броя на CD4+ клетките и тежестта на симптомите.

5. Генетични фактори

Въпреки, че хронични заболявания на синусите са често наблюдавани при членовете на една фамилия, не са открити типични за ХРС генетични абнормности. Ролята на наследствените фактори за ХРС е безспорна при пациенти с кистична фиброза и първична цилиарна дискинезия (Kartagener's syndrome). Кистичната фиброза е една от най-честите автозомно предавани разстройства сред бялата раса (кавказката популация), причинено от мутация в CFTR гена на 7-ма хромозома (19). Най-честата мутация (F508) е открита в 70 до 80% от всички CFTR гени в Северна Европа (20). Форма на проява на кистичната фиброза в горните дихателни пътища са ХРС и носната полипоза, които са установени при 25 до 40% от пациентите, след 5 годишна възраст (21). Jorissen et al.(22) излизат със заключението, че F508 хомозиготността е предразполагащ рисков фактор за заболявания на околоносните синуси при кистична фиброза. Wang събщи, че мутациите в гена, отговорен за кистична фиброза, са свързани с развитието на ХРС сред общата популация (23).

6. Бременност и ендокринни заболявания

По време на бременността, носна конгестия се наблюдава при приблизително една пета от жените. Патогенезата на това разстройство остава необяснена, но има редица предполагаеми теории. Дали ринитът по време на бременност предразполага към развитие на синусит не е изяснено. В проспективно проучване Sobol et al. (24) установяват, че 61% от бременните имат носна обструкция по време на бременността, но само при 3% възникнал синусит. Почти същия процент небременни жени от контролната група развили синусит в рамките на периода на проучването. В предишни доклади също се съобщава за нисък процент на синуситите по време на бременност (приблизително 1,5%) (25).

Дисфункцията на щитовидната жлеза също е споменавана като потенциращ фактор за развитие на ХРС, но има малко количество информация (данни от проведени проучвания, статии, доклади), в подкрепа на становището, че ХРС се среща по-често сред пациенти с хипотиреоидизъм.

7. Локални фактори от страна на индивида

Някои анатомични варианти, като булозна или патологично девирирана средна конха, изкривяване на носната преграда, варианти в залавното място или размера и формата на процесус унцилатус и т.н. се споменават като потенциални рискови фактори за развитие на ХРС (26). Една от най-обсъжданите вариации като потенциращ фактор за ХРС е изкривяването на носната преграда. Има редица проучвания, чиито резултати отричат връзка между девиацията на септума и преобладаването на ХРС (27,28). До днес няма всеобщо признат метод за обективно определяне на степента на отклонение (девиация). На база проведени проучвания е установено, че отклонения от срединната линия на повече от 3 мм. резултират по-често в развитие на риносинусит (29,30), докато по-малките девиации нямат този ефект. Представен в резюме, обзорът на данните показва, че няма доказателства за пряка причинно-следствена връзка между вариациите в носната анатомия като цяло и разпространението на ХРС. Освен това, независимо от наблюдението, че синус-назалните оплаквания често отзвучават след операция, това не означава непременно, че анатомичната вариация е етиологично свързана с генерирането на проблема.

8. Микроорганизми :

А) Бактерии

Известно и често срещано е предположението, че ХРС се развива от ОРС, но до днес това никога не е било доказано. Ролята на бактериите при ХРС съвсем не е изяснена. Голям брой автори са описвали микробиологията на средния носов ход и синусите. Дали и кои от тези патогени са способствали за развитие на заболяването обаче, остава тема за дискусия. Bhattacharyya (2005) установява, че и аеробни и анаеробни бактерии могат да бъдат изолирани двустранно от синусите на пациент с едностранен хроничен синусит, т.е. да бъдат налични и в здравия и в болния синус, което предизвиква съмнение относно ролята на бактериите като етиологичен причинител на ХРС (31). Анаеробите са по-разпространени при вторични инфекции, следствие от проблем със зъбите. Ароуја изолира в 86% от пробите на пациенти с ХРС аероби, докато положителни за анаероби са само 8% от посявките. Най-често изолираните микроорганизми при пациенти с ХРС са Staphylococcus aureus (36%), coagulase-negative Staphylococcus (20%) и Streptococcus pneumoniae (17%). От средния носов ход и максиларния синус се изолират едни и същи микроорганизми в 80% от случаите. При здрави хора, най-често са изолирани coagulase-negative Staphylococcus (56%), *S. Aureus* (39%) и *S. Pneumoniae* (9%) (32). Някои автори предполагат, че при хронифицирането на заболяването, аеробните и факултативни бактерии постепенно се заместват от анаеробни. Тази промяна може да е резултат от неправилна употреба на антибиотици (по-резистентните организми оцеляват) и/или от развитие на условия подходящи за анаеробен растеж - намаляване на кислородното налягане и увеличаване на киселинността в синуса. Често се открива полимикробна колонизация, а приноса на различните патогени за развитието на заболяването остава неизяснен.

Б) Гъбички

От синусите на хора често се изолират и гъбички. Тяхното заселване в синуса може да започне като колонизация на лигавицата на нормален синус или чрез образуване на сапрофитни крусти. Те също могат да предизвикат тежки заболявания, преминавайки от неинвазивни гъбни колонии към инвазивни (34). Нараства интереса към концепцията, че общите форми на заболявания на синусите предизвикани от гъбички може би се причиняват от възпаление, стимулирано от разпространяващи се по въздушно - капков път гъбични антигени. През 1999 година беше изказано становището, че повечето пациенти с ХРС показват еозинофилна инфилтрация и наличие на гъбички при хистологично изследване или култури (35). Беше предложено термина „еозинофилен хроничен риносинуит“, използвания до този момент в номенклатурата, да се замени с алергичен хроничен риносинуит“. Pant et al. изказаха становището, че типичен имунологичен маркер при пациенти с гъбичен синусит е нивото на IgG3 в серума, а не позитивирането на IgE и еозинофилията, които били установени и при здравите контроли (36). Както и при изолирането на бактерии от кухините на синусите, така и в този случай, наличието на гъбички, не доказва че те пряко предизвикват или поддържат заболяването. Използването на локални и системни антимикотици не винаги е от съществена полза при лечението на пациенти с ХРС (37).

9. „Остеит“ - ролята на костта

Области с нееднаква костна плътност са често откривани при КТ в регионите на хронично възпаление и може би са маркер за хроничен възпалителен процес. Този ефект по време на началната фаза на тежък ХРС често изглежда като рарефикация на костта в етмоидалната област. До днес бактерии не са изолирани от костта нито при хора, нито при животински модели с ХРС. Въпреки това, беше предположено, че тази нехомогенност на костната плътност е белег на възпаление в костта, което може да поддържа възпалението в лигавицата (38). С участието на костните структури във възпалителния процес, голяма част от авторите обясняват относителната резистентност на ХРС на терапия (39,40).

10. Фактори от околната среда

Пушенето беше изтъкнато като причина за високото разпространение на РС в Канада (41), но това наблюдение не беше потвърдено при общонационално проучване в Корея (42). Редица проучвания сред различни прослойки от населението излизат със заключението, че ХРС е значително по - широко разпространен сред хората с ниски доходи (41). Въпреки събраните *in vitro* данни за токсичността на замърсителите на околната среда за респираторния епител, няма убедителни доказателства за етиологичната им роля за възникването и развитието на ХРС.

11. Ятрогенни фактори

Сред рисковите фактори за ХРС, не бива да бъдат забравяни ятрогенните – проведено неадекватно хирургично лечение може да резултира в задълбочаване на проблема. Нарастващият брой на случаите с мукоцеле например, показва корелативна зависимост с увеличаването на броя на ендоскопските синусни процедури(43). Чест

негативен резултат от хирургична намеса са и случаите с рециркулация на слюз – изхвърля се от максиларния синус през нормалния му отвор и се връща обратно през хирургично направена антростома, в резултат на което се повишава риска от персистираща инфекция в синуса.

12. *Helicobacter pylori* и ларингофарингеалния рефлукс

Антитела срещу *Helicobacter pylori* били открити при 11% и 33% от пробите при пациенти с ХРС и не били изолирани при контролната група. Причинно-следствена връзка между двете заболявания, обаче, на този етап не е доказана.

II. Хроничен риносинусит с носна полипоза (ХРС с НП)

Както при ХРС като цяло, така и при този с НП е трудно да се определи точно реалното разпространение. Прецизната оценка е невъзможна при проучвания, които не включват носна ендоскопия. При използване на въпросници, обикновено се отчита по-високо от реалното разпространение. При проучване, включващо ендоскопско изследване на носа, Johansson et al. (44) съобщават за 2,7% разпространение на носната полипоза сред населението в Швейцария, като НП била по-честа при мъжете (2,2 към 1), възрастните (5% на 60 и повече години) и астматиците. При общонационално ендоскопско проучване в Корея, полипоза била установена при 0,5% от населението(27). Използвайки специфични за заболяването въпросници, Klossek et al. (45) съобщават за 2,1% разпространение на полипите във Франция. На база мащабни проучвания, чрез аутопсия на трупове (46, 47) било изказано предположението, че между 0,2 и 1% от хората развиват НП на определен етап от живота си. Като цяло, НП съществува при всички раси и разпространението и нараства с възрастта. Средната възраст на началните прояви е приблизително 42 години, което е 7 години по-късно от средната възраст на изява на астмата. НП не е типична за възрастта преди 20 год. и се среща по-често при мъжете, отколкото при жените.

Фактори, потенциращи развитието на ХРС с НП :

1. Алергия:

От 0.5 до 4.5% от хората с алергичен ринит имат НП (50, 52). При децата разпространението на ХРС с НП е около 0,1% (50). Kern установява НП при 25,6% от пациентите с алергия, като при контролната група този процент бил едва 3,9%(53). Разпространението на алергията при пациенти с НП варира от 10% до 64% при различни проучвания. В противовес на тези резултати за по-широко разпространение на атопията сред пациенти с НП, други проучвания не установяват такава връзка (54,55,56).

Необходими са допълнителни проучвания, за да се установи точното място на алергените сред групата от фактори потенциращи възникването и развитието на НП.

2. Астма

Белодробни симптоми (хриптящо дишане и дихателен дискомфорт) са установени при 31 % до 42% от пациентите с НП, а за астма съобщават 26%, като при контролната група (пациенти без НП) астматици са само 6% (45). Алтернативно, 7% от пациентите с астма имат НП (50), като 13% са с неатоична астма (кожните тестове са отрицателни и нивата на тоталния и специфичен IgE са в норма) и 5% са с атоична астма (53). Астмата се развива първа при приблизително 69% от пациентите, страдащи едновременно от ХРС с НП и астма. За развитието на НП са необходими обикновено от 9 до 13 години, но при аспирин индуцираната астма този период е 2 години (57). Десет процента развиват едновременно полипи и астма и около 21% от пациентите развиват първо полипоза и по-късно астма за период от 2 до 12 години. Носната полипоза се среща 2 пъти по-често при мъжете, но съчетанието носна полипоза с астма е 2 пъти по-често при жените. При жени с полипоза, вероятността за развитие на астма е 1,6 пъти по-висока, а за алергичен ринит 2,7 пъти по-висока, отколкото при мъжете (49).

3. Аспиринова чувствителност

36-96% от пациентите с аспиринова чувствителност имат ХРС с НП (51, 53) и повече от 96% имат видими на графии изменения в околоносните синуси (58). Пациентите с аспиринова чувствителност, астма и НП са обикновено без атопия и разпространението на това заболяване нараства след 40 годишна възраст. Децата на пациенти с астма, носна полипоза и аспиринова чувствителност имат НП и риносинусит много по-често от тези на контролната група (59). Относно наследствените фактори, има съобщения, че HLA (human leukocyte antigen) A1/B8 има по-широко разпространение сред пациенти с астма и аспиринова чувствителност (33), въпреки че Klossek et al (45) не установяват подобна зависимост в рода на 10033 пациенти.

4. Генетично предразположение към ХРС и НП.

Патогенетичните механизми за възникване на полипозата остават в значителна степен неизяснени, но съществуват множество доклади, в които се предполага генетична предиспозиция. Тази концепция се основава на резултатите от клинични данни и генетични изследвания.

а) Фамилни проучвания

Интерес представлява наблюдението, че полипозата се среща много по-често в определени фамилии, което навежда на мисълта за наследственост и/или въздействие на фактори от околната среда. В проучване, включващо 224 пациенти с полипоза, Rugina et al. (48) установяват, че повече от половината пациенти (52%) имат положителна анамнеза за носна полипоза в семейството. Анамнестичните данни за полипоза в семейството се приемали само в случаите с налична документация - НП диагностицирана от УНГ-специалист и/или съответният родственик е претърпял синусна хирургия за НП. Тези резултати затвърждават хипотезата за съществуването на наследственост в патогенезата на НП.

б) Проучвания при близнаци

При проучвания върху еднояйчни близнаци, било установено, че не винаги двата близнака развиват полипоза, което означава, че вероятно факторите на околната среда и начина на живот могат да подтиснат или потенцират развитието на заболяването (60). Описани са и случаи на идентично развитие на заболяването при близнаци. Обзорът на наличните данни показва, че изследванията, проведени до момента в тази насока са недостатъчни и предвид широкото разпространение на НП, тази тема ще бъде обект на бъдещи проучвания.

в) Свързани анализи и асоциирани проучвания

В литературата има описани проучвания, които са в състояние да докажат предразположение към развитие на полипоза при хора с определен фенотип. Karjalainen et al. докладват, че субектите с единичен G-to-T полиморфизъм в екзон 5 на +4845 на гена кодиращ IL-1alpha (IL-1A) имат по-малък риск за развитие на НП в сравнение с индивиди с общ G/G генотип (61). В друго проучване било установено, че с полиморфизма на IL-4 (потенциален фактор за IgE медираните алергични заболявания), са свързани защитните механизми срещу НП на Корейското население (62). Значителен брой свързани генетични проучвания намират сигнификантна корелация между някой от алелите на HLA (human leukocyte antigen)) и НП.

Въпреки наличието на проучвания, които представят сигурни данни за свързани с носната полипоза полиморфизми и генотипове, информацията в тази насока е все още непълна и недостатъчна. Идентифицирането на причиняващите НП гени и варианти е изключително важно с оглед подобряване на възможностите за превенция, диагностиката и лечението на носната полипоза.

5. Фактори от околната среда.

Ролята на факторите на околната среда за развитието на ХРС с НП е неясна. Не са описани различия в разпространението на ХРС с НП, които да се свържат с мястото на живеене на пациента или със замърсители от средата, в която работи (48). Едно проучване излезе със заключението, че сред хората с полипоза пушачите са значително по-малко (15%), в сравнение с неподбраната популация (35%) (48), но това не беше потвърдено при други проучвания (45).

III. Епидемиология и фактори предразполагащи за развитие на риносинусит в детска възраст.

1. Епидемиология

Съществуват няколко проспективни популационни проучвания, проведени с цел установяване на разпространението на РС при децата. Първото продължително проучване било представено от Maresh и Washburn (63). Те проследили 100 здрави деца от раждането до съзряването им. Обследването включвало пренатална анамнеза, физикални прегледи и рутинна рентгенография на нос и околоносните синуси 4 пъти годишно. Стандартната рентгенография на синусите при децата дава информация само за максиларните синуси. Съществувал относително постоянен процент (30%) на

„патологични кухни“ на снимките направени между 1 и 6 годишна възраст. От 6 до 12 години този процент спада до приблизително 15%. Вариациите в размера на синусите се срещат често при децата, без връзка с инфекции. Когато е имало инфекция на горните дихателни пътища през последните 2 седмици, по-малко от 50% от децата показват чисти синуси. При проучване, проведено в педиатрични клиники с използване на ЯМР(87) било установено, че общото разпространение на признаците на синусита при деца е 45%. Това разпространение нараства до 50% при наличие на анамнеза за носна обструкция, до 80% при наличието на оток на носната лигавица двустранно (установен с предна риноскопия), до 81% след предшестваща инфекция на горни дихателни пътища и до 100% при наличие на гнойна секреция от носа. Kristo et al. установяват подобни резултати (50%) при изследване на абнормности с ЯМР на 24 ученици (64).

При проследяване за период от 6 до 7 месеца, половината от установените абнормности при ЯМР изчезват - самоизлекуват се без лечение. Тези проучвания дават основания да се приеме, че при малките деца с ХРС съществува тенденция към спонтанно възстановяване след 6 до 8 години (65).

2. Предразполагащи фактори

Липсата на добро почистване(дневна грижа), носната обструкция и пасивното тютюнопушене се споменават в заключенията на голям брой проучвания търсещи факторите предразполагащи към развитие на риносинусит при децата (66,67). Не е доказана протективната роля на кърменето (68). Замърсяването на атмосферата в градовете беше изтъкната като причина за високото разпространение на ринита, синуситите и инфекциите на ГДП сред 1000 ученици на възраст между 7 и 14 години, сравнени с 1000 ученици от селата (69). Децата с чести тонзилити и/или средни отити по-често страдат и от синусит, което навежда на мисълта, че в патогенезата на заболяването са въввлечени и имунологични дефицити (70). По-често ХРС (включително и с носна полипоза) се наблюдава при деца с мукоцилиарна дискинезия, дължаща се на кистична фиброза или първична цилиарна дискинезия и при тези с хуморални имунни дефицити (71). Анатомични варианти на латералната синусна стена се наблюдават често при децата, но нямат връзка с развитието на синуситите (72).

Заключение :

Прегледът на наличната литература илюстрира, че няма достатъчно точна информация относно епидемиологията на ХРС с или без НП, особено в европейските страни. Това налага необходимостта от провеждането в бъдеще на широко мащабни епидемиологични проучвания с цел установяване на разпространението и честотата на тези заболявания.

Само чрез използването на добре стандартизирани определения за ХРС и НП и ясно дефинирани критерии за включване на пациенти в проучването ще бъде възможно да се получат точни епидемиологични данни за естественото развитие на ХРС и НП, за влиянието на етническия произход и генетичните фактори, както и на факторите

свързани с манифестирането на заболяването. Такива проучвания трябва да бъдат извършени, за да се постигне истински напредък в диагностиката и лечението на засегнатите от тези заболявания пациенти.

Литература:

- 1 . Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. Vital Health Stat 10. 1997
- 2 . Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004
- 3 . Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2006 Jul
- 4 . Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. Laryngoscope. 2003
- 5 . Greisner WA, 3rd, Settipane GA.
- 9 . Beninger M. Rhinitis, sinusitis and their relationship to allergies. Am J Rhinol. 1992
- 10 . Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. Allergy. 1988
- 11 . Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000
- 12 . Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 1988
- 13 . Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, Gyepes MT, Shapiro MJ, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. J Allergy Clin Immunol. 1978
- 14 . Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? Acta Otolaryngol Suppl. 1994;discussion 9.
- 15 . Slavin RG. Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. Ann Allergy. 1982
- 16 . Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001
- 17 . Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. Laryngoscope. 2001;111(2):233-5.
- 18 . Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. Am J Rhinol. 1999 May-Jun
- 19 . Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989 Sep 8.
- 20 . Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science. 1989 Sep 8;
- 21 . De Gaudemar I, Contencin P, Van den Abbeele T, Munck A, Navarro J, Narcy P. Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? Rhinology. 1996;

- 22 . Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;
- 23 . Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *Jama*. 2000;
- 24 . Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol*. 2001 Feb;
- 25 . Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Karja J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology*. 1980 Jun; 26 . Zinreich SJ, Mattox, D.E., Kennedy, D.W., Chisholm, H.L., Diffley, D.M., Rosenbaum, A.E. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 1988;
- 27 . 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;
- 28 . Yasan H, Dogru H, Baykal B, Douner F, Tuz M. What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2005
- 29 . Calhoun KH, Waggenpack GA, Simpson CB, Hokanson JA, Bailey BJ. CT evaluation of the paranasal sinuses in symptomatic and asymptomatic populations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991
- 30 . Kayalioglu G, Oyar O, Govsa F. Nasal cavity and paranasal sinus bony variations: a computed tomographic study. *Rhinology*. 2000
- 31 . Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: A controlled paired analysis. *American Journal of Rhinology*. 2005
- 32 . Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante AL. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2003
- 33 . Moloney JR, Oliver RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol*. 1980; 34 . Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004 Apr;
- 35 . Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*. 1999;
- 36 . Pant H, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Fungalspecific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;
- 37 . Weschta M, Rimek D, Formanek M, Podbielski A, Riechelmann H. Effect of nasal antifungal therapy on nasal cell activation markers in chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 2006;
- 38 . Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, Montone KT, Hwang P, Lanza DC. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 1998;
- 39 . Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW. The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2002;
- 40 . Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, Montone KT, Orlandi R, Kennedy DW. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope*. 2000; 41 . Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope*. 2003
- 42 . Greisner WA, 3rd, Settiple GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;

- 43 . Raynal M, Peynegre R, Beaudru R, Coste A. [Sinus mucocoeles and surgery in iatrogenic diseases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1999 May;
- 44 . Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde populationbased study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;
- 45 . Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: A crosssectional, case-control study. *Allergy.* 2005;
- 46 . Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope.*1991
- 47 . Drake-Lee A. Nasal polyps. In: Mygind N, Naclerio RM, editor. *Allergic and non-allergic rhinitis.* Copenhagen: Munksgaard; 1993.
- 48 . Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology.* 2002;
- 49 . Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol.*2002
- 50 . Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;
- 51 . Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy.* 1971;
- 52 . Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy.*1983
- 53 . Kern R, Schenck H-P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy.* 1993;
- 54 . Pepys J, Duveen GE. Negative skin tests in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol.* 1951;
- 55 . Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med.* 1984;
- 56 . Liu CM, Shun CT, Hsu MM. Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps. *Ann Allergy.* 1994;
- 57 . Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J.*2000
- 58 . Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol.*1999
- 59 . May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. *Hno.*2000
- 60 . Settipane GA. Benefit/risk ratio of aspirin. *NES Allergy Proceedings.* 1981
- 61 . Karjalainen J, Joki-Erkkila VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy.* 2003 May; 62 . Yea SS, Yang YI, Park SK, Jang WH, Lee SS, Seog DH, et al. Interleukin-4 C-590T polymorphism is associated with protection against nasal polyps in a Korean population. *Am J Rhinol.* 2006Sep-Oct;

- 63 . Mareh MM Washburn A. Paranasal sinuses from birth to late adolescence. Clinical and roentgengraphic evidence of infection. Am J Dis Child. 1940
- 64 . Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ilkko E, Tapiainen T, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. Pediatrics.2003
- 65 . Van Buchem FL, Peeters MF, Knottnerus JA. Maxillary sinusitis in children. Clin Otolaryngol. 1992
- 66 . Kakish KS, Mahafza T, Batieha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary care centers. Pediatr Infect Dis J. 2000 Nov;
- 67 . Chen Y, Li WX, Yu SZ, Qian WH. Chang-Ning epidemiological study of children's health: I: Passive smoking and children's respiratory diseases. Int J Epidemiol. 1988
- 68 . Incaudo GA. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis and sinusitis during pregnancy and lactation. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2004
- 69 . Sih T. Correlation between respiratory alterations and respiratory diseases due to urban pollution. Int J Pediatr Otorhinolaryngol.1999
- 70 . Kvaerner KJ, Tambs K, Harris JR, Mair IW, Magnus P. Otitis media: relationship to tonsillitis, sinusitis and atopic diseases. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1996 Apr;
- 71 . Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Gorski NP, Jakubczyk I. Cystic fibrosis in rhinologic practice. Am J Rhinol. 2002
- 72 . Sivasli E, Sirikci A, Bayazyt YA, Gumusburun E, Erbagci H, Bayram M, et al. Anatomic variations of the paranasal sinus area in pediatric patients with chronic sinusitis. Surg Radiol Anat.2003

Трета глава:

ВРЪЗКА НА ХРОНИЧНИЯ РИНОСИНУИТ С ИЛИ БЕЗ НОСНИ ПОЛИПИ С ДОЛНИТЕ ДИХАТЕЛНИ ПЪТИЩА

Христо Златанов, Венцислав Цветков, Самуил Милев

Катедра по УНГ болести, ВМА - София

1. Въведение

Поради стратегическото си разположение на входа на въздушните пътища, носът играе важна роля в хомеостазата на въздушните пътища. Чрез затоплянето, овлажняването и филтрирането на влизащия въздух, носът е от основно значение за защитата и хомеостазата на долните дихателни пътища. Носът и бронхите са свързани анатомично, покрити са с псевдо-многослоен дихателен епител и са снабдени с арсенал от вродени и придобити имунни механизми. Не е трудно да си представим, че заболявания на носа, които водят до запушването му могат да дадат начало на заболявания на долните дихателни пътища при предразположени пациенти. При хроничен синусит с носни полипи може да се развие пълно блокиране на носното дишане и така да се избегнат носните функции важни за предотвратяване на

заболявания на долните дихателни пътища. Въпреки това е явно, че назо-бронхиалното взаимодействие не се ограничава само до бронхиално отражение на нарушеното кондициониране на въздуха в носа. Изглежда, че носът и бронхите взаимодействат чрез механизми като нервни рефлекс и системни пътища. Бронхоконстрикцията след излагане на носа на студен въздух предполага, че нервни рефлекс свързват носа и белите дробове. Наскоро е предложен системния характер на взаимодействие между носа и бронхите. Наистина много възпалителни заболявания на горните дихателни пътища показват системна имунологична компонента включваща кръвната система и костния мозък. В допълнение е възможно и генетични фактори да имат роля в изявата на носни и/или бронхиални заболявания. Въпреки факта, при неврологично увредени пациенти може да има аспирация на носно съдържимо, не е ясно дали микро-аспирацията на носно съдържимо играе роля за развитието или тежестта на бронхиалното заболяване.

2. Астма и хроничен риносинусит без носни полипи

Бронхиалната астма се смята за коморбидно състояние на хроничния риносинусит (ХРС). В някои центрове около 50% от пациентите с ХРС имат клинично изявена астма. Интересно е, че повечето от пациентите с ХРС, които не съобщават, че имат астма имат бронхиална хиперреактивност при тест с метахолин. Други докладват, че 60% от пациентите с ХРС имат и заболявания на долните дихателни пътища, изследвани чрез анамнезата, белодробни функционални тестове или тестове с хистаминова провокация. От друга страна много често при пациенти с астма се докладват синоназални симптоми, достигащо до 80% в някои проучвания. Радиологично изследване на синусите е показало задебеляване на мукозата в синусите при до 84% от пациентите с тежка астма. Въпреки това тези епидемиологични и радиологични данни трябва да се интерпретират с повишено внимание, т.к. те могат да отразяват значителна грешка в проучването свързана с насочването на пациенти към съответните центрове.

Понастоящем се смята, че ХРС има многофакторна етиология, като индивидуални фактори като анатомия, локална защита и имунологични фактори действат взаимосвързано с микробни фактори и фактори на средата при развитието на хроничния характер на заболяването. Хистопатологичните характеристики на ХРС и астма в голяма степен се припокриват. В лигавицата на пациенти с ХРС и астма се открива хетерогенно еозинофилно възпаление и данни за ремоделиране на въздушните пътища, като излющване на епитела и задебеляване на базалната мембрана. Цитокинните характеристики в синусните тъкани на пациенти с ХРС много наподобяват тези на бронхиалните тъкани при пациенти с астма, което обяснява наличието на еозинофилия и при двете състояния. Поради това протеините водещи до дегранулация на еозинофилите могат да доведат до увреждане на околните тъкани и да предизвикат развитие на симптоми там където те се намират в дихателните пътища. Лаважи от пациенти с ХРС показват, че еозинофилите са доминиращия клетъчен вид както в носни, така и в бронхоалвеоларни лаважи от подгрупата на пациенти с ХРС и астма. Въпреки сходствата в патофизиологията синусита е бил етиологично свързан с

бронхиална астма и обратното. Както в случай на алергично възпаление на дихателните пътища, синусита и астмата могат взаимно да се повлияват и усилват чрез системния път на взаимодействие, включващ интерлевкин (IL)-5 и костния мозък. Както при ХРС, така и при алергична астма, в кръвта се откриват сходни проинфламаторни маркери. Наскоро, назалното приложение на ентеротоксин В от *Staphylococcus aureus*, е показало, че води до засилване на индуцираната от алерген бронхиална еозинофилия в модел с мишки. Тук контактът на лигавицата с ентеротоксин В води до системно отделяне на цитокини типични за Т хелпери 2 IL-4, IL-5 и IL-13, което води до влошаване на експерименталната астма. Въпреки това взаимодействието между риносинуит и астма не винаги е клинично изявено, като Ragab et al. не откриват връзка между риносинуита и тежестта на астмата. Въпреки това, пациенти с астма показват повече изменения при КТ изследване от пациенти без астма, и КТ измененията при пациенти с тежка астма имат връзка с еозинофилията в храчките и белодробната функция.

Ендоскопската синус хирургия (ESS) при ХРС има за цел да облекчи синоназалните симптоми, но също така подобрява бронхиалните симптоми и намалява лекарствената употреба при лечение на бронхиална астма. След среден период на проследяване от 6,5 години 90% от пациентите с астма докладват, че имат подобрене на астмата в сравнение спрямо преди ESS, с понижение на астматичните атаки и използването на лекарства за астма. Също така при деца с ХРС и астма синусната хирургия подобрява клинични ход на астмата, отразено с намален брой на хоспитализациите по повод астма и пропуснати дни от училище. От едни автори е докладвано подобрене на белодробната функция след ESS при пациенти с астма и ХРС, а от други е отречено. За отбелязване е, че не всички проучвания показват полза от ESS за астмата. Причината за това несъответствие в резултатите от различни проучвания е свързано с хетерогенността и малкия брой пациенти включени в тези проучвания и разликите в изследваните крайни параметри. Интересно е, че наличието на заболяване на долните дихателни пътища може да има негативен ефект по отношение на резултатите след ESS. Резултатите след ESS са значително по-лоши в групата с пациенти с астма в сравнение с групата с пациенти без астма. Лоши резултати след ESS също така са докладвани и при пациенти с астма свързана с аспирин. От друга страна други автори докладват, че астмата не представлява прогностичен фактор за лоши резултати след първична или ревизионна ESS. В серия от 120 пациенти подложени на ESS, Kennedy докладва, че астмата не повлиява резултата след ESS, когато се сравняват пациенти с еднакво по тежест заболяване на синусите, освен при най-тежко болните пациенти, при които астмата повлиява неблагоприятно резултата.

До скоро не са провеждани добре организирани клинични проучвания, които да покажат, че има положителен ефект за астмата от медикаментозно лечение за ХРС. Ragab et al. публикуват първото рандомизирано проспективно проучване сравняващо оперативното и медикаментозното лечение при 43 пациента с ХРС с/без носни полипи (НП) и астма. Медикаментозното лечение се състои в 12 седмичен курс на лечение с еритромицин, промиване на носа с алкални разтвори и приложение на интраназални

кортикостероидни препарати последвани от интраназални кортикостероидни препарати съобразени с клиничния ход на заболяването. Групата с хирургично лечение е подложена на ESS последван от 2 седмичен курс на лечение с еритромицин, промиване на носа с алкални разтвори и интраназални кортикостероидни препарати, 3 месеца на промиване на носа с алкални разтвори и приложение на интраназални кортикостероиди, последвани от интраназални кортикостероидни препарати съобразени с клиничния ход на заболяването. Както медикаментозния, така и хирургичния курс на лечение на ХРС са свързани със субективно и обективно подобрене в състоянието на астмата. Интересно е, че подобренето в симптомите в горните дихателни пътища корелира с подобрене на симптомите и контрола на астмата.

3. Астма и ХРС с носна полипоза

Седем процента от пациентите с астма имат носни полипи и при неатопична астма и астма с късно начало полипите се диагностицират по-често (10-15%). Астма индуцирана от аспирин е клиничен синдром характеризиращ се с триадата от свръхчувствителност към аспирин, астма и носна полипоза и има изчислена честота от 1% в общата популация и 10% сред астматиците.

При пациенти с носна полипоза се открива по-висока честота на колонизация на носа от *Staphylococcus aureus* и наличие на специфични IgE насочени срещу ентеротоксини на *Staphylococcus aureus*. Интересно е, че честотата на колонизация и наличие на IgE в тъканите на носните полипи са повишени при пациенти с носна полипоза и астма или свръхчувствителност към аспирин. Чрез тяхната активност като суперантигени ентеротоксините могат да активират клетките медиращи възпаление по антиген-неспецифичен начин. И наистина, приложението в носа на ентеротоксин от *Staphylococcus aureus* може да утежни експериментална алергична астма. Освен бактериалните ентеротоксини, Ponikau et al. докладват за потенциално важната роля на гъбични причинители, по-специално *Alternaria*, за развитие на хронично заболяване на синусите с носна полипоза. Чрез тяхната способност да водят до дегранулация на еозинофилите, *Alternaria* могат да допринесат за възпалителния спектър на ХРС с/без носна полипоза и астма.

Досега не са проведени добре организирани клинични проучвания за ефектите на медикаментозната терапия върху носната полипоза и астма. Поради това е оправдано провеждането на добре изградени проучвания с кортикостероиди за интраназално приложение, антибиотици за перорално приложение, ваксини или терапия с антилевкотриени при пациенти с носна полипоза и астма. След ESS по повод НП при пациенти с астма се забелязва значително подобрене във функцията на белите дробове и намаление на употребата на системни кортикостероиди, като трябва да се има предвид, че това не е така в случаите на астма чувствителна към аспирин. В малки проучвания с пациенти с НП ендоскопската синус хирургия не повлиява състоянието на астмата. Въпреки това носното дишане и качеството на живот се подобряват при повечето пациенти.

4. ХОББ и риносинусит

До 88% от пациентите с ХОББ, които се обръщат за лечение към университетски центрове може да имат симптоми с произход от носа, най-често – ринорея. Симптомите с произход от носа при пациенти с ХОББ кореспондират с цялостно понижение на качеството на живот. За сега няма повече информация за назобронхиалното взаимодействие при пациенти с ХОББ.

Литература:

1. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol* 2001;30(2):93-7.
2. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the “top 10” physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med* 2003;45(1):5-14.
3. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3 Pt 1):408-14.
4. New guidelines for sinusitis target prescribing practices. *Dis Manag Advis* 2004;10(3):27-30.
5. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(1 Suppl):1-45.
6. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S1-68.
7. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 1996;312(7023):71-2.
8. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *Bmj* 1999;318(7183):593-6.
9. Bachert C, Hormann K, Mosges R, Rasp G, Riechelmann H, Muller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003;58(3):176-91.
10. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (5 Suppl):S147-334.
11. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: consensus meeting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(1):31-4.
12. Winstead W. Rhinosinusitis. *Prim Care* 2003;30(1):137-54.
13. Slavin RG. Nasal polyps and sinusitis. *Jama* 1997;278(22):1849-54.
14. Sturgess JM, Chao J, Wong J, Aspin N, Turner JA. Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease. *N Engl J Med* 1979;300(2):53-6.
15. Bhattacharyya NL. The role of infection in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2(6):500-6.
16. Zacharek MA, Krouse JH. The role of allergy in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11(3):196-200.
17. Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol* 2002;27(1):11-7.
18. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol* 1997;22(1):47-51.
19. Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):342-9.
20. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 1996;23:48-56.

Четвърта глава:

АЛЕРГИЧЕН ФУНГИАЛЕН РИНОСИНУИТ

Асен Куцаров

Катедра по УНГ болести, Медицински Университет, Плевен

Алергичният фунгиален риносинусит (AFS) е добре изучено заболяване, благодарение на клинично-патологични изследвания и признато в САЩ като форма на хроничен риносинусит (ХРС) с носна полипоза. AFS е открит за първи път като самостоятелно заболяване, характеризиращо се с дебел и тъмен (черен) секрет изпълващ параназалните синусите на някои пациенти, наподобяващо бронхо-пулмоналната аспергилоза [17, 30, 35]. Елементи от диагностиката и лечението на AFS все още будят противоречия, въпреки многото години на изследване на това заболяване.

Широко приет критерий за диагностицирането на AFS е "алергичния муцин". Въпреки това, някои изследователи отбелязват, че в някои случаи в алергичния муцин, отстранен от синусите не се установяват фунгиални елементи. Тези случаи се означават като "AFS-подобен синдром"[1,6]. Ferguson [11] предлага терминът "еозинофилен муцин риносинусит"(EMRS), които да описва случаи, в който фунги не се идентифицират цитологично. При някои пациенти с клинични характеристики на AFS, може да има фунгиални елементи в алергичния муцин, но да липсва алергия към тях [32]. В доклада на Ronikau и сътр.[33] предполага, че повечето, ако не всички пациенти с хроничен риносинусит имат свръхчувствителност към фунгите, което може да бъде доказано при изследване на носен секрет. AFS е хиподиагностицирано заболяване, поради клиничното му сходство с другите форми на ХРС. Това наложи в САЩ да се създаде подходяща класификация на ХРС с носна полипоза.

Клинично-патологичното разграничаване на AFS от други форми на EMRS изисква по-задълбочени проучвания. Алергията може би не е единствена причина за развитието на AFS. Други механизми, като имунологични, анатомични и физически фактори са необходими за AFS [26]. Съществуват все още много нерешени въпроси относно класификация, патогенезата и диагнозата на AFS, което има важно значение за правилното лечение. Лечебния подход в момента е много противоречив, като правилното лечение до голяма степен зависи от създаване на по-добри методи за отдиференцирането на AFS от други форми на ХРС с носна полипоза.

Епидемиология и микробиология

AFS е най-честата форма на фунгиален риносинусит. AFS представлява около 12.7% от оперираните случаи на ХРС в САЩ [9, 15]. Климатичните особености (висока влажност, фунгиална експозиция) до голяма степен определят високото разпространение на това заболяване в южните щатове и басейна на Мисисипи [12]. Заболяването е разпространено в целия свят, като съществуват микробиологични разлики между отделните континенти. От AFS страдат предимно юноши и младите хора [26].

Възрастни пациенти с клинична картина на AFS, много вероятно страдат от друга форма на EMCRS синдром. Засегнатите пациенти са имунокомпетентни атопици

[9, 39]. Алергичен ринит и бронхиалната астмата са често придружаващи заболявания. AFS пациентите имат алергия, която трябва да бъде доказана с кожно-алергични проби или ин витро тестове. Около две трети от пациентите имат анамнеза за алергичен ринит [22].

Aspergillus първоначално се смята за причинител на AFS. По задълбочени проучвания направени в САЩ доказват наличие на редица редове фунги от сем. Dematiaceae в слузта на AFS [9, 24]. Тези данни довеждат до промяна на понятието "алергичен аспергилозен синусит" в AFS. В поредица от проучвания на AFS и неалергичен еозинофилен фунгиален риносинусит от други части на света, *Aspergillus* е най-често установения род фунги [16, 36, 41].

Клинична картина

Пациенти с AFS имат симптоми, които не се различават от тези на ХРС. Те са на лице от много месеци дори години, като се търси медицинска помощ при настъпване на пълна назална обструкция, главоболие, зрителни нарушения или лицева дисморфия. Симптомите са често едностранни. Пациенти могат да съобщят за тъмен, гъст носен секрет. Очни промени се наблюдават често, особено при по-млади пациенти [16, 21, 23, 26]. Болестта често е в напреднал стадий при поставяне на диагнозата. Назалната инспекция разкрива полипи, които са едностранно или двустранно. При назална ендоскопия между полипите се установява жълтеникав секрет. За диагностиката е важно изпитване за наличие на атопия и демонстрация на тип 1 свръхчувствителност. Това се установява чрез кожно-алергични проби или ин витро тестове за антиген-специфичен IgE. Освен за фунгиални антигени, пациента трябва да бъдат тествани за наличие на атопия към сезонни и целогодишни алергени. Не рядко при тези пациенти лабораторно се установява периферна еозинофилия и повишени общи IgE нива. Кожно-алергичното изпитване или RAST тестване обикновено демонстрира IgE медирана свръхчувствителност към много родове фунги и други антигени [26].

Диагностичните критерии за AFS

- ХРС с носна полипоза
- Фунгиална алергия
- Алергичен муцин
- Фунги установени цитологично
- Характерни компютърно-томографски (КТ) данни

Диагностика

За поставяне на диагнозата AFS се изисква комбинация от клинични, рентгенографски, микробиологични и цитопатологични белези. Затова диагнозата AFS не може да се постави точно след хирургическа намеса.

Важен критерий е наличието на алергичен муцин. Алергичният муцин е гъст, плътен с тъмно кафяв до черен цвят, наподобяващ много на мицетомата, но със съществени микроскопски различия. Микроскопски алергичния муцин се състои от мъртви и дегранулирани еозинофилите на фона на муцина и наличие на Шарко-Лейден кристали. Фунгиални хифи също могат да бъдат установени, но за тяхната идентификация е необходимо специфично оцветяване. Фунгиалните хифи са екстрамукозно разположени при AFS. Лигавицата и полипа обикновено е еозинофилно инфилтрирана. Много от пациентите с ХРС с носна полипоза са с алергичен муцин. Друг важен критерий е наличието на алергия към фунгите.

Класически и все още широко приети диагностичните критерии за AFS са описани от Bent and Kuhn и включват: тип 1 свръхчувствителност; назална полипоза; характерен КТ образ; еозинофилна слуз без фунгиална инвазия в синусната тъкан и положителна фунгиална култура от муцина евакуиран от синусите след операция [3]. Все още липсва ясна граница между AFS и ХРС с носна полипоза, което поддържа научни спорове и дебати.

Образна диагностика

AFS има характерен КТ и магнитно-резонансен образ. Това е от изключително важно за поставяне на диагнозата. КТ показва плътно засенчване на синусите с централни хипоехогенни зони, мукоцеле и ерозия на lamina papyracea. AFS причинява повече костни ерозии в сравнение с други форми на ХРС. Ghegan и сътр. установява, че 56% от случаи на AFS се представят с рентгенографски данни за ерозия на черепната основа или нахлуване към орбитата, докато подобни констатации са забелязали само в 5% от другите форми на риносинусит (най-вече от мукоцелета) [14]. Кембъл и сътр. [5] съобщават, че 50% от децата с AFS са с орбитална ерозия [21]. Костните ерозии при ХРС с носна полипоза е важна характеристика, която трябва да повиши подозренията за AFS. Магнитният резонанс (MR) обикновено не е необходим, но може да бъде направен при ЦНС или орбиталните усложнения. Независимо от това, AFS има характерен MR образ. На MR на синусите имат централна зона с ниска плътността T1 и T2-магнитен резонанс, съответстващ на алергичния муцин с периферна висока плътност, съответстваща на възпалената лигавица [2, 25, 45]. Докато КТ и MR изображения се считат за важни при поставянето на диагнозата AFS, окончателна диагноза изисква цитологично и хистологично изследване и други клинични данни.

Патофизиология

Свръхчувствителността към фунгите се смята за основа на патогенезата на AFS, но характерът на тази свръхчувствителност все още се дебатира. Доминиращата теория, обясняваща патогенезата на AFS е приет от модела за патогенезата на бронхо-пулмоналната аспергилоза [26]: комбинация от тип 1 и тип 3 свръхчувствителност към фунгиални алергени причиняват възпаление [39]. Тази парадигма бе подкрепено от Асоциацията на клиницистите и се дължи на доказването на алергия и откриването на повишени серумни нива на общи и фунгиални антиген-специфични IgE и IgG при пациенти с AFS [22, 43]. При повечето от пациентите с AFS се откриват фунгиално-специфични IgE в алергични муцин [7]. Повишените нива на фунгиални специфични IgG3 са също установени при това заболяване. Едно скорошно проучване на пациенти с

EMCRS включително AFS установи, че повишените фунгиално специфични IgG3 е отличителна черта на серологични EMCRS. Нивата на IgE могат да бъдат използвани за разграничаване на EMCRS от AFS [31]. На лице е алергична и неалергична фунгиална свръхчувствителност. Патофизиологичните механизми в AFS са вероятно много сложни, като не само тип 1 свръхчувствителност е определяща. Оказва се, че AFS се развива при предразположени пациенти в комбинация с локални анатомични особености и определени факторите на околната среда [26]. Фунгите попадайки върху носната и синусни лигавици предизвикват възпалителен отговор. Това възпаление индуцира образуването на полипи и натрупването на алергични муцин. Натрупаните фунги стимулират имунната система, което води до порочен кръг. С течение на времето се развива масивна полипоза и фунгиални мукоцелета, нарушаващи синусназлната анатомия.

Лечение

След широкото признаване, че AFS не е форма на инвазивния фунгиален риносинусит, агресивната хирургия и токсични антифунгални лекарства са заменени с ендоскопска хирургия и медикаментозно лечение, насочени към ограничаване възпаление и намаляване на фунгиалния антиген в носа. AFS се счита като неинвазивна, имунологично медирана свръхчувствителност към фунги.

Лечебен подход на AFS

- Ендоскопска синус хирургия
- Промивки с физиологичен разтвор
- Назални кортикостероиди
- Системни кортикостероиди
- Антилевкотриени
- Имунотерапия
- Антифунгални

Хирургия се изисква първоначално в почти всички случаи на AFS. Ендоскопската хирургия е достатъчна за премахването на полипозно променената лигавица, евакуиране на муцина и улеснение на дренажа [26]. Външни оперативни достъпи не са необходими, освен в редки случаи. Непълната хирургия, със запазване на клетки изпълнени с алергични муцин е рисков фактор за ранни рецидиви[27].

Хирургичното лечение на AFS е абсолютно задължително, за да предотврати или забави рецидива на заболяването.

Разнообразие от консервативни форми на терапия целят да подтиснат възпалението, предотвратят натрупването на алергичен муцин и подобрят синусния

дренаж. Системната противовъзпалителни медикаменти са задължителни в лечение на AFS.

Системни стероиди са най-добре проучени и доказано ефективни при AFS [19, 38]. Дадени в кратки курсове предоперативно намаляват обема на полипозата и намаляване на кървене по време на операцията [26]. Системни кортикостероиди приложени непосредствено след операцията предотвратяват рецидивите [42]. Продължително лечение със системни стероиди може да предотврати порочния цикъл на лигавичното възпаление при AFS, но идеалната дозировка и курс на лечение са все още не е установена.

Антилевкотриеновите медикаменти не са добре проучени, но са привлекателна група поради тяхната безопасност и стероид-съхраняващия им ефект [37].

Други противовъзпалителни средства са макролидни антибиотици. Смята се, че може би имат ефективност, но липсват убедителни данни [40].

За съжаление все още няма схема на приложение на системни противовъзпалителни медикаменти, която е доказано високо ефективно по отношение на статуса и превенция на рецидивите след хирургия.

В допълнение към системно лечение, локално лечение също има важно място. То включва: назални кортикостероиди, промивки с физиологичен разтвор и антифунгиални средства [4, 34].

Назалните стероиди имат минимален профил на странични ефекти и са ефективни за супресия на възпалението и намаляване размера на носните полипи. Някои автори препоръчват да се използват до три пъти по-високи от обичайната дози, за повишаване тяхната ефективност [19]. Антифунгиалното лечение понякога се използва при AFS в опит за намаляване на фунгиалната антигена експозиция в рамките на синусите [10, 19], но убедителни данни за ефективността им в AFS все още липсват. Антифунгиалната терапия не е широко приети, тъй като липсват доказателства, че е по ефективна от локалните стероиди или намалява нуждата от системни стероиди. Освен това тези медикаменти са с висока токсичност, което ограничава тяхното приложение. Необходими са допълнителни задълбочени проучвания относно приложението на локални и системно антифунгални средства.

Имунотерапия (ИТ) е друг подход на лечение, предложен за намаляване на зависимостта от системни стероиди при терапия на AFS. Основанията за това е факта, че AFS е IgE медиран процес. Folger и сътр. описват ефекта от приложението на ИТ при AFS пациенти и сравняват резултати с тези при контроли без имунотерапия. След 33 месечно приложение е установено, че ИТ пациентите имат подобрена ендоскопска находка на лигавицата, подобрена симптоматика, кратки курсове на орални стероиди (2 срещу 0) и по-малко нужда от назалните стероиди (73 срещу 27%) [13]. Въпреки, че това не е рандомизирано двойно сляпо проучване, тези резултати показват, важна роля на ИТ в лечението на AFS.

Идеалната терапевтична схема за AFS е индивидуална, основана на клиниката на болестта, възрастта на пациента, други медикаменти, които приема пациента и ефекта от лечението.

Въпреки комплексното лечение на пациентите с AFS рецидивите са чести. Kupferberg и сътр.. докладва високи проценти на рецидиви при пациенти лекувани оперативно без последващо консервативно лечение [20]. В доклади от други автори рецидивите са от 10 до 100% [26].

Назалната ендоскопия е най-добрият начин да се следи активността на заболяването. Други автори установяват, че мониторирането на IgE нива, може да се използва като прогноза за рецидив. Всичко това налага пациентите с AFS да се проследяват периодично за дълъг период от време.

Обобщение

AFS е заболяване на юношите и младите хора. Подобна на мукоцеле формация в синусите може да се използва като отличителен белег на AFS от други форми на ХРС с носна полипоза. Локални и системни стероиди са най-ефективните медикаменти за лечение на AFS. Повечето от пациентите с AFS изискват множество операции, поради високия рецидив на болестта.

Литература:

1. Allphin AL, Strauss M, Addul-Karin FW et al (1991) Allergic fungal sinusitis: problems in diagnosis and treatment. Laryngoscope 101:815–820
2. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C (2007) Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. Radiographics 27:1283–1296
3. Bent JP, Kuhn FA (1994) Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 111:580–588
4. Bent JP, Kuhn FA (1996) Antifungal activity against allergic fungal sinusitis organisms. Laryngoscope 106:1331–1334
5. Campbell JM, Graham M, Gray HC et al (2006) Allergic fungal sinusitis in children. Ann Allergy Asthma Immunol 96:286–290
6. Cody DT, Neel HB, Ferreiro JA et al (1994) Allergic fungal sinusitis: the Mayo Clinic experience. Laryngoscope 104:1074–1079
7. Collins M, Nair S (2004) Smith w, et al. role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. Laryngoscope 114:1242–1246
8. Dhiwakar M, Thakar A, Bahadur S et al (2003) Preoperative diagnosis of allergic fungal sinusitis. Laryngoscope 113: 688–694
9. Ence BK, Gourley DS, Jorgensen NL et al (1990) Allergicfungal sinusitis. Am J Rhinol 4(5):169–178
10. Erwin GE, Fitzgerald JE (2007) Case report:allergic bronchpulmonary aspergillosis and allergic fungal sinusitis successfully treated with voriconazole. J Asthma 44:891–895
11. Ferguson BJ (2000) Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathologic entity. Laryngoscope 110:799–813
12. Ferguson BJ, Barnes L, Bernstein JM et al (2000) Geographic variation in allergic fungal rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 33(2):441–449
13. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL, Mabry CS (1998) Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. Laryngoscope 108:1623–1627
14. Ghegan MD, Lee FS, Schlosser RJ (2006) Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFS) and non-AFS. Otolaryngol Head Neck Surg 134:592–595
15. Granville L, Chirala M, Cernoch P et al (2004) Fungal sinusitis: histologic spectrum and correlation with culture. Hum Pathol 35:474–481
16. Gupta AK, Bansal S, Gupta A et al (2005) Is fungal infestation of paranasal sinuses more aggressive in pediatric population? Int J Pediatr Otorhinolaryngol 70:603–608

17. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA (1983) Allergic aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 72:89–93
18. Killingsworth SM, Wetmore SJ (1990) *Curvularia/Drechslera* sinusitis. *Laryngoscope* 100:932–937
19. Kuhn FA, Javer AR (2000) Allergic fungal sinusitis: a four year follow-up. *Am J Rhinol* 14:149–156
20. Kupferberg SB, Bent JP, Kuhn FA (1997) Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117:35–41
21. McClay JE, Marple B, Kapadia L et al (2002) Clinical presentation of allergic fungal sinusitis in children. *Laryngoscope* 112(3):565–569
22. Manning SC, Holman M (1998) Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 108(10):1485–1496
23. Manning SC, Vuitch F, Weinberg AG et al (1989) Allergic aspergillosis: a newly recognized form of sinusitis in the pediatric population. *Laryngoscope* 99:681–685
24. Manning SC, Schaefer SD, Close LG et al (1991) Culture positive allergic fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:174–178
25. Manning SC, Merkel M, Kriesel K et al (1997) Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 107:170–176
26. Marple BF (2001) Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope* 111:1006–1019
27. Marple BF, Mabry RL (2000) Allergic fungal sinusitis: learning from our failures. *Am J Rhinol* 14:223–226
28. Marple B, Newcomer M, Schwade N, Mabry R (2002) Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: a 4- to 10-year follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127(5):361–366
29. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al (2004) Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131: S1–S62
30. Millar JW, Johnston A, Lamb D (1981) Allergic aspergillosis of the maxillary sinus (abstract). *Thorax* 36:710
31. Pant H, Kette FE, Smith WB et al (2005) Fungal-specific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 115:601–606
32. Pant H, Kette FE, Smith WB et al (2006) Eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis: clinical subgroups or a homogeneous pathogenic entity? *Laryngoscope* 116:1241–1247
33. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD (1999) The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 74(9):877–884
34. Rains BM, Mineck CW (2003) Treatment of allergic fungal sinusitis with high dose itraconazole. *Am J Rhinol* 17(1):1–8
35. Safirstein B (1976) Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest* 70:788–790
36. Saravanan K, Panda NK, Chakrabarti A et al (2006) Allergic fungal rhinosinusitis: an attempt to resolve the diagnostic dilemma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 173–178
37. Schubert MS (2001) Antileukotriene therapy for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 108(3):466–470
38. Schubert MS (2004) Allergic fungal sinusitis pathogenesis and management strategies. *Drugs* 64:363–374
39. Schubert MS, Goetz DW (1998) Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 102(3):387–394
40. Schubert MS, Goetz DW (1998) Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. II. Treatment and follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 102:395–402
41. Singh NN, Bhalodiya NH (2005) Allergic fungal sinusitis: earlier diagnosis and management. *J Laryngol Otol* 119: 875–881
42. Sohail MA, Al Khabori MJ, Hyder J et al (2004) Allergic fungal sinusitis: can we predict the recurrence? *Otolaryngol Head Neck Surg* 131:704–710
43. Stewart AE, Hunsaker DH (2002) Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127:324–332
44. Zieske LA, Kopke RD, Hamill R (1991) Dematiaceous fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 105:567–577
45. Zinreich SJ, Kennedy DW, Malat J et al (1988) Fungal sinusitis: diagnosis with CT and MR imaging. *Radiology* 169:439–444

ФУНГИАЛНО ИНДУЦИРАНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И ХРС С НОСНА ПОЛИПОЗА

Асен Куцаров

Катедра по УНГ болести, Медицински Университет, Плевен

Въведение

Всеки пациент с носна полипоза страда от хронично възпаление на горните дихателни пътища и има хроничен риносинуит (ХРС). Това хронично възпаление се дължи на увреждане епитела на носната и синусна лигавици от разнородни субстанции. Пораженията на мукозата наподобява до голяма степен тези при бронхиалната астма [23, 37]. Носната полипоза е резултат и се явява „краен” етап на тази хронична възпалителна реакция на горните дихателни пътища. Известни изключения от тази хипотеза са антрохоаналните полипи и полипите при кистичната фиброза.

Преобладаващите клетки, характеризиращи това хронично възпаление са еозинофилите (Ео).

Фунгите са сред нас.....

Фунгите индуцират еозинофилно възпаление на горните дихателни пътища и се локализируют в секрета покриващ лигавицата на дихателните пътища. Обикновено липсват в тъканите. Това не е фунгиална инфекция (подобна на инфекция причинена от други микроорганизми, инвазиращи лигавицата). Този факт служи за разграничаване на неинвазивните от инвазивните (при имунокомпроментирани пациенти) фунгилани риносинуити.

За идентифициране на фунги в назалния секрет се използват високо специфични техники за събиране на оптимално количество назален муцин. [1, 21]. Използвайки тези методи, се доказват фунги в слуз при 96% (N> 202) и 91,3% (N> 92) при пациенти с хронично еозинофилно възпаление на носната и параназалната мукоза [1, 21]. В допълнение, към това е установено наличие на фунги в почти всички здрави контроли. Фунгите са повсеместно разпространени. В действителност, фунги се намират в назалния секрет още след раждането в: 20% от новородените, 72% от децата на 2 месеца, и 94% на 4 месеца [17]. Внимателно събиране на назални муцин и правилното му обработване са от изключително значение за намиране на гъби. След оцветяване на предварително обработения муцин с Gomori methamine silver stain, фунги се визуализират в 82% (N> 101) от пациентите с хронична еозинофилна инфламация на горните дихателни пътища [1, 21]. С помощта на хитин - базирано имунофлуоресцентно оцветяване фунгиални елементи са открити в 100% изследваните болни [34]. Чрез тези съвременни техники, фунги се установяват в муцина на горните дихателни пътища при почти всички изследвани.

Други изследвания потвърждават наличието на фунгиална ДНК в тъкан от носни полипи ($N > 27$) от всички пациенти (100%) с хронично еозинофилно възпаление на мукозата на горните дихателни пътища [8]. Установена е статистическа разлика между пациентите и здрави контроли по отношение на *Alternaria* специфични ДНК. Направеното изпитване установи наличие на *Alternaria* специфични ДНК при всички пациенти и липса при здрави контроли [8]. Тези констатации по отношение на повсеместното присъствие на фунги се подкрепя и скорошно проучване на National Institute of Environmental Health Science, че на практика всички (пациенти и здрави контроли) са изложени на антигени на *Alternaria* в домовете си [29]. Въпреки подобряване на чувствителността на методите за идентификация, *Alternaria* се доказва в 40-50% от изследванията, което означава подобрене в сравнение с предишни проучвания, но все още липсва чувствителност в сравнение с последващи проучвания за *Alternaria* специфични ДНК [8,25,32].

Като заключение може да се каже, че благодарение на новите техники за откриване, на фунги, особено на *Alternaria* видове, те са налице в носните секрети в почти всички пациенти с назални полипи и нормални здрави контроли. Фунгите са навсякъде. Следователно, наличието на фунги не е диагностика на заболяването.

Фунгиален имуен отговор

От всичко казано до тук може да се заключи, че фунгите могат да индуцират хроничен еозинофилен възпалителен отговор при пациенти, но не при нормални здрави индивиди. Установено е, че някои пациенти с назална полипоза произвеждат специфични имуноглобулин от клас Е (IgE) срещу фунгите [6, 20]. Имайки предвид, че една IgE медирана реакция с експозиция на алергени е типична за алергичния ринит, но не и за назалната полипоза. В действителност, назална полипоза възниква независимо от наличието на IgE медирана (алергична) реакция [31].

Някои фунги, особено *Alternaria*, имат способността да предизвика симптоми на еозинофилно възпаление на дихателните пътища при липса на IgE медирана системна реакция [16]. По този начин, пациентите с хронично еозинофилно възпаление на горните дихателни пътища могат да имат IgE медирана свръхчувствителност към фунги, като придружаващо заболяване, но еозинофилна възпаление се дължи на друг патогенетичен механизъм, независим от IgE медирания.

Човешката имунна система разпознава фунгите в муцина на дихателните пътища (при пациенти само), като чужди. В резултат на това се продуцират цитокини, които стимулират косния мозък за продукция на Ео и последващата им миграция в носната лигавица. Цитокините активират еозинофилите. В допълнение, VCAM-1 е била идентифицирана в съдовия ендотел на пациенти с хронично еозинофилно възпаление на носа и синусите, и е необходим елемент за адхезия към съдовата стена, както и за миграцията на Ео в тъканта [11]. VCAM-1 се свързва с 4-VLA (антиген-4) на еозинофили, като по този начин предизвиква селективно сцепление и миграцията на еозинофилите от кръвоносния съд в тъканта [11]. IL-13 е цитокина пряко свързани с проявата на VCAM-1, независимо от това дали е алергичен или не пациента [10, 11]. Shin and al. доказа при пациенти с ХРС, изложена различни екстракти от фунги-особено *Alternaria*, периферни кръвни мононуклеарни клетки (PBMCs), които съдържат лимфоцити и антиген-представяне клетки произвеждащи големи количества на

интерлевкин-13 (IL-13). Това контрастира с липсата на IL-13 и PBMCs в здрави контроли, стимулирани с същите екстракти [32]. IL-13 синтеза в отговор на *Alternaria* може да засили проявата на VACM-1 от съдовите ендотелни клетки, което от своя страна улеснява "Ео миграция" от съда в тъканите на горните дихателни пътища [32]. Друг много важен е цитокини IL-5. Той е основен цитокин за Ео синтез, диференциация и активизиране. Установява се при пациенти с хронично еозинофилна възпаление на горните дихателни пътища, но не и в здрави контроли [4, 9, 19, 30, 33]. Пряка връзка на този интерлевкин с фунгите се предоставя отново в проучването на Shin and al. когато PBMCs от пациенти с ХРС, предизвикани IL-5 производство в 89% (N> 18) при излагане на *Alternaria* [32]. Когато *Alternaria* антигени са били изложени при 15 здрави контроли, няма доказано IL-5 производство [32]. Не е изненадващо, че повишени нива на специфични IgE за *Alternaria* са открити само в 28% (5 от 18) от тези пациенти. С други думи, повишени нива на IgE не корелира с повишени нива на IL-5 и не може да бъде обяснено на този етап. Наличието на еозинофили в неалергични пациентите [32]. Фактът, че този имунен отговор е бил открит в лимфоцити от периферна кръв е доказателство, че ХРС е системно заболяване.

Средните серумни нива на IgG специфични за *Alternaria* са увеличени пет пъти при пациентите, ХРС (N> 18) в сравнение със здрави контроли [32]. Тъй като IgG нивата, обикновено показват размерът на експозицията, тези резултати показват пряка връзка между излагането на *Alternaria* антигени и степента на имунната отговор и се измерват със сумата на IL-5 производство. До този момент се демонстрира, че фунгите и по-специално род *Alternaria* индуцира цитокинов отговор при пациенти ХРС (за разлика от здрави контроли), което е от решаващо значение за развитието на еозинофилно възпаление.

Деструктивната роля на еозинофилиите

Проучвания установяват, че Ео се намират в носния секрет. Това поставя и името му еозинофилен муцин [1, 21]. Хистохимични изследвания сочат, че Ео дегранулация се извършва в муцина не и в подлежащата лигавица [24]. Там те освобождава големи количества главен основен протеин (МВР), който е токсичен за дихателния епител и е в състояние да предизвика епителни увреждания установени при ХРС (със или без полип) [12, 13, 24, 37]. Епителните увреждания могат да предразположат пациенти с ХРС на вторични бактериални инфекции и остри екзацербации. По стари проучвания доказват натрупване на Ео в муцина на пациенти с ХРС, които наподобяват много тези струпвания около паразити [1,15, 21].

Имунологична защита

Фунгите се разполагат екстрамукозно. Те са големи микроорганизми и не могат да бъдат унищожени чрез механизмите на фагоцитозата. При пациенти с ХРС имунната система разпознава фунгите и генерира имунен отговор, който се осъществява чрез: 1. Ео екстравазация индуцирана от IL-13. 2. Ео активизиране и удължаване на живота дължащо се на синтез IL-5. 3. Ео миграция на фунги в носния секрет.

4. Ео групиране около фунгите и дегранулация, освобождавайки токсични протеини (МВР). По този начин се унищожават гъбички, като настъпва увреда и на дихателния епител. Тези факти са подкрепени и от имунохистохимични изпитвания, които демонстрират, групи от еозинофили около фунгите в рамките на муцина, свързани с

интензивна Ео дегранулация. In vivo проучвания сочат, че еозинофилите мигрират от лигавицата на дихателните пътища в муцина, насочено към фунгите при пациенти с ХРС.

Alternaria-индуцирана еозинофилна дегранулация

При пациенти с възпаления на горни и долни дихателни пътища освободените при дегранулация на Ео токсични протеини са с 60% повече от тези при здрави контроли [14]. Друго проучване установява CD11b- рецептор, чрез който Alternaria антигена се свързва с Ео и индуцират дегранулация [35]. Блокирането на този рецептор напълно премахва възможността на Ео дегранулация в отговор на Alternaria.

Проучвания на модели от мишки стимулиране с фунгиални антигени водят до еозинофилна възпаление на дихателните пътища, за разлика от неутрофило при бактериални стимули [18]. Посочените данни подкрепят ролята на фингите в ХРС, с или без носна полипоза и поставят въпроса за ролята на антифунгиалната терапия.

Докато някои проучвания демонстрират клинична полза от локално приложение на Амфотерицин Б, както и намаляване на носните полипи и еозинофилното възпаление, други проучвания не показват при всеки пациент подобрене. Посочените проучвания се различават по използваните дозировки, критерии за подбор на пациенти и по методите за измерване на резултата, което прави сравнението между тях невъзможно [2, 5, 22, 25, 27, 28, 36].

Докато назалното приложение на амфотерицин Б продължава да е в клинично изпитване, проучвания за приложение на системен антифунгиален интраконазол показват оптимистични резултати [26]. Наскоро публикувано рандомизирано контролирано проучване показва, че приложения през устата интраконазол от 400 мг / ден в продължение на 32 седмици при пациенти с тежка астма и фунгиална сенсibiliзация (установена чрез положителна кожно-алергична проба или положителни IgE RAST тест към фунги) демонстрира не само значително подобрене на симптомите на астмата, но и подобрене на ринологичните симптоми [3].

Обобщение

Фунгите се намират в носния секрет при пациенти с ХРС и здрави контроли. Те (особено Alternaria) индуцира производството на цитокини (IL-13 и IL-5), които имат решаващо значение за еозинофилното възпаление. Този имунен отговор е на лице при пациенти с ХРС, но не и при здрави контроли. Фунгите предизвикат еозинофилно възпаление на дихателните пътища при бозайници (мишки), за разлика от неутрофилното към бактериите. Те може да предизвикат еозинофилно възпаление на дихателните пътища и обструкция при пациенти. In vivo виво са установени Ео около фунгите в носния муцин при пациенти с ХРС с носна полипоза. Антифунгиалните медикаменти могат да намалят обема на носната полипоза, подобрят СТ находка и намалят нивата на IL-5 и маркерите на еозинофилно възпаление. Въпреки това, данните от подобни проучвания са противоречиви.

Литература

1. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K et al (2003) "Eosinophilic fungal rhinosinusitis": a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 113:264–269
2. Corradini C, Del Ninno M, Buonomo A, Nucera E, Paludetti G, Alonzi C, Sabato V, Schiavino D, Patriarca G (2006) Amphotericin B and lysine acetylsalicylate in the combine dtreatment of nasal polyposis associated with mycotic infection. *J Investig Allergol Clin Immunol* 16:188–193
3. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, Miles J, Morris J, Niven RM (2009) Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med* 179(1):11– 18. Epub 2008 Oct 23
4. Durham SR, Ying S, Varney VA et al (1992) Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/ macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 148:2390–2394
5. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, Cardesin A, Bachert C, van Zele TP, Dijkgraaf MG, Lund V, Fokkens WJ (2006) Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 118(5):1149–1156
6. Feger TA, Rupp NT, Kuhn FA et al (1997) Local and systemic eosinophil activation in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79:221–225
7. Gosepath J, Grebneva N, Mossikhin S, Mann WJ (2002) Topical antibiotic, antifungal, and antiseptic solutions decrease ciliary activity in nasal respiratory cells. *Am J Rhinol* 16(1): 25–31
8. Gosepath J, Brieger J, Vlachtsis K, Mann WJ (2004) Fungal DNA is present in tissue specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 18:9–13
9. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP et al (1998) GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy* 28:1145–1152
10. Hamilos DL, Leung DY, Wood R et al (1995) Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 96:537–544
11. Hamilos DL, Leung DY, Wood R et al (1996) Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 15:443–450
12. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR et al (1988) A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. The first study linking the damage in CRS to the eosinophilic inflammation *J Allergy Clin Immunol* 81(5 Pt 1):867–875.
13. Hisamatsu K, Ganbo T, Nakazawa T et al (1990) Cytotoxicity of human eosinophil granule major basic protein to human nasal sinus mucosa in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 86:52–63
14. Inoue Y, Matsuzaki Y, Shin S-H et al (2005) Non pathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol* 175:5439–5447
15. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ (2003) Biology of eosinophils. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Yunginger JW (eds) Middleton's allergy principles and practice, 6th edn. Mosby, Philadelphia, pp 305–332
16. Krouse JH, Shah AG, Kerswill K (2004) Skin testing in predicting response to nasal provocation with alternaria. *Laryngoscope* 114:1389–1393
17. Lackner A, Freudenschuss K, Buzina W et al (2005) Fungi: a normal content of human nasal mucus. *Am J Rhinol* 19:125–129
18. Lindsay R, Slaughter T, Britton-Webb J, Mog SR, Conran R, Tadros M, Earl N, Fox D, Roberts J, Bolger WE (2006) Development of a murine model of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134(5):724–730; discussion 731–732
19. Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR et al (1988) Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med* 167:219–224
20. Mabry RL, Manning S (1995) Radioallergosorbent microscreen and total immunoglobulin E in allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113:721–723
21. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB et al (1999) The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 74:877–884
22. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB (2002) Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 110:862–866
23. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM et al (2003) Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is it the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 112:877–882
24. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM et al (2005) Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 116:362–369

25. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H (2005) Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol* 115:125–131
26. Rains BM IIIrd, Mineck CW (2003) Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol* 17(1):1–8
27. Ricchetti A, Landis BN, Giger R, Zeng C, Lacroix JS (2002– 2003) Effect of local antifungal treatment on nasal polyposis. *Otorhinolaryngol Nova* 12:48–51
28. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zeng C, Lacroix JS (2002) Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 116:261–263
29. Salo PM, Yin M, Arbes SJ Jr et al (2005) Dustborne *Alternaria* alternate antigens in US homes: results from the National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol* 116(3):623–629
30. Sanchez-Segura A, Brieva JA, Rodriguez C (1998) T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 102:953–960
31. Sánchez-Segura A, Brieva JA, Rodríguez C (2000) Regulation of immunoglobulin secretion by plasma cells infiltrating nasal polyps. *Laryngoscope* 110(7):1183–1188
32. Shin S-H, Ponikau JU, Sherris DA et al (2004) Rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol* 114:1369–1375
33. Simon HU, Yousefi S, Schranz C et al (1997) Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 158:3902–3908
34. Taylor MJ, Ponikau JU, Sherris DA et al (2002) Detection of fungal organisms in eosinophilic mucin using a fluorescein-labeled chitin-specific binding protein. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127:377–383
35. Yoon J, Ponikau JU, Lawrence CB, Kita H (2008) Innate antifungal immunity of human eosinophils mediated by a beta 2 integrin, CD11b. *J Immunol* 181(4):2907–2915
36. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H (2004) Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 113(6):1122–1128
37. Wladislawsky-Waserman P, Kern EB, Holley KE, Eisenbrey AB, Gleich GJ (1984) Epithelial damage in nasal polyps. *Clin Allergy* 14:241–247

Пета глава:

ДИАГНОСТИКА НА ХРОНИЧНИЯ РИНОСИНУИТ

Диляна Вичева¹, Марио Милков²

¹**Катедра по Оториноларингология, Медицински Университет, Пловдив**

²**Катедра по Материалознание, Дентален Университет, Варна**

I. Оценка на симптомите на синусита

Субективната оценка на синусита е базирана на симптомите:

- запушване на носа, носна обструкция;
- секреция от носа, често мукопуrolентна;
- болки на лицето при натиск, главоболие;
- намаление или загуба на обонянието.

Освен тези локални симптоми има далечни и общи симптоми.

Далечните симптоми са фарингеални, ларингеални или трахеални дразнения, причиняващи възпаления на гърлото, дисфония и кашлица. Докато общите симптоми включват температура и физическа отпадналост. Индивидуалните модели на тези общи

симптоми са много. Симптомите принципно са едни и същи при персистиращ и интермитиращ риносинусит, както и при носни полипи, но модела на симптомите и интензивността на заболяването могат да бъдат различни. Остри форми на инфекции, както остри форми на гноевиден синусит могат да имат по-отчетливи и често по-изострени симптоми. Обикновените носни полипи могат да причинят постоянна носна обструкция, която може да създаде усещане като клапа, позволявайки по-добър поток от въздух в една посока. Паралелно с това, може да се появи чувство на натиск и пълнота в носа и околоносните кухини. Това е типично за етмоидалните полипи.

1. Субективна оценка на симптомите

Субективната оценка на симптомите трябва да се съобразява със силата на симптомите и продължението им. През последните десетилетия повече внимание е обръщано не само на симптомите, също така и на техния ефект върху качеството на живот на пациента. Оценката на субективните симптоми се прави като се използват въпросници или анкети, резултатите се записват в медицински дневник. Честотата на оценката зависи от целите на проучването: обикновено веднъж или два пъти на ден. Степента на сила на симптомите може да бъде оценена като се използват различни измервателни средства:

- Записани във вид на: обострени симптоми, средно леки симптоми или без симптоми;
- Записани като брой: от четири до нула;
- Записани с визуално-аналогова скала.

Термини като лек, среден или изострен може да включва: както оценка на силата на симптомите, така и оценка на неговата продължителност. Например: „средна изостреност на симптомите”, може да означава интензивен симптом, но само за кратко време, само за периода на записа или по-малко обострен симптом, но който продължава за по-голяма част от времето на периода на записа или по-малко обострен симптом, но който продължава за по-голяма част от времето на периода на записа. Продължаването на симптомите се определят като симптоматични или моменти в дадени времеви периоди. Например: като часове, по време за отчетния период или като ден през седмицата.

Асимптоматично състояние може да се приеме за постоянен резултат в повечето проучвания. Той дава възможността да се отчитат времеви периоди, например дни без симптоми, които могат отговорно да бъдат сравнени между пациенти, участващи в проучването и от проучване към друго проучване. Тези критерии са непостоянни и не винаги могат да бъдат сравнени, когато говорим за риносинусит, където симптомите могат да варират от един период в друг период. В многото случайно взети извадки на контролирани и перспективни проучвания за интервенция за синусит (алергичен или инфекциозен), тези методи за отчитане на симптомите са дали важни статистически резултати.

1.2. Валидиране (истинност) на оценката на субективните симптоми

Валидизацията на симптомите на риносинуита показват отношението при различаването на модалностите на заболяването и на повтаряемостта между показанията от един и същи пациент и между резултатите на различни пациенти.

1.3.1. Носна обструкция

Валидизацията на субективната оценка на назалната обструкция е направена чрез проучване на връзката между субективните и обективните методи за функционалната носна обструкция. Като цяло субективното усещане за запушен нос, обективизацията с риноманометрията и акустичната ринометрия показват добра връзка в голям брой проучвания, които доказват пациенти със структурни абнормалности, хиперреактивност на носната лигавица или инфекциозен ринит.

Но има проучвания, където тази връзка не се вижда. Вариациите на субективните оценки между различните пациенти предполага, че всеки нос е индивидуално калибриран, което прави сравнението между пациентите по-малко достоверно, но все пак значими.

1.4.1. Носни секрети

Техниките за обективна оценка на носните секрети не са така добри, колкото за носната обструкция. Прави се преброяване на издихванията на носа: използване на нова носна кърпа от преброен резервоар и събиране на използваните в найлон. Валидизирането на корелационните проучвания между обективно измерваната секреция (събиране и измерване на количеството на секрета - като капки чрез активна аспирация или с използване на хидроскопични хартиени лентички) и субективно измерване – все още не извършено.

1.5.1. Аномалии в обонянето

Хроничният риносинусит се асоциира с промените в обонянето. Това може да се дължи на муконазална обструкция в олфакторна ниша или дегенеративни причини в олфакторната функция, дължаща се на повтаряща се носна хирургия. Субективното оценяване на обонянето е често използван метод. Установява се, че субективните оценки значително корелират с обективния олфакторен праг и количествените тестове в нормалната популация, при пациенти с други заболявания.

1.6.1. Лицева болка и напрежение

Лицевата или двигателна болка, особено едностранна, се счита за предиктор на остър максимален синусит с наличие на течност при пациенти, суспектни максиларна пункция или интервенция. При хроничен риносинусит симптомите са по-дифузни и флукуирани

Градация на тежестта на риносинуита

Общото градиране на обострянния може да бъде получено чрез общите резултати за симптомите, които са сумирани от индивидуалните резултати на симптомите. Тези рейтинги често са използвани, но според старите проучвания за валидизация за измерване обструкцията на ринита, резултатите показват, че се касае за индивидуални симптоми и те не трябва да бъдат сумирани в общ сумарен резултат, а по-скоро в общ рейтинг или в градация на състоянието на пациента.

Qo2 методът представлява въпросници, които измерват общите симптоми на риносинуита и влиянието им върху ежедневието на пациента. Редица експерти са изследвали носната провокация с хистамин или метахолин и са тествали муконазалната хиперактивност на лигавицата. Тестовите са диференцирали субпопулация със статистическо значение, но тези тестове не са постигнали еквивалентни позиции в оценките за обостреността на риносинуита.

2. Обективни методи

2.1. Предна риноскопия

Предната риноскопия сама по себе си не е достатъчна, но остава първата стъпка за поставяне на диагноза - риносинуит при пациент с такова заболяване.

2.2. Ендоскопия

Тя може да бъде извършена с или без деконгестия. Носната ендоскопия обективизира носни полипи, оток на лигавицата, секрети, постоперативни крусти и др. абнормалитети на носната геометрия. Освен диагностична, тя има и лечебна функция, тъй като се извършва функционална ендоскопска хирургия на носната лигавица.

2.3. Назална цитология, биопсия и бактериология

Положителна носна натривка може да помогне за етиологията на болестта, но отрицателната натривка не спомага за поставяне на диагнозата. Предимството е, че е евтина технология, но не се използва рутинно, особено при носни полипи. Биопсиите основно са насочени, за да изключи неоплазия и васкуларизация. Няколко микробиологични проучвания са показали положителни проби взети от средния носов ход под ендоскопски контрол, който след вземане на секрет води до потвърждение постоянна флора и до податливостта му спрямо насочена терапия.

2.4. Образни изследвания

Обикновените рентгенови снимки на синусите са нечувствителни и имат ограничена полза за диагностика за риносинуита поради броя на фалшивите положителни и отрицателни резултати. Поради нечувствителността и неточността на този метод, той се счита за несигурен при диагностиката на риносинуита.

Компютър-томографията е образен метод, който ясно и точно показва анатомичните вариации на синусите, позиция на носни конхи и клетъчни структури, промени в синусите и т.н. Този метод се счита за „златен стандарт“ за диагностика на

хроничния риносинуит. MRI не е основен метод или най-важния образец за диагностика при хроничен синусит. Обикновено се прилага за изследване на неоплазми.

2.5. Мукоцилиарна функция, назо-мукоцилиарен клирънс

Използването на захарин, оцветител или радиоактивни частици за измерване на транзитното мукоцилиарно време е въведено от 30 години. То позволява при промени в носната лигавица да се разпознаят ранните промени на риносинусната хомеостаза. И има предимството да отчита функцията на цялата цилиарна система. Ако обаче времето се удължи, не може да се направи разлика между първите или последващите причини на цилиарната дисфункция.

2.6. Честота на цилиарния ритъм

Специални изследвания на цилиарната дейност се правят с микроскоп за фазов контраст с фотометрична клетка. Той е използван в неколнократни проучвания за оценяване на терапевтичната полза. Тази техника съществува само в няколко центъра и затова в по-голямата си част резултатите са експериментални.

2.7. Електронна микроскопия

Използва се за доказване или потвърждение на наличието на специфични унаследени заболявания на вродена цилиарна дискинезия.

3. Носно дишане

3.1. Носен инспираторен обем

Този евтин, бърз и лесен тест е полезна оценка за въздушния поток. Измерват се двете носни кухини едновременно. Има малко значение за риносинуита. Използва се, за да оцени общото намаление на носните полипи и можем да го сравним с риноманометрията.

3.2. Носно съпротивление

Измерването на носното съпротивление чрез оценка на носната секреция под постоянно налягане има ограничена полза при хроничния синусит и полипите. Може да се използва за доказване на подобрението на носната обструкция след консервативното лечение или оперативна интервенция.

3.3. Акустична ринометрия

Обективизацията на носната геометрия с помощта на акустичната ринометрия, позволява количествено измерване на носните половици в определени точки с техните обеми. Тя отчита малки промени на носната анатомия в резултат на хирургическа интервенция или реакцията на носната лигавица в резултат на консервативното лечение.

3.4. Риностереометрия

Риностереометрията измерва леки промени в муконазалния оток, особено на долна носна конха и за това не е приложим метод при хроничен риносинусит и носни полипи.

4. Олфакторен тракт

4.1. Тестване на олфакторен праг

Изчисляването на олфакторните прагове, чрез поднасяне на серия разтвори от чисти аромати са използвани в поредица от клинични проучвания. Най-често се използват мостри с различни аромати, които отчитат обонянieto. Такъв вид тест се използва при хроничен риносинусит и полипи. Извършват се множество експерименти с различни видове техники, за да се определи минималния олфакторен праг, но все още няма стандартизация на методите.

5. Качество на живот

През последното десетилетие повече внимание се обръща не само на клиничните симптоми, но и на качеството на живот на пациента. Интересно е, че обостреността на носните симптоми с Qo2 въпросниците, могат да помогнат за оценката на общото състояние или за оценката за симптомите на болестта.

Сравнението на пациентите, страдащи от хроничен риносинусит с други пациентски групи включва седем области:

- физиологични функции на организма
- болка
- общо здравословно състояние
- жизненост
- социални функции
- ролеви функции
- психично здраве

5.1. Специфични измервания, определящи статуса на заболяването

Публикувани са няколко специфични въпросника, които оценяват качеството на живот с хроничен синусит. В тези въпросници са представени следните симптоми:

- главоболие
- лицева болка при натиск
- носна обструкция
- постназална секреция

Повечето въпросници се концентрират върху продължителността на симптомите, а не на тяхната сила. Пред нас стои предизвикателството за създаване на точни и обективни въпросници в тази област, в които да бъдат изследвани всички симптоми на хроничния риносинусит. Измерването на качеството на живот е много нов метод, който оценява въздействието на болестта и ефикасността от лечението на ринолозите.

Литература:

1. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):S520-9.
2. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(3):209-14.
3. Bachert C, Van Cauwenberge PBL. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51(4):209-17.
4. Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir DL. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope* 2002;112(4):738-45.
5. Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998;12(6):383-8.
6. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, et al. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15(4):443-50.
7. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasrael Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(4):537-44.
8. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):837-42.
9. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. 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.
10. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996;17(5):243-9.
11. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59(1):17-21.
12. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 1971;29(12):631-4.
13. Gwaltney JM, Jr., Jones JG, Kennedy DW. Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. The International Conference on sinus Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;167:22-30.
14. Leggett JE. Acute sinusitis. When—and when not—to prescribe antibiotics. *Postgrad Med* 2004;115(1):13-9.
15. Lindbaek M. Acute sinusitis: guide to selection of antibacterial therapy. *Drugs* 2004;64(8):805-19.
16. Williams Jr JW, Aguilar C, Cornell J, Chiquette E, Dolor RJ, Makela M, Holleman DR, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4).
17. Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, Heikkinen R, Revonta M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinology* 2003;41(1):37-43.

Шеста глава:

УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧНИТЕ РИНОСИНУИТИ И НОСНАТА ПОЛИПОЗА

Тома Аврамов, Силвия Вълчева

Катедра по УНГ болести, Медицински Университет, София

Усложненията при хроничните риносинусити и носната полипоза могат да се разделят на три групи /1/:

- А. Орбитални усложнения
- Б. Вътречерепни усложнения
- В. Костни усложнения

А. Орбиталните усложнения биват:

1. Оток на клепачите.
2. Периостит на на орбитата.
3. Субпериостален абцес.
4. Целулит на орбитата.
5. Абцес на орбитата.
6. Флегмон на орбитата.
7. Възпаление на очния нерв.
8. Тромбоза/ тромбофлебит / на синус кавернозус.

Едемът на клепачите / пресептален целулит/ е най - честото орбитално усложнение. Дължи се на фронтален синусит и /или етмоидит / предни етмоидални клетки/. По - силно е изразен откът на горния клепач, а рядко наблюдаваме изолиран оток на долния. Кожата на клепачите е зачервена като може да се наблюдава хемозис /оток/ и зачервяване на конюнктивата , но подвижността на очната ябълка и зрителната острота са запазени.

Периоститът на орбитата може да се развие при проникване на инфекцията по екзогенен път - при травма, по ендогенен път - по съседство от околните околоносни кухини и по кръвен път /2/. Когато между периоста и костта на орбитата се оформи гнойна колекция тогава говорим за субпериостален абцес. Възпалителният процес може да протече остро, подостро и хронично. При последните два типа на протичане трябва да имаме в предвид в диференциално-диагностично отношение туберкулозата и сифилистичната инфекция. Според локализацията си острия периостит може да бъде разположен в предните или задни отдели на орбиталната стена. При предните периостити и субпериостални абцеси инфекцията прониква от челния синус и предните етмоидални клетки. В отделни участъци на периоста се наблюдава зачервяване и инфилтрация на възпалителни клетки. Клепачите и конюнктивата в този участък са също зачервени, а очната ябълка избутана в противоположна посока. Задните периостити и субпериостални абцеси се дължат на инфекция проникнала от задните етмоидални клетки, сфеноидалния и максиларния синус. Клинично се характеризират с прояви на общо неразположение, висока температура, главоболие, гадене, левкоцитоза и повишено СУЕ, ограничена подвижност на очната ябълка и в някои случаи зрителни смущения.

Най-честа причина за развитието на подостър и хроничен периостит са туберкулозата и сифилиса. Инфекцията достига по кръвен път до орбитата. Туберкулозният периостит се развива най-често в долно-външния орбитален ръб, докато сифилистичният - в горновъншния орбитален ръб и за него е характерна нощната болка.

При целулита на орбитата инфекцията прониква най-често от задните етмоидални клетки. Водещи са екзофталма, отокът на клепачите и конюнктивата. Общото състояние на пациента е силно влошено, температурата достига до 39° С, има силно главоболие, левкоцитоза, гадене и повръщане /8/. Абцесът на орбитата се развива

като усложнение на периостите и субпериосталните абцеси в задните отдели на орбитата, при което инфекцията навлиза в ретробулбарната съединителна тъкан и се развива ограничено нагнояване. Към общите и локални симптоми на целулит се добавят ограничената подвижност на очната ябълка и отслабено зрение.

Флегмонът на орбитата е на тежкото усложнение при което рехавата съединителна тъкан е дифузно обхваната от гнойно възпаление. Заболяването се обуславя от инфекция преминала от задната група околоносни кухини, пробив на субпериостален абцес, ретробулбарен абцес и др. От локалните симптоми се наблюдават: оток и зачервяване на клепачите и конюнктивата, екзофталм, отслабено зрение и силно намалена до липсваща подвижност на очната ябълка. Когато инфекцията навлиза от сфеноидалния синус и достигне до *fissura orbitalis superior* и *foramen opticum* наблюдаваме синдрома на орбиталния връх. Той се характеризира с екзофталм, силно намалено зрение, болезненост, по - късно преминаваща в хипестезия или анестезия в зоните инервирани от първия клон на нервус тригеминус, а при засягане на *n. oculomotorius*, *n. trochlearis* и *n. abducens* се развива и офталмоплегия. При флегмона на орбитата, развиващ се вследствие на етмоидит водещ симптом е прогресивното намаление на зрителната острота. Целулитът, абцесът и флегмонът на орбитата могат да се разглеждат като три стадия на възпалителния процес /2, 3,4/.

Невритът на зрителния нерв се развива вследствие на токсично увреждане или пряко обхващане от възпалителния процес. Бива: остър - зрителната острота бързо намалява и хроничен остротата постепенно намалява, като се засягат цветоусещането и централното зрение, а периферното се запазва.

Тромбозата /тромбофлебитът/ на синус кавернозус настъпва при напредване на възпалителния процес и крие висок риск за живота на пациентите. Белег за развитието на заболяването е двустранната проява на симптомите. Общото състояние на пациентите в тежко до септично, силно главоболие, гадене и повръщане, от локалните симптоми се наблюдават офталмоплегия, силно снижаване на зрителната острота, едем и дилатация на папилите, мисловен дефицит и синдром на горната орбитална фисура /5,6,7/.

Оценката на тежестта на усложненията включва обстойно изследване от оториноларинголог, офталмолог и тънкослойна на орбитата и околоноските кухини. Пациент, при който независимо от масивната антибиотична терапия и дренаж на околоноските кухини се наблюдава снижаване на зрителната острота и влошаване на функцията на външните очни мускули или липса на подобрение на състоянието през първите 24 - 72 ч. подлежи на оперативна интервенция.

Б. Вътречерепни усложнения:

Вътречерепните усложнения могат да се проявят при всички усложнени остри и хронични синусити. Те са менингит /менингоенцефалит/, субдурална емпиема, епидурален абцес и мозъчен абцес. Етмоидитите, сфеноидитите и фронтитите са най-често отговорни за развитието им /9, 10, 11 /. Инфекцията прониква по кръвен път

главно венозен /тромбофлебит на съдовете свързани с околоносните кухини/ или по - рядко чрез директно разпространение на инфекцията /костни дефекти след травми, туморни процеси и др./. Към общото неразположение и прогресираща интоксикация се наблюдават симптомите на повишено вътречерепно налягане: главоболие, влошаващо се съзнание, температура до 39° C, гадене и повръщане, вратна ригидност. Когато инфекцията е във фронталните лобове, тя протича „тихо” единствено с картината на обща интоксикация и адинамия, а останалите симптоми са дискретно проявени, но състоянието на пациентите се влошава прогресивно. Вътречерепните усложнения се характеризират с висока смъртност независимо от провежданата масивна антибиотична терапия и хирургично лечение. То е сходно при различните вътречерепни усложнения. Чрез КТ с контраст се визуализира заболяването. В случаите на менингит се прави лумбална пункция и посевка за антибиограма. Прилаганите антибиотици задължително трябва да преминават гръбначномозъчната бариера. Независимо от големите успехи на медицината за предпочитане е превенцията на усложненията, отколкото тяхното лечение. Не трябва да се забравя, че смъртността достига 20 - 40 % при пробив на абцес във вентрикуларната система или мас ефект с компресия върху мозъчния ствол или херниране /12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19/.

В. Костни усложнения:

Остеомиелитът и остейтът се причиняват по - често от острия фронтален синусит отколкото от хроничния и могат да протекат с формиране на субпериостален абцес, така нареченият „ тумор на Пот”, описан за първи път от сър Пърсивал Пот /1760 г.20, 21/. Той описва оток на мускулатурата на челото с меко тестовата консистенция. Обикновено пациентът се оплаква от главоболие в челната област, субфебрилитет и има левкоцитоза. Инфекцията преминава най - често по кръвен път /ретрограден тромбофлебит /или по - рядко директно /ерозия, фрактура или дехисценция/. Чрез КТ се определя разпространението на процеса и се преценява дали няма вътречерепно усложнение. Радионуклеидното сканиране също се препоръчва както и във всички други случаи на остеомиелит и малигнен екстерна отит. Лечението включва масивна антибиотична терапия, дебридмант на засегнатите тъкани и след овладяване на възпалението закриване на получения дефект с остеопластично ламбо /22, 23/

Литература:

1. Stankiewicz JA, Newell DJ, Park AH. Complications of inflammatory diseases of the sinus. Otolaryngol Clin North Am 1993;26 :639-655.
2. Williamson- mobile FA. Disease of the orbit and its contents secondary to pathological conditions of the nose and paranasal sinuses. Ann R Coll Surg Engl 1954; 15: 46-64
3. Wald B, Pang D, Milmore GJ, Schramm VL. Sinusitis and its complications in pediatric patient. Pediatr Clin North Am 1981; 28 :777- 796.
4. Smith AF, Spenser JF. Orbital complications resulting from lesions of the sinuses. Ann Otol Rhinol Laryngol 1948; 57: 5-27.
5. Rood SR, Schramm VL., Masciotra NJ, DuBois P. Complications of acute and chronic sinus disease. Rochester MN : American Academy of Otolaryngology- Head and Neck surgery Foundation, Inc, 1982,32.

6. Osguthorpe DJ, Hochman M. Inflammatory sinus diseases affecting the orbit. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26 ;657-671.
7. Morgan PR, Mornison WV. Complications of frontal and ethmoid sinusitis. *Laryngoscope* 1980; 90: 661- 666.
8. Jackson K, Baker SRI. Clinical implications of orbital cellulitis . *Laryngoscope* 1986; 96: 568- 574.
9. Blumenfeld RJ, Skolnik EM. Intracranial complications of sinus disease. *Trans Am Acad Ophtalmol Otolaryngol* 1966; 70: 899-908.
10. Graney DO, Rice DH. Anathomy. In: Cummings CW, Fredericson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, editors. *Otolaryngology Head and Neck surgery*, @ nd ed St. Louis :Mosby, 1993: 901-906.
11. Fairbanks DF, Vanderveer TS, Bordley JE. Intracranial complications of sinusitis . In: English GM, editor. *Otolaryngology* Hagertown, Md: Harper & Row, 1979.
12. Glayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF Jr. Intracranial complications of paranasal sinusitis: A combined institutional review. *Laryngoscope* 1991; 101:234-239.
13. Couldwell WT. Surgery of anterior skull base. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26 ;673-693.
14. Maniglia AJ, Goodwin J, Arnold JE, Ganz E. Intracranial abscesses secondary to nasal, sinus, and orbital infections in adults and children. *Arch Otol Head Neck surgery* 1989; 115:1424- 1429.
15. Remmler D, Boles R. Intracranial complications of frontal sinusitis. *Laryngoscope* 1980;90: 1814-1824.
16. Sham MDM, Russel JA. The value of computed tomography in the diagnosis of intracranial abscess. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 214-220.
17. Shell GE. Sinogenic and otogenic brain abscess. *Otolaryngol* 1978; 7: 289-296.
18. Van Alen HAM, Dreissen JJR. Brain abscess and subdural empyema. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 481-490.
19. Weisberg LA. Cerebral computerized tomography in intracranial inflammatory disorders. *Arch Neurosurg* 1980; 37: 137- 142.
20. Bordley JE, Bischofberger W. Osteomyelitis of the frontal bone. *Laryngoscope* 1967; 77: 1414-1428.
21. Morh RM, Nelson LR. Frontal sinus ablation for frontal osteomyelitis *Laryngoscope* 1967;77: 1424-1428.
22. Lehman RH. Frontal sinus surgery. *Acta Otolaryngol* 1970; 27 0: 1-21.
23. Hardy JM, Montgomery WW. Osteoplastic frontal sinusotomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85: 523- 532.

Седма глава:

РИНОСИНУИТ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

Петко Кабакчиев, д.м.,

Катедра по УНГ болести, Университетска Болница –Лозенец, София

В последните години риносинузитът предизвиква значителен интерес поради няколко причини: натрупани бяха значителни данни за патофизиологията на заболяването, което води и до по доброто лечение; утвърждаването в практиката на компютърната томография (СТ) и ядрено магнитния резонанс (MRI) доведе до детайлизиране на диагнозата; те от своя страна допринесоха за развитието на ендоскопските техники за оперативно лечение. Накрая не трябва да се пренебрегва факта на съвременната глобализация, с нарастващия брой на пътуващи хора, което увеличава заболяемостта от вирусни инфекции на горните дихателни пътища- основен етиологичен фактор в развитието на синусита.

Развитие на околоносните кухини:

Интерпретацията на клиничните симптоми и рентгенологичната картина при патологични състояния на носа и синусите при децата, налага развитието след раждането на околоносните кухини да се познава добре. Ефективното лечение на острите и хронични заболявания също се определя от познаването на анатомията и физиологията на синусите.

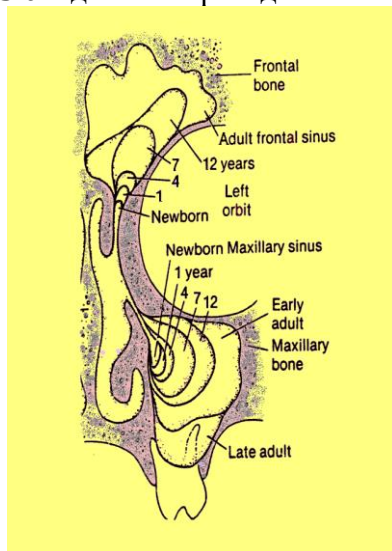
Появата и развитието на различните околоносни кухини започва по време на ембрионалния ериод и продължава основно до пубертета.

Максиларните синуси при раждането имат обем около 0.5cm^3 и продължава да увеличава размера си, като на 7-8 години достигат нивото на пода на носните кухини.

Етмоидалните синуси при раждането са само лигавични гънки и започват развитието си обикновено след петия месец, оформяйки постепенно лабиринт от няколко костни клетки към четиригодишна възраст, с много тънки стени.

Сфеноидалните синуси започват развитието си след раждането (тогава обемът им е около 2mm^3) като разширение на носните кухини нагоре и назад, като не могат да бъдат идентифицирани рентгенологично преди 6-7 годишна възраст.

Фронталните синуси се появяват и започват да нарастват от предни етмоидални клетки, като на 5-6 годишна възраст достигат нивото на горната орбитална стена.



Фиг. 1: Развитие на околоносните кухини при децата

Епидемиология:

Ясно е на всеки специалист, че носните секрети при децата се дължат не само на възпаление на носната лигавица и на хипертрофия на назофарингеалната тонзила, но и на възпаление на околоносните кухини.

Изследвания с компютърна томография демонстрират 64% участие на синусите при хронична гнойна ринорея.⁽¹⁾ Ядрено-магнитния резонанс (MRI) показва синусна патология в 45% при деца без носни оплаквания, при които е правено изследване по друг повод, до 80% изменение на синусите при набъбнали носни конхи, и до 100% промени при наличие на гнойна ринорея.⁽²⁾ Трябва да се отбележи, че тези промени са динамични и при половината от посочените случаи контролният MRI след 6-8 месеца показва нормализиране на образите, дори без провеждането на лечение.

Развитието на синусит се благоприятствува от увеличената продукция на мукус, съгъстяването на мукуса или увреждане на цилиарната активност на епитела.

Във връзка с епидемиологията на риносинусита при децата, има някои определени факта:

- Риносинуситите намаляват драстично след 6-8 годишна възраст, вероятно поради съзряването на имунната защита на децата;
- Децата в детски колективи- ясли и детски градини, страдат значително по-често от тези, гледани в къщи;
- В умерените климатични зони има определено повишаване на честотата на риносинуситите през есенно- зимните месеци;
- Алергичните процеси и зъбните инфекции също имат отношение към честото боледуване на околоносните кухини;
- Децата на родителите пушачи- в къщи и особено в автомобилите, страдат по-често от инфекции на горните дихателни пътища.

Етиология:

Въпреки рядкото изолиране на вируси от носен секрет (около 15%), повечето автори са единодушни, че те са отключващ фактор за риносинусита при децата. Все пак, само 5 до 10% от вирусните заболявания на горните дихателни пътища водят до гноен риносинусит в ранната възраст. Най-честите причинители на острия риносинусит при децата⁽³⁾ са *Streptococcus pneumoniae* (в 31% от случаите, *Haemophilus influenzae* (в 21% от случаите) и *Moraxella catarrhalis*.

Анаеробни причинители се срещат рядко в детската възраст, но могат да се изолират при хронични синусити- най-често са *анаеробни Streptococci (Peptostreptococcus)* и *Bacteroides*.

Важно е, че вземането на материал общо от назалната или назофарингеална секреция за микробиология не е меродавно; само прецизно взетия секрет от средния носен ход може да бъде показателен за микробиологията на синусита (с 83% прецизност).

С развитието на диагностичните методи напоследък, се появяват все повече съобщения за значителната роля на *биофилмите* в патогенезата на рецидивиращите и хронични риносинусити.⁽⁴⁾ Значението на тези многоклетъчни конгломерати, разположени в матрикс от екстрацелуларни полимерни субстанции в патологията на синусите при децата, остава все още недоизяснено.

Симптоми на риносинусита при децата:

Има три основни белега, насочващи към диагнозата:

- Симптомите на острата инфекция на горните дихателни пътища (ринорея, (суб)фебрилитет, кашлица- по изразена нощем, главоболие) продължават повече от 10 дни;
- Инфекцията на горните дихателни пътища протича по-тежко от обикновено, с висока температура, обилен пурулентен секрет от носа, оток на клепачите и увредено общо състояние, главоболие;
- Инфекция на горните дихателни пътища, която след кратко подобрение се влошава отново (с или без фебрилитет).

По общо, симптомите на риносинусит при децата могат да бъдат:^(5,6)

- Ринорея (при 71 до 80 % от случаите, от бистра до гнойна)
- Кашлица (при 50 до 80 %, суха, нощем)
- Температура (при 50 до 60 %, в острия стадий)
- Болка (при 29 до 33 %, в острия стадий)
- Лош дъх от устата (при 30 до 40 %)
- Носна обструкция (при 70 до 100 %, хронична)
- Дишане през устата (при 70 до 100 %, хронично)
- Повтарящи се остри отити или серозен отит (в 40 до 68 %)

- Главоболіе, пълнота и тежест в лицевата област (особено при навеждане на главата)
- Отпадналост

Възможни са и *промени в поведението* на децата, по-често при хронично протичане.

Главоболіето е важен симптом, и неговата локализация може да насочи лекаря към засягането на определен синус, но това обикновено става при по-големите деца. При малките главоболіе може да се предполага по някои белези- държането на главата с ръце, търкане на бузите или челото, удряне на главата, дърпане на косата, притискане на лицето към родителите или към студени повърхности

Клиничен преглед и изследване:

Искаме да подчертаем, че децата с остър синусит много по-често се срещат за първи път с общопрактикуващите лекари и педиатри, отколкото с оториноларинголози. Специалистите по УНГ болести са поставени пред значително предизвикателство, каквото е лечението на рецидивиращите и хронични риносинусити. Прегледът на децата е принципно труден, риноскопията- също.

Предната риноскопия е първата стъпка, но често е недостатъчна - понякога детето позволява само повдигането на носния връх и най-общ ограничен оглед на носните ходове и предната част на долните конхи. Използването на отоскоп при най-малките деца е алтернативен способ.

Ендоскопията с 2.7 мм ригиден ендоскоп (при по-големите деца е възможно и използването на 4 мм) е по-полезна и лесна от флексибилната ендоскопията. При някои деца това обаче е възможно да бъде проведено с помоща на обща анестезия.

При изследването повечето симптоми са видими- кашлицата, гноевидния секрет, наличието на оточна и хиперемирана мукоза, хронично запушения нос, стичане на секрет в назофаринкса и фаринкса, отоците на клепачите, увреденото общо състояние. При риноскопията трябва да се обърне внимание и за възможни деформации на септума, булозна средна конха, полипoidна мукоза или полипи (блокирането на остео-меаталния комплекс от деформации или чужди тела е важна предпоставка за боледуване на синусите).

Почистването на носа и поставянето на памучна лентичка, напоена с локален вазоконстриктор (Xylomethazoline/Olynth, или Oxymethazoline/ Afrine - 0.05%) улесняват изследването и позволяват по-детайлен оглед на средния носен ход.

Отоскопията е важен момент с оглед възможни придружаващи остро възпаление, секреторен отит или дисфункция на Евстахиевата тръба.

При фарингоскопията трябва да се обърне внимание на тонзиларна хипертрофия, еритема или лимфоидна хиперплазия на задната фарингеална стена, наличие на стичащ се от назофаринкса гноевиден секрет.

Микробиологично изследване:

Обикновено не се налага изследване при деца с остър или хроничен риносинусит без усложнения. Индикации за посевка са:

- тежко протичащо заболяване
- остро заболяване, неповлияващо се от терапията през първите 48-72 часа;
- деца с имунна недостатъчност;
- наличие на усложнение (интра-орбитално или интракраниално).

Образна диагностика:

При изразени оплаквания и клинични симптоми рентгенова снимка може да не се прави. При обикновените рентгенографии трябва да се има предвид:

- при деца под 1 година, обикновените рентгенови снимки не носят никаква информация;
- наличие на течност/ниво не може да се види почти никога при деца под 5 годишна възраст;
- задебеляване на мукозата на синусите до 4 мм, наличие на полип (или киста?) - се диференцират трудно на обикновена графия;
- находката при обикновената рентгенография корелира лошо с находката при компютърната томография.

Компютърната томография(СТ)е метод на избор(с контраст, коронарни срезове най-често) се налага при липса на резултат от лечението и при съмнение (или вече настъпило) за усложнение на синусита- образите дават детайлна информация за остиомеаталния комплекс, целостта на костните структури и тъканната реакция, за възможните усложнения.

Ядрено магнитен резонанс (MRI)се налага при вътречерепни усложнения.

За провеждането на MRI или на СТ, се налага седиране на по-малките или некооперативни деца.

Допълнителни изследвания: Ролята на алергията при хроничния риносинусит при децата не е изяснена, но промените на синусната мукоза (изследвания с СТ) са значително повече при деца с алергия.⁽⁷⁾

Алергологично изследване (кожен скарификационен тест, RAST) се препоръчва при деца с хроничен риносинусит и анамнеза за астма, екзема или наличие на няколко симптома, характерни за алергия (кихане, водниста ринорея, набъбнала и бледа носна мукоза).

Имунологични изследвания:

Всички малки деца имат първичен физиологичен имунен дефицит, като някои субкласове IgG достигат нормата едва на 10 годишна възраст. Според Polmar,⁽⁸⁾ рецидивиращите и хронични синусити са най-честата патология при различните първични или придобити (лекуваните за злокачествени заболявания, трансплантираните или пациенти със СПИН или хемофилия) имунодефицитни състояния. Тази група пациенти е с повишен риск за развитието на трудно лечими риносинусити, предизвикани от резистентни или редки бактерии или микози.

При деца с Муковисцидоза (Cystic fibrosis) (причинява се от мутация на ген FES1) заболяването на синусите е чест проблем- над 50% според Yung et al.⁽¹⁰⁾ Brihaue et al.⁽⁹⁾ изследвайки 84 пациента, страдащи от муковисцидоза с ригидна ендоскопия, откриват възпалителни полипи в 45% от тях (на средна възраст 15 г.) и медиално проминираше на латералната носна стена при 12% (средна възраст 5 г.).

Компютърната томография при пациенти с муковисцидоза и хроничен риносинусит⁽¹¹⁾ показва 100% засенчване на предната група синуси (предни етмоидални, максиларни и фронтални синуси), а 57% показват засенчване и на задния комплекс (задни етмоидални и сфеноидални синуси). По правило, максиларният синус е първият засегнат от процесите. При всички деца с медиално проминираща латерална носна стена се откриват мекотъканни сенки (полипи) и голямо количество слузно-гнойна секреция в максиларните синуси. При 80% от тези деца стената е толкова медиализирана, че се допира до носния септум и предизвиква тотална носна обструкция. Все пак Brihaue никога не намира масивна полипоза преди 5 годишна възраст.

Първичната цилиарна дискинезия (PCD) е автозомно рецесивно заболяване, което се среща в средно веднъж на 15 000; по тази причина трябва винаги да се има предвид при новородени с неясни респираторни проблеми или по-големи деца с трудно лечима атипична астма. Симптомите са хронична влажна кашлица и обилно количество храчки, тежък гастро-езофагеален рефлукс, бронхиектазии, риносинусит (рядко с полипоза), продължителен и тежък серозен отит (или продължителен и обилен слузно-гноен ексудат от поставените тимпаностомни тръбички). Около половината от тези деца имат синдром на Kartagener (хроничен риносинусит, situs inversus и бронхиектазии).

Има два скрининг-метода за PCD: захаринов тест (евтин, лесен- но за по-големи деца) и измерване на носен азотен окис (за деца над 5 годишна възраст). При деца с стойностите на носния азотен окис са под 100; стойности над 250 ppb практически изключват заболяването. Трябва да се има предвид, че при значителна конгестия на носната мукоза също може да има много ниски стойности на теста; затова той трябва да се повтори след прилагането на деконгестант, или кратък курс от орален и локален кортикостероид.

Ако детето е прекалено малко за провеждане на тези тестове, или резултатите от тях са позитивни (транспорт > 60 минути, nNO < 250ppb), се изследва честотата на ударите на ресничките в биопсия от носната лигавица (нормално > от 11-16 Hz). Най-точно е изследването с електронен микроскоп (ТЕМ или SEM), като се търсят дефекти на цилиите (разнообразни дефекти, но могат да представляват и преходна картина на носната лигавица след остра инфекция; в такъв случай се налага монослойна клетъчна култура от суспензия).

Гастро-езофагеален рефлукс

Едновременното протичане на инфекциите на горните дихателни пътища и трудно поддаващите се на лечение риносинусити и отити и гастроезофагеалния рефлукс(GER) поражда идеята за причинно-следствени взаимоотношения. GER трябва да се подозира при деца с хронична ринорея, затруднено носно дишане и с хронична кашлица, дрезгав глас и стридор.

Ендоскопската картина на ларингеалната и трахеална мукоза трябва да се интерпретират успоредно с езофагоскопската находка, за да се разберат патологичните взаимоотношения между двете системи (които имат общ ембрионален произход) Диагнозата трябва да се потвърди с 24 часов мониторинг на киселинността на хранопровода: при 30 деца с хронично заболяване на синусите 63% имат езофагеален рефлукс и 32% имат назофарингеален рефлукс.⁽¹¹⁾

Лечение на синусита в детската възраст:

- Антибиотици- Прилагат се при по-тежко протичащо заболяване, при съмнение или вече настъпило усложнение на инфекцията, протрахирано заболяване или при придружаваща бронхиална астма, хроничен бронхит или супуративен отит. Необходим е изборът на ефективни срещу резистентни на пеницилин *Streptococcus pneumonia*, продуциращи β -лактамаза *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, а продължителността на лечението е минимум 10 дни. При хроничните риносинусити антибиотичното лечение оптимално продължава 2 до 6 седмици (през устата или венозно), като се лекуват и придружаващите (системни) заболявания, ако има такива.
- Локални кортикостероиди- Прилагат се за да намалят носния секрет и кашлицата, макар с не винаги добър ефект. Локалните препарати са утвърдени при децата (някои вече над 2 годишна възраст) и са безопасни, дори при по-продължителна

употреба при хроничните случаи. Приложението на локални кортикостероиди подобрява също и бронхиалния статус при деца с хроничен риносинусит и астма.

- Локални деконгестанти- (*xylometazoline* в педиатрични концентрации) могат да се използват при остри процеси, но за кратък период, внимавайки за токсичност. Те нямат място при лечението на хроничните риносинусити.
- Оралните деконгестанти- сиропи, съдържащи *brompheniramine* или *phenylpropanolamine* също нямат съществено значение за лечението на хроничните риносинусити.
- Промивките на носа с изотонични солеви разтвори с телесна температура помагат в значителна степен за отстраняването на секретите и намаляване на отока на лигавицата. За да бъдат ефективни, промивките трябва да бъдат на целите носни кухини, неколкостранно в денонощието. Има и редица съобщения за много добри резултати от продължителни (поне месец) промивки с хипертоничен разтвор (3.5%) на NaCl.⁽¹²⁾ Проучвания показват и значително подобрене на бронхиалната хиперреактивност при астматични деца и хроничен риносинусит от редовните промивки на носните кухини.⁽¹³⁾
- При наличие на гастроезофагеален рефлукс се налага лечението му, тъй като това подобрява в значителна степен синус-назалните симптоми, по този начин евентуално избягвайки оперативно лечение.⁽¹⁴⁾
- Оперативно лечение на риносинуситите при децата

Към оперативно лечение трябва да се пристъпва след провеждането на пълни изследвания за възможните причини за състоянието и изчерпване на възможностите на продължителното консервативно лечение.

Абсолютни индикации са:

- Масивна полипоза с пълна обструкция на носните кухини (при муковисцидоза, когато има и медиализация на латералната стена на носа)
- Мукоцеле или пиоцеле
- Антрохоанален полип
- Микотичен риносинусит
- Орбитални усложнения (субпериостален абсцес, абсцес на орбитата)
- Вътречерепни усложнения на риносинуситите (суб- и епидурални абсцеси)

Възможни индикации са:

- Хронични риносинусити с чести екзацербации и перзистирещи въпреки оптимално консервативно лечение, без придружаващо заболяване.

От прилаганите оперативни методи през последните 40 години, някои вече не се препоръчват:

- Пункциите и промивките на максиларните синуси- като неефективни;
- Операцията на Caldwell – Luc е противопоказана при деца поради опасността от увреждане на зъбните зародиши.
- Антростомията през долния носен ход- поради постоперативните стенози в голямата част от случаите;
- Трефинация на фронталните синуси (a modo Beck) и промивки при хронични процеси, поради липса на траен ефект.

Постоперативното проследяване на децата с хроничен риносинусит (и / или и двустранен серозен отит), при които е била направена само аденоидектомия, установява малка ефективност на тази операция, освен в случаите на изолирана хипертрофия на назофарингеалната тонзила. Все пак, някои автори препоръчват аденоидектомия да се прави преди PESS, особено при по-малки деца, с определени обструктивни симптоми.⁽¹⁵⁾

През 1998 година е постигнат международен консенсус по повод оперативното лечение в детската възраст и е приета и препоръчана ендоскопската хирургия на носа и синусите (известна вече като *PESS-paediatric endoscopic sinus surgery*). Терминът „Функционална“ се предлага да бъде свързан с възстановяване функцията (вентилация и дренаж) на остиомеаталния комплекс.⁽¹⁶⁾ Обикновено операцията е консервативна-отстраняване на прос. uncinatus, частична (предна) етмоидектомия с отваряне на bulla ethmoidalis, с или без антростомия през следен носен ход. Проведените мета-анализи показват че в такъв обем ендоскопската хирургия при децата е безопасна процедура⁽¹⁷⁾ (в опитни ръце), като цикатриксите в остиомеаталния комплекс са най-сериозните усложнения. Засега не са описани и антроморфични отклонения в нарастването на лицевия скелет при оперирани по този начин деца.

Напоследък при остър фронтален или максиларен синусит навлиза по-широко балонната дилатация на назофронталния дукт и естествения отвор на максиларните синуси (със специален катетър) под ендоскопски контрол; този сравнително консервативен метод вероятно ще намери приложение и при лечението на хроничните риносинусити с блокаж на дренажа през остиомеаталния комплекс.

Заклучение

Проблемът с лечението на хроничния синусит напоследък идва от нарастващия брой деца с хронична ринорея, бронхиална астма, алергии и други хронични заболявания, водещи до хроничен синусит. От друга страна, факторите на околната среда се обогатяват с нови вредности, увеличава се много бързо консумацията на антибиотици (като се има предвид също антибиотиките, прилагани при агрокултурите, животновъдството и рибовъдството) и това води до нови резистентни щамове микроорганизми. Липсата на стандартизация и контрол при производството на хранителни продукти също оказва сериозно влияние при храненето на децата, за съжаление все още неясно и непредсказуемо. Усъвършенстваната диагностика на заболяванията ни дава данни за нови заболявания и причинителите им- HIV, биофилми, преони (JKD).

Въпреки всички тези предизвикателства трябва да се знае, че повечето контролирани изследвания ясно подчертават тенденцията заболяванията на синусите в детската възраст да оздравяват от само себе си в големия си процент, което вероятно се дължи на съзряването на имунната система с израстването.

Литература:

1. Van der Veken PJ, Clement PA, Buisseret T, Desprechins B, Kaufman L, Derde MP. CT-scan study of the incidence of sinus involvement and nasal anatomic variations in 196 children. *Rhinology*. 1990;28(3):177-84.
2. Gordts F, Clement PA, Destryker A, Desprechins B, Kaufman L. Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-ENT paediatric population. *Rhinology*. 1997 Dec;35(4):154-7.
3. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 36th edition, Sperryville, VA, 2006, p.36.
4. Al-Mutairi D, Kilty, SJ. Bacterial biofilms and the pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 2011;11:18-23
5. Riding KH, Irvine R. Sinusitis in children. *J Otolaryngol*. 1987 Aug;16(4):239-43.
6. Clement PA, Bijloos J, Kaufman L, Lauwers L, Maes JJ, Van der Veken P, et al. Incidence and etiology of rhinosinusitis in children. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1989;43(5):523-43.
7. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol*. 1999;13(5):345-7.
8. Polmar SH. The role of the immunologist in sinus disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(3 Pt 2):511-4; discussion 4-5.
9. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(12 Pt 1):1081-6.
10. Brihaye P, Clement PA, Dab I, Desprechin B. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994;28(2-3):141-7.

11. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126(7):831-6.
12. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 1998;101(5):602-5.
13. Tsao CH, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness. Chest. 2003;123(3):757-64.
14. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder BL. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;121(3):255-62.
15. Ungkanont K, Damrongsak S. Effect of adenoidectomy in children with complex problems of rhinosinusitis and associated diseases. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004 Apr;68(4):447-51.
16. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: consensus meeting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998 Jan;124(1):31-4.
17. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 1998;108(6):796-9.

Осма Глава:

ОСНОВНИ НАСОКИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХРОНИЧНИЯ РИНОСИНУИТ

Румен Бенчев

Терапевтичният подход при ХРС цели прекъсване на порочния кръг довел до дисфункция на остиомеаталния комплекс. Това включва подобряване дренажа на синусите, възстановяване реологичните свойства на мукуса, елиминиране на инфекцията, редуциране на възпалението.

През последните 20 години FESS се утвърди като основен метод за хирургично лечение на ХРС. Персистиращото заболяване на лигавицата на синусите, което се установява при около половината от оперираните пациенти обаче, илюстрира ограниченията на оперативното лечение само по себе си. Оптималното лечение на ХРС изисква в повечето случаи комбинирано хирургично и медикаментозно лечение.

Възпалителен оток се атакува с противовъзпалителни средства – кортикостероиди, антибиотици, деконгестанти. С това се цели възстановяване на вентилацията и дренажа на синусите.

Възникналата мукоцилиарна дисфункция се третира с муколитици, секретолитици, секретомоторици, носни промивки.

Препоръчаното от Европейското дружество по ринология и Европейската асоциация по алергология и клинична имунология /1/ лечение на ХРС на базата на рандомизирани, плацебо контролирани изследвания е:

- Назални и системни кортикостероиди;

- Антибиотици при екзацербация;
- Промивки на носа с физиологичен разтвор.

Препоръки за ОПЛ:

- Интраназални кортикостероиди /ИНС/
- Носни промивки
- Антихистамини при алергични болни

Препоръки за оториноларинголози:

- При леки симптоми се използват ИНС
- При умерени симптоми - ИНС + кратки курсове със системни стероиди
- При тежко протичане - Оперативно лечение с допълнителен курс със системни и ИНС /1/.

Лечение на риносинусита с кортикостероиди

Днес се приема от мнозинството експерти в ринологията, че хроничното възпаление е основният проблем при хроничния риносинусит с или без назална полипоза и в тази връзка използването на противовъзпалителни медикаменти е от голямо значение. Кортикостероидите са най-често употребяваните противовъзпалителни лекарствени средства при хроничен риносинусит, особено за този с назална полипоза. И системните, и локалните кортикостероиди влияят на функцията на еозинофилите чрез подтискане на тяхната преживяемост и активация, и индиректно, чрез намаляване на секрецията на цитокини и хемокини от назалната мукоза и епителните клетки на полипите.

Кога се провежда лечението с назални кортикостероиди?

1/ Периодично, като поддържащо лечение през няколко месеца, особено в случаите с назална полипоза;

2/ Следоперативно, след първите 3 седмици от операцията, за период от най-малко 3 месеца.

3/ При триадата на Widal – Samter лечението е до 1 година без прекъсване.

Системните кортикостероиди се прилагат при по-изявени симптоми и най-вече при ХРС с носна полипоза. Краткотрайни /1-2 седмични/ курсове при болни с назална полипоза или хиперреактивна лигавица често водят до рязко подобрене на симптомите. Използват се също и предоперативно, особено при инфектирана полипоза. Поради страничните ефекти на системните кортикостероиди, препоръчително е да се започне с най-малката ефективна доза, примерно 30 мг. Prednisone дневно, след което постепенно дозировката да се намалява /13/.

Антибактериална терапия

Проблеми:

- Кога да се провежда?

- Колко дълго?
- Какъв антибактериален агент?

Кога да се провежда?

Предоперативното приложение на антибиотици цели: намаляване на бактериалния товар, редуциране на инфекцията, осигуряване на по-добра визуализация при оперативното лечение.

Следоперативната антибактериална терапия има за цел да предотврати инфекцията при задръжката на секречия в синусите.

Антибиотично лечение се прилага и при екзацербация на ХРС за ерадикация на бактериалния причинител, премахване на симптоматиката, предпазване от усложнения /13/.

Колко дълго?

Съществуват значителни противоречия за продължителността на антибактериалната терапия. Все пак, напоследък се приема предоперативното лечение да е 1 седмица, следоперативно – 3 седмици - до възстановяване на мукоцилиарния транспорт и отстраняване на състените секрети и при екзацербация – 3 - 6 седмици – до възстановяване на мукоцилиарния транспорт и ерадикация на патогена /13/.

Какъв антибактериален агент?

Микробиология на ХРС

Предполага се, че ХРС е заболяване, при което увредената лигавица на синусите е загубила нормалното си състояние на стерилност, поради което редица изследователи приемат, че бактериите играят роля само при острите екзацербации на синусита /14,15,16/. Според направените изследвания на болни с ХРС от 1981 г насам се установява полимикробна флора. Преобладаващите аеробни бактерии са *CNS*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, Грам +/- *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *E. coli*. Анаеробните бактерии са *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*.

Спреди Европейското дружество по ринология и Европейската асоциация по алергология и клинична имунология /1/, екзацербациите на ХРС се лекуват както епизодите на остър бактериален ринусинусит /ОБРС/.

Българско Ринологично Сдружение и Българското Сдружение по Оториноларингология, хирургия на глава и шия препоръчват следната антибактериална терапия при ОБРС:

При млади пациенти без допълнителни рискови фактори (в това число и провеждано в рамките на 1 месец антибиотично лечение) и леко протичане на заболяването, като средство на първи избор са бета-лактамите антибиотици: amoxicillin/clavulanate в дозировки от 45-90 mg/kg тегло за amoxicillin.

При наличие на алергия към amoxicillin се препоръчва терапия с респираторни флуорхинолони – levofloxacin, moxifloxacin; цефалоспоринови втора и трета генерация – cefprozil, cefuroxim axetil, cefpodoxim proxetil, cefixim; линкозамиди – clindamycin;

азалиди и макролиди – azithromycin, clarithromycin, като в тези случаи трябва да се държи сметка за риска от терапевтичен неуспех, дължащ се на резистентността на микроорганизмите към изброените антибиотици.

При неуспех на първоначалната терапия след 72 час се включват респираторни флуорхинолони – levofloxacin, moxifloxacin или amoxicillin/clavulanate в дозировки от 90 mg/kg тегло за amoxicillin.

Напоследък се заговори и за дълготрайна /най-малко 3 месеца/ нискодозова терапия с макролиди. Основанията са не толкова антибактериалните свойства на макролидите, колкото тяхната противовъзпалителна функция – намаляват нивата на цитокините IL-5, IL-8, GM-CSF подобно на преднизона. Нейното приложение се препоръчва най-вече при пациенти противопоказни за КС терапия и следоперативно третиране след FESS. Дозировката е половината от обичайната антибактериална доза /17 /.

Лечение с муколитици

Основанията за това лечение са наличието на увредена мукоцилиарна функция, променени реологични свойства на мукуса /гъст, лепкав секрет/ при ХРС. Муколитиците се използват и в следоперативния период поради промените в лигавицата непозволяващи нормално оттичане на секрета. Това са наличие на ранева повърхност, тенденция към образуване на кори от гъстия секрет, невъзстановена мукоцилиарна функция на лигавицата. Те променят състава на секрета чрез промяна на съотношението мукус/серомукус, подобряване на мукоцилиарния клирънс като ускорява движенията на цилиите и променя свойствата на вече сформирания мукус.

Кога да се провежда?

1/ Периодично, при засилване на симптомите, в съчетание с ИНС. /Терапията се започва едва след частично възстановяване на вентилацията/.

2/ При изостряне на бактериалното възпаление. /Терапията се започва едва след частично възстановяване на вентилацията/.

3/ Следоперативно, още в първите следоперативни дни.

Колко дълго?

Предоперативно – 3-4 седмици, следоперативно - до възстановяване на мукоцилиарния транспорт – от 3 седмици до 2 месеца.

Деконгестанти

За деконгестанти се използват алфа-адренергични агонисти. Те водят до вазоконстрикция на капацитивните съдове на лигавицата и намаляват нейния оток. Деконгестантите са локални и системни. При локалните има опасност от медикаментозен ринит при продължителна употреба. Системните деконгестанти могат да се използват по дълго, но има опасност от екзацербация на хипертоничната болест и безсъние.

Максимална медикаментозна терапия на ХРС

Дефиницията за максимална медикаментозна терапия не е универсална. Използваните медикаменти, времетраенето и начина на тяхното приемане, могат да се

различават в зависимост от предпочитанията и опита на отделните специалисти. Поради липса на контролирани клинични проучвания, тя не е включена в консенсусните решения както в Европа, така и в Америка. Максималната медикаментозна терапия представлява комбинация от лекарствени средства, с действие насочено към подтискане на изявите на ХРС.

Индикации: Тежки форми на ХРС – предоперативно, следоперативно.

Целта на ММТ е: да осигури дренаж на запушените синусни отвори и задържана секречия, да намали отока на лигавицата, да елиминира бактериалните причинители или фунги. Тя включва:

- 1/ Антибактериална терапия – 3 седмици – след антибиограма;
- 2/ Деконгестанти – 3-5 дни;
- 3/ Кортикостероиди –
 - ИНС – двойна дозировка,
 - системни КС – при полипоза – започва се от 60 мг преднизон с намаляване на дозата – до 3 седмици.
- 4/ Муколитици – 3 седмици;
- 5/ Антихистамини – само при алергия /влошават мукоцилиарния транспорт/
- 6/ Промивки на носа
- 7/ Антилевкотриени?
- 8/ Антифунгиална терапия?
- 9/ Имунотерапия – алергия, триада на Widal – Samter /13, 18 /.

Перспективите на терапията на ХРС са може би въвеждането на антицитокини, които са насочени срещу цитокините, отговорни за акумулацията на Ly и Eo при хроничното възпаление /6/.

Изводи:

- Лечението на риносинуита представлява предизвикателство за ОПЛ и УНГ специалиста.
- То трябва да е насочено към преодоляване на нарушената вентилация и дренаж на синусите, отстраняване на инфекциозния агент и подтискане на лигавичното възпаление.
- За постигане на тази цел е възможно използването както на оперативно, така и на консервативно лечение на риносинуита.
- Най-често лечението на ХРС е комбинирано и включва минимално инвазивни хирургични процедури и максимална медикаментозна терапия.
- Основните групи медикаменти за лечение на ХРС са:

- Кортикостероиди;
- Антибиотици;
- Муколитици;
- Деконгестанти;
- Физиологичен разтвор – промивки;
- Антихистамини – при алергия;
- Антилевкотриени?
- Антифунгиална терапия?

Литература:

1. Fokkens W. et al. EAACI. EPOS. Rhinology 2007; Suppl.20.
2. Fendrick et al. Economic burden of non-influenza related viral respiratory tract infections in the USA. Arch Int Med 2003;163:487-494
3. Ober N. Respiratory tract infections: consider the total cost of care. Drug Benefit Trends 1998; 10 (Suppl): 23-29
4. Ray et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contribution to asthma, rhinitis and other airway disorders. J Allergy Clin Immunol 1999;103: 408-414.
5. Meltzer E. Et al. Rhinosinuitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: Suppl. 6.
6. Bernstein JM. Chronic sinusitis with and without nasal polyposis. In Sinusitis. From microbiology to management. Edd. Brook I. 2004; 18: 371-402
7. Bachert C. et al. J Allergy Clin Immunol. 1997; 99: 837;
8. Bachert C., Geveart P. Allergy. 1999; 54 (suppl. 57) :116;
9. Bachert C. et al. Am J Rhinol. 2000;14:279;
10. Bachert C. et al. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:607;
11. Bolard et al. Allergy. 2001;56:333;
12. Simon H et al. Int Arch Allergy Immunol. 1997;113:206.
13. Clerico D, Medical treatment of chronic sinus disease. In Diseases of the sinuses. Edd. David Kennedy 2001; 13:155-167.
14. Orobello P et al, Microbiology of chronic sinusitis in children. Arch Otolaryng Kead Neck Surg 1991;117: 980-3.
15. Van Cauwenberg P. et al, Microbiology of chronic sinusitis. Acta Otolaryngol Belg. 1997; 51: 239-46.
16. Wald E. Chronic sinusitis in children. J. Pediatr. 1995;127:339-47.
17. Cevin A., Wallwork B. Rhinology 2007; 45:256
18. Chin AG, Becker DG, In Sinusitis. From microbiology to management. Edd. Brook I. 2004.

Глава девет:

СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКИ РАЗХОДИ СВЪРЗАНИ С ХРОНИЧНИЯ РИНОСИНУИТ И НОСНИТЕ ПОЛИПИ

Христо Златанов, Венцислав Цветков

Преки разходи:

Хроничният риносинусит може да бъде увреждащ за пациентите и представлява голям икономически разход за обществото под формата на директни разходи и понижена производителност. За по-добра оценка на социално-икономическото влияние

на хроничния риносинусит е прегледана англоезичната литература. Данните извън САЩ са много ограничени. В една публикация от 1999, Ray et al изчисляват, че в САЩ общите директни (лекарствени и хирургични) разходи свързани със синусит са потресаващите \$5,78 милиарда. Тази цифра е екстраполирана от държавни проучвания като националното здравно проучване и данни за медицинските разходи. Разходите за преглед от лекар водещ до поставяне на първична диагноза синусит са \$3,39 милиарда, което не отразява целите разходи за радиографски изследвания, лекарства или загуби от понижена производителност.

Взимайки предвид, че други заболявания на дихателните пътища са свързани с риносинусит, Ray et al използват Delphi метода, за да определят количествено колко често риносинусита е второстепенна диагноза допринасяща за основната диагноза определена от лекар. Група от експерти изследва развитието на риносинусит едновременно със заболявания като астма, среден отит и алергичен ринит и определя, че 10-15% от разходите свързани с тези заболявания се дължи на риносинусит, което увеличава икономическата тежест на риносинусит до често споменаваната сума от \$5,78 милиарда. Доклада на Ray се основава на данни събрани от Националния център за здравна статистика и не се опитва да различи острия риносинусит от хроничната форма на това заболяване. Анализирайки разходите за поставяне на диагноза за хроничен риносинусит, Stankiewicz и Chow заключават, че в настоящия момент субективната диагностична парадигма за хроничен риносинусит е най-изгодна, макар и по-неточна. Franzese and Stringer правят икономически анализ, като сравняват пълно КТ изследване с ограничено КТ изследване направено само с коронарни срези. В това проучване ограниченото КТ изследване е по-неизгодно от пълното КТ изследване, като струва \$217,13 повече на правилно поставена диагноза.

През 2002 г., Murphy et al, изследват една здравноосигурителна организация, за да оценят разходите за ХРС. Авторите сравняват разходите за членове с диагнозата ХРС с разходите за членове без тази диагноза през 1994 г. и успяват да определят директните медицински разходи за заболяването въз основа на платените реимбурсации вместо на подадените такси от медицинските лица. Според проучването на Murphy, пациентите с диагноза ХРС са имали 43% повече амбулаторни и 25% повече спешни прегледи от общата популация ($p = 0,001$). Пациентите с ХРС са изпълнили 43% повече рецепти, но са имали по-малък болничен престой от общата популация възрастни пациенти членове на здравноосигурителната организация. Общата цената за лечение на пациенти с ХРС е \$2609 на година, 6% повече от средния възрастен пациент в здравноосигурителната организация. Поради това, че пациентите получават всички здравни грижи в една интегрирана система, тази цифра включва и разходите за радиографски изследвания, хоспитализация и медикаментозно лечение. Грижите за пациенти с ХРС струват \$206 на година на пациент, като допринасят за изчислени национални директни разходи от \$4,3 милиарда годишно въз основа на статистиката от 1994 г. за 20,9 милиона пациенти потърсили помощ във връзка с ХРС. При използване на по-новите данни за 32 милиона засегнати пациента, общата цена би се увеличила до \$6,39 милиарда годишно.

Изследвайки разходите за медикаментозно лечение на ХРС Gliklich и Metson докладват в проучване от 1998 г. за годишни разходи от \$1220. Тази цифра е сумата от медикаменти разпространявани без рецепта (\$198), носни спрейове (\$250) и антибиотици (\$772). В статия за фармакоикономичен преглед на антибактериалното лечение при остър риносинусит, Wasserfallen et al редполагат, че от различните лечебни стратегии, симптоматичното лечение (лечение на пациенти с антибактериални средства само ако състоянието им не се подобри след 7 дни) е най-изгодния подход, в сравнение с лечение на пациентите въз основа на специфични клинични критерии, емпирично

лечение с антибиотици или лечение ръководено от радиографски резултати. В Европа е открито само едно проучване, което разглежда разходите за лечение на ХРС. Това проучване е проведено при пациенти с тежък хроничен риносинусит посещаващи университетска болница в Холандия. Директните разходи за лечение на ХРС при тези тежки пациенти е \$1861/година. Няма данни, които да правят разлика в разходите при лечението на носни полипи и ХРС.

В заключение, от тези ограничени данни може да изведем, че средните директни разходи за лечение на пациент с ХРС на година са между \$200 и \$2000, в зависимост от тежестта на заболяването.

Непреки разходи:

Проучванията за преките медицински разходи показват социалноикономическата тежест на заболяването. Въпреки това общите разходи от ХРС са по-големи. С 85% от пациентите с ХРС в работна възраст (между 18 и 65 години) непреките разходи като пропуснати работни дни и намалена производителност значително увеличават икономическата тежест на заболяването.

Goetzel et al. се опитват да определят количествено непреките разходи от риносинусита. Тяхното проучване от 2003 г. води до определяне на риносинусита като едно от десетте най-скъпи заболявания за работодателите в САЩ. Голяма база данни от много работодатели е използвана за проследяване на застрахователни искове през здравноосигурителните полици на работниците, дните отсъствие от работа и исковете за краткосрочна неработоспособност. Епизодите на заболяване са свързани с дните отсъствие от работа и исковете за неработоспособност, като правилно свързват отсъствието с дадено заболяване.

В проучване с голяма група участници (375 000), общите разходи за риносинусит на работник на година са \$60,17; 46% от които са разходи поради отсъствие от работа и неработоспособност. Тези цифри представляват разходите за работодателите без да включват другите разходи и поради това значително подценяват общата икономическа тежест на заболяването. В своето проучване от 2003 г. Bhattacharyya използва въпросници попълнени от пациентите за определяне на преките и непреките разходи свързани с ХРС. Пациентите попълват въпросник оценяващ симптомите на заболяването, употребата на медикаменти и пропуснатите работни дни поради ХРС. Според Bhattacharyya цената за лечение на ХРС на пациент на година е \$1539. 40% от тези разходи се дължат на непреки разходи от отсъствие от работа, средният брой дни отсъствие от работа в тази група от 322 пациента е 4,8 дни (95% ДИ 3,4 – 6,1).

Проучването на Bhattacharyya се опитва да анализира както преките, така и непреките разходи от ХРС и крайните цифри са огромни. Ако се приеме разход от \$1500 на пациент на година и ако се приеме, че ХРС засяга 32 милиона американци, общия разход за заболяването би бил \$47 милиарда, ако тежестта на заболяването е сходна с тази на пациентите оценени в проучването. Все пак това би било невярно схващане. Трябва да се отбележи, че в това проучване разглежданата популация пациенти е образувана чрез визити при оториноларинголог. Поради това тази група пациенти вече са имали неуспешно лечение от общопрактикуващ лекар или друг оториноларинголог. Терапевтичните мерки предприети от специалист е по-вероятно да бъдат отклонени към по-агресивно и съответно по-скъпо лечение.

Цената на отсъствие от работа е огромна и въпреки всичко това е само началото. Общото здравно състояние на пациент с ХРС е по-лошо в сравнение с нормалната популация в САЩ. Това понижено качество на живот не само води до отсъствие от работа, но и допринася за идеята за „просто присъствие“ или намалена работоспособност по време на работа. Ray et al. изчисляват по Националното проучване със здравно интервю от 1994 г., че пропуснатите работни дни поради риносинусит са

12,5 милиона и дните с ограничена активност са 58,7 милиона. Икономическите загуби дължащи се на намалена работоспособност не могат лесно да се определят, но със сигурност увеличават икономическата тежест на заболяването.

В България социално-икономическите разходи са идентични, тъй като няма профилактика и самосъзнание за сериозността на заболяването от страна на самия пациент, неговата небрежност и незакупуване на медикаменти, както и нежеланието му да се преглежда от оториноларинголог води до редица усложнения и в следствие още по-големи социално-икономически разходи.

Българското Ринологично Сдружение апелира за ранна профилактика, екзактна и точна диагностика, както и правилно преведено лечение с последващи многократни профилактични прегледи при български оториноларинголози. Взаимната колаборация с общопрактикуващите лекари, педиатри и алерголози ще спомогне българските пациенти да имат добро качество на живот на фона на съществуващо заболяване.

Литература:

1. Polmar SH. The role of the immunologist in sinus disease. J Allergy Clin Immunol 1992;90(3 Pt 2):511-4; discussion 514-5.
2. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in the allergic child. Pediatr Clin North Am 1988;35(5):1091-101.
3. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. Med Clin North Am 2000;84(3):597-607.